



Valoración de la respuesta radiológica al tratamiento con inmunoterapia en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado

Mario Matute¹, Anna Darnell^{1,2}, Ernest Belmonte^{1,2}, Sergio Muñoz², María Reig², Jordi Rimola^{1,2}

¹Servicio de Radiología (CDI), Hospital Clínic de Barcelona.

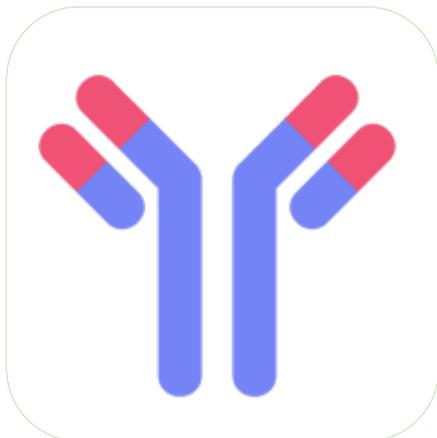
²Unidad de Oncología Hepática (BCLC), Hospital Clínic de Barcelona



Introducción

Patrones de respuesta inmuno-específicos

La **valoración de la respuesta** al tratamiento es un factor importante en la optimización del manejo clínico de los pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC).



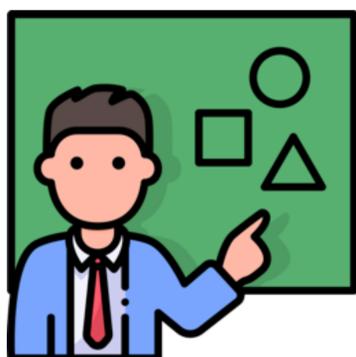
La **inmunoterapia** es tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad CHC en estadio avanzado no candidatos a cirugía o tratamiento loco-regional [1,2].

La existencia de **patrones de respuesta inmuno-específicos** aumenta la complejidad de la valoración de la respuesta, por lo que es importante estar **familiarizado** con los mismos.





Objetivos



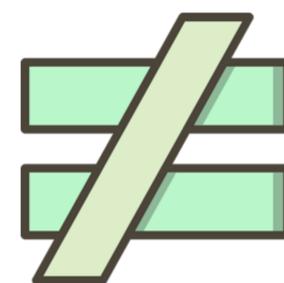
Presentar de **forma gráfica** los patrones de respuesta inmuno-específicos del CHC que difieren de los patrones de respuesta convencionales.

PSEUDOPROGRESIÓN

HIPERPROGRESIÓN

RESPUESTA DISOCIADA

Revisar las principales diferencias entre los criterios **RECIST 1.1** y **iRECIST** para la óptima categorización de la respuesta tumoral.





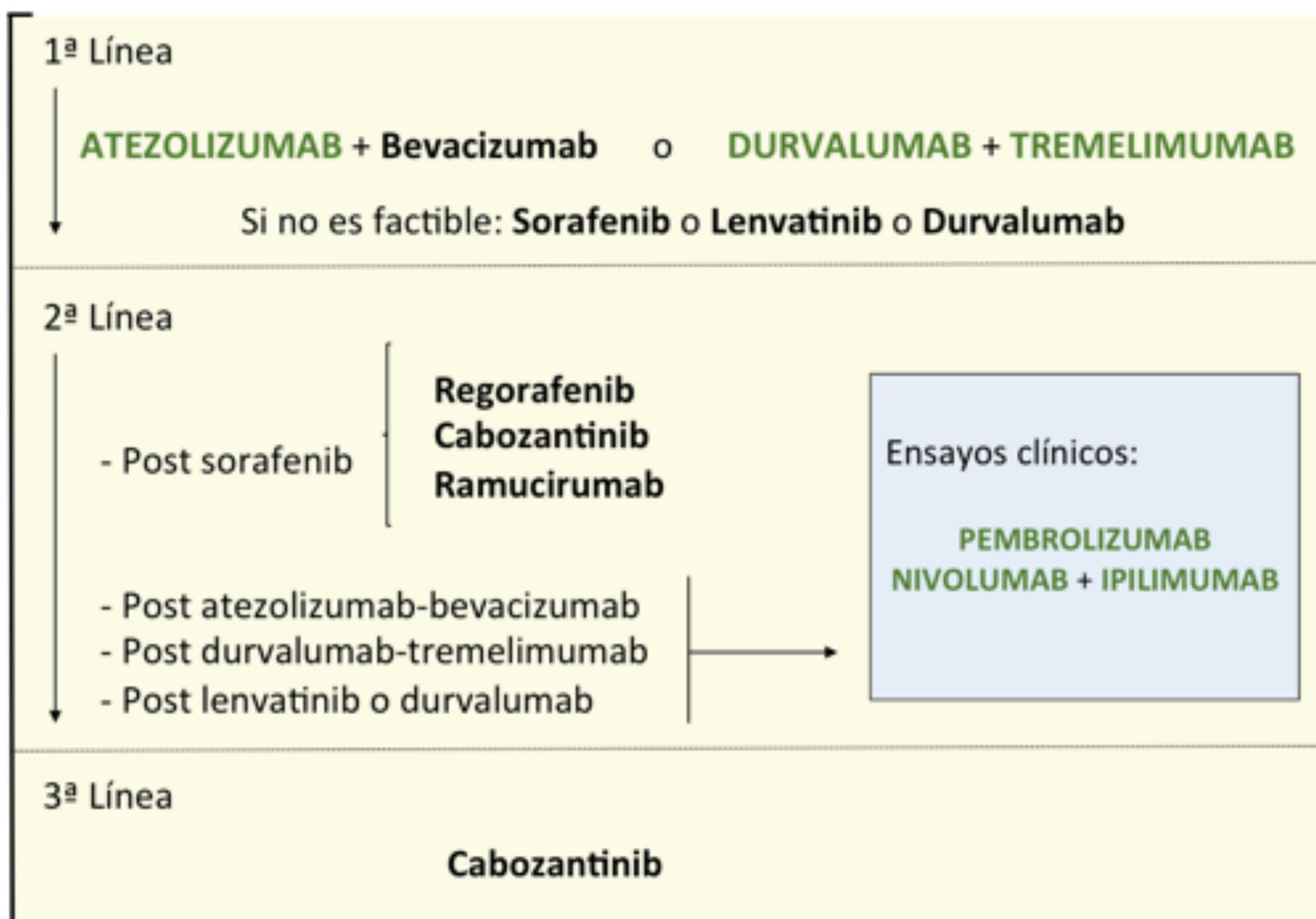
Revisión del tema

Tratamiento sistémico del CHC

El esquema de tratamiento del CHC en fase avanzada ha recibido **múltiples actualizaciones** en los últimos años:

- El **Sorafenib** (2007) fue el primer fármaco que demostró aumentar la supervivencia en este grupo de pacientes.
- Posteriormente, se han ido incluyendo **diferentes alternativas** en las distintas líneas terapéuticas, siendo actualmente la **inmunoterapia** parte del arsenal terapéutico en este contexto [1-3].

Esquema terapéutico simplificado propuesto por el BCLC (2022) [1].

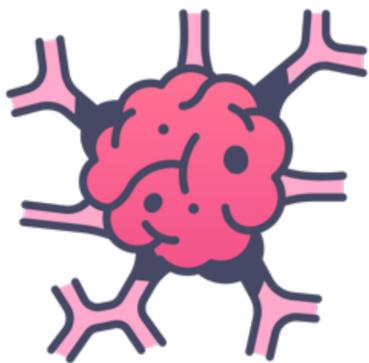




Revisión del tema

Mecanismo de acción de la inmunoterapia

El **sistema inmunitario** desempeña un papel fundamental en el control de la progresión oncológica.



Los **tumores** son capaces de evadir la respuesta inmunitaria antitumoral a partir de la expresión de **señales inhibitorias** que participan en los puntos de control inmunitarios [3-4].

Este *microambiente* inmunosupresor resulta fundamental en el desarrollo y progresión de la carcinogénesis.

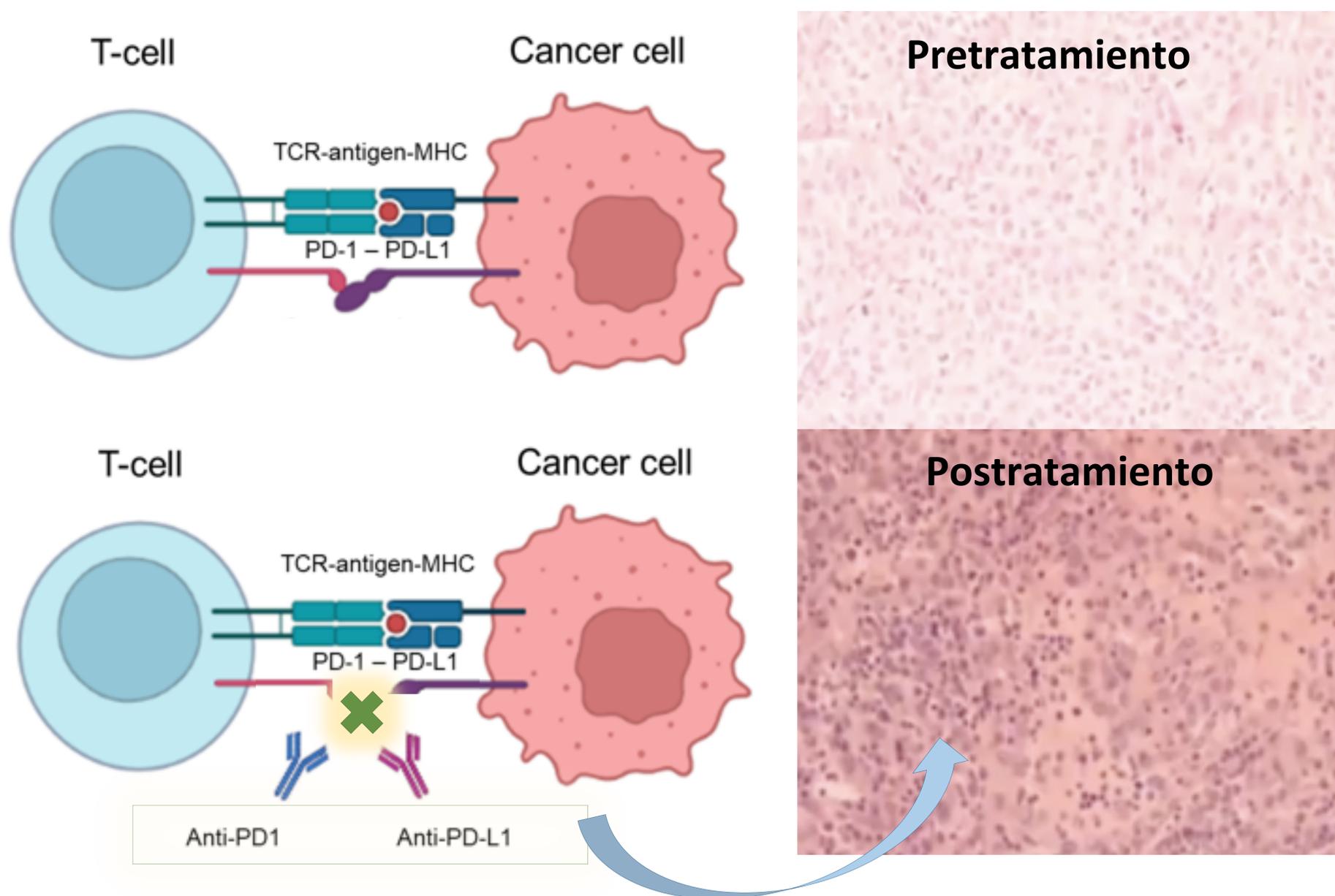


Cualquier estrategia terapéutica que contribuya a superar estas barreras inmunosupresoras y facilite una respuesta inmunitaria efectiva representa una forma de **inmunoterapia**.

Mecanismo de acción de la inmunoterapia

Existen múltiples formas de inmunoterapia, entre las que destacan los denominados:

Inhibidores de los puntos de control inmunitarios
(ICI, del inglés, *immune checkpoint inhibitors*)



Mecanismo de acción de los ICI. Las células tumorales tienen la capacidad de producir moléculas inhibitorias (PD-L1) que evitan la respuesta inmunitaria. **El bloqueo** de esta interacción a partir de **anticuerpos monoclonales (ICI)** provoca una **reacción inmune antitumoral que se traduce** en forma de infiltración linfocitaria de la lesión tumoral. Este hecho **es diferencial** con respecto a las terapias citotóxicas convencionales, y ha revolucionado el paradigma de la evaluación de la respuesta terapéutica.

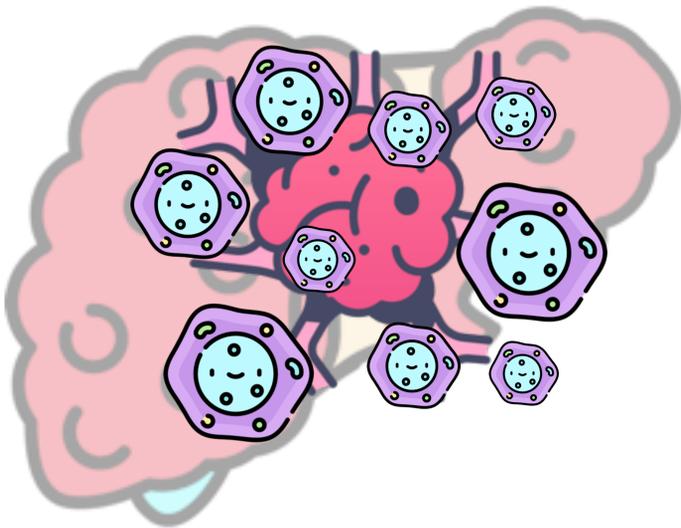


Mecanismo de acción de la inmunoterapia

La **respuesta variable** a la inmunoterapia en el CHC se explica parcialmente por la variabilidad que existe en lo que respecta al **microambiente** tumoral:

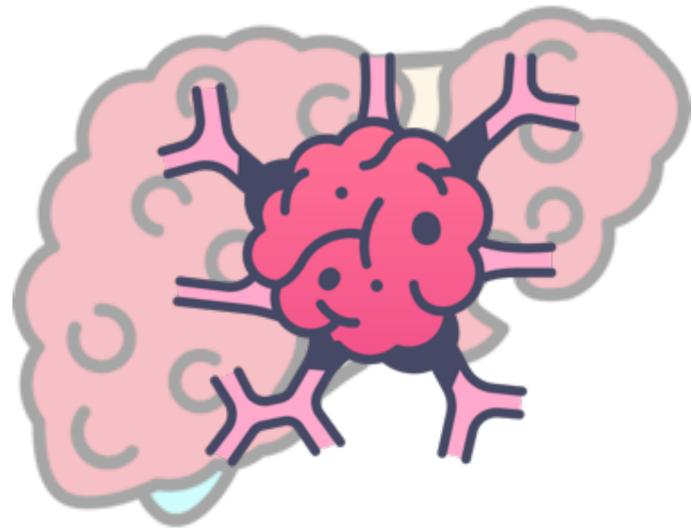
En este sentido, podemos categorizar estos tumores en [5]:

Tipo **"inflamado"** **35%**



Infiltración de **células T funcionantes**, y **sobre-expresión** de genes diana como **PD-L1** y **CTLA-4**.

Tipo **"NO inflamado"** **65%**



Infiltración **escasa** de **células T**, y **niveles bajos** de expresión de **PD-L1** y **CTLA-4**.

El desarrollo de **marcadores de imagen** que permitan identificar el grado de expresión génica de estas dianas, así como determinados microambientes inmunológicos, ayudaría a **predecir la respuesta** a estos tratamientos, un hecho fundamental en la era de la medicina personalizada.



Revisión del tema

Respuestas inmuno-específicas en contexto de CHC

Los **patrones de respuesta inmuno-específicos** aumentan la complejidad de la valoración radiológica al incluir respuestas que no se habían descrito en las terapias convencionales [6-8].

El crecimiento tumoral y/o la aparición de nuevas lesiones puede deberse a **actividad antitumoral** mediada por infiltración de células inmunes, por lo que **no siempre** implica una progresión tumoral.



Se han descrito tres patrones atípicos de respuesta y progresión en tumores tratados con inmunoterapia.

PSEUDOPROGRESIÓN

HIPERPROGRESIÓN

RESPUESTA DISOCIADA



Revisión del tema

Pseudoprogresión [6-8]

Es la respuesta específica de la inmunoterapia **más relevante**.

¿POR QUÉ **PSEUDO...PROGRESIÓN**?

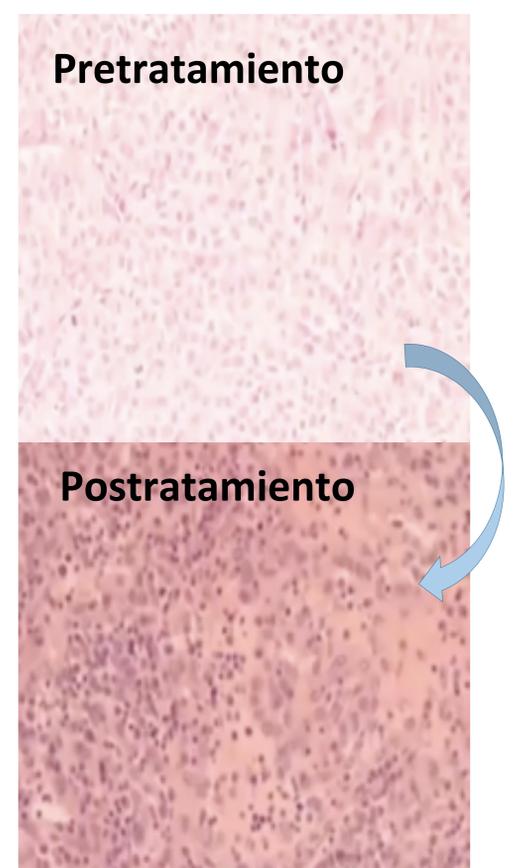


El nombre se le atribuye porque este patrón se clasificaría inicialmente como una progresión de acuerdo a los criterios de respuesta convencionales (RECIST 1.1). Sin embargo...

Al crecimiento inicial del tamaño tumoral y/o la aparición de nuevas lesiones **le sigue una disminución** que cumple criterios de respuesta parcial o completa en los controles sucesivos.

Según lo mencionado anteriormente...

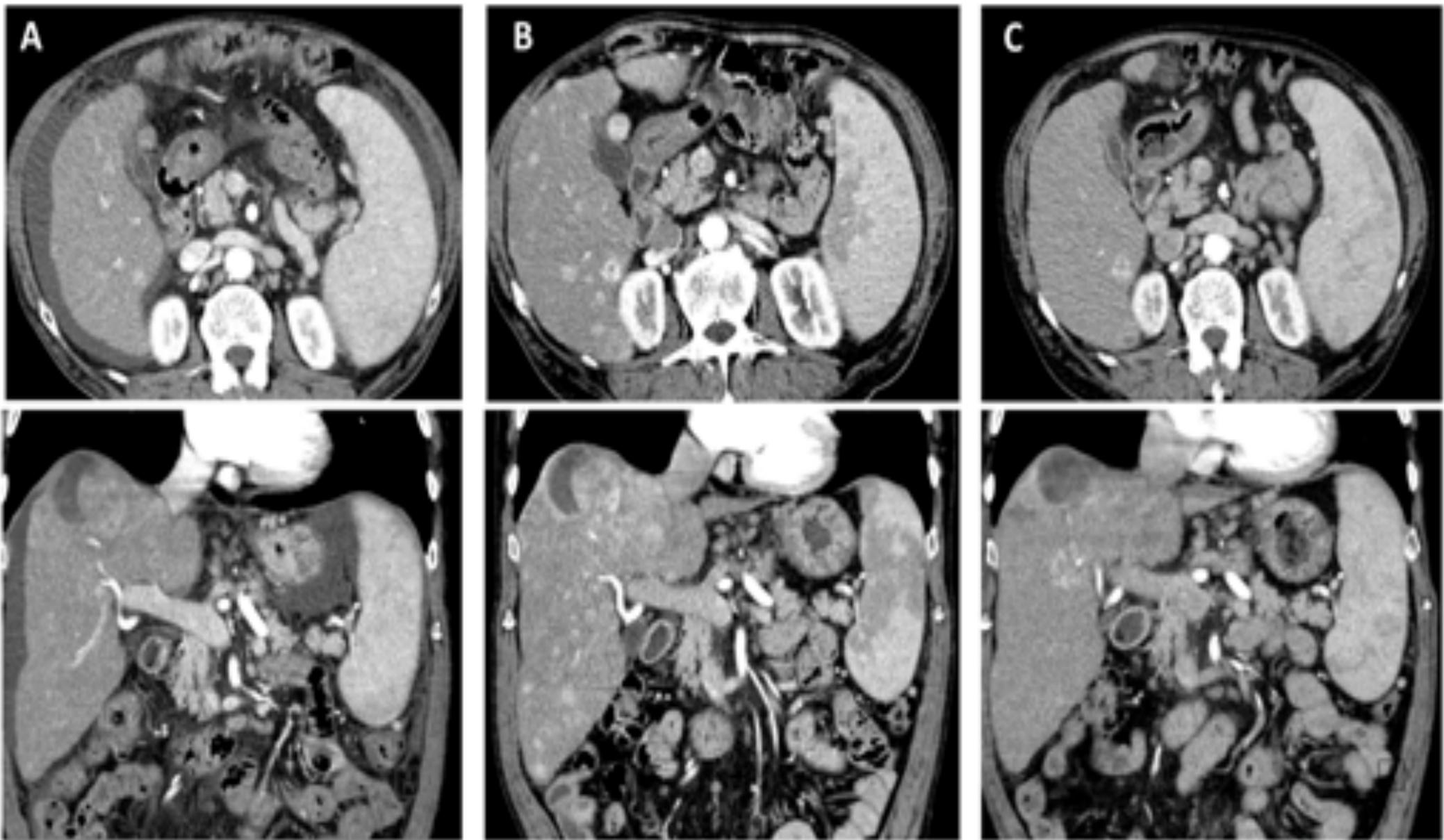
Se cree que el mecanismo que explicaría la pseudoprogresión es **la infiltración de células T** en los tumores, dando lugar a un aparente aumento inicial de la carga tumoral detectado por técnicas de imagen que **no representa una proliferación verdadera** de células tumorales.





Pseudoprogresión

Caso de **pseudoprogresión** en un hombre de 51 años con carcinoma hepatocelular multifocal.



A. TC pre-tratamiento en fase arterial donde se muestra una lesión en la cúpula y múltiples pequeños nódulos hipervasculares en lóbulo hepático derecho y segmento IV, correspondiente a carcinoma hepatocelular multifocal.

B. En la primera valoración tras la iniciación del tratamiento con nivolumab, el número y tamaño de las lesiones **había incrementado**.

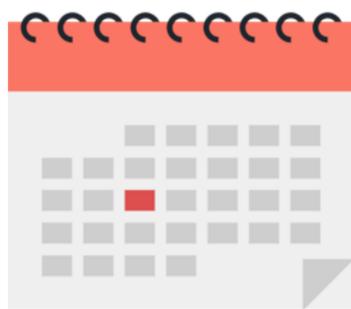
C. Cuatro semanas después el número y tamaño de las lesiones hepáticas **había disminuido**.



Pseudoprogresión

La pseudoprogresión es un fenómeno **poco frecuente**, con **tasas inferiores al 10%** independientemente del tipo de tumor.

La mayoría de pacientes con progresión de la enfermedad tienen **una progresión real** que se confirma en controles sucesivos [9].

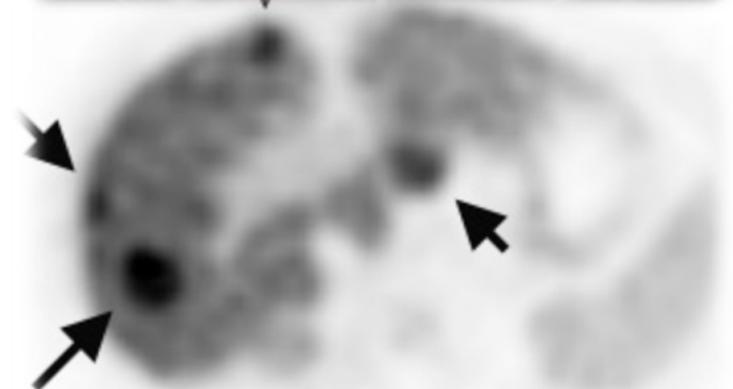
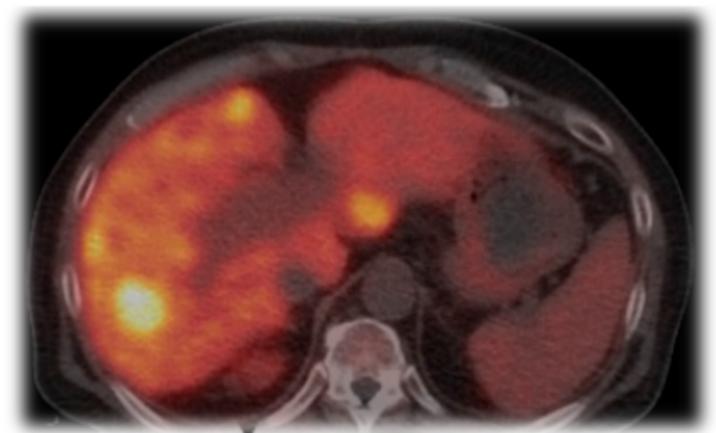


< 12 semanas
o meses después...

Es un fenómeno más frecuente **en las primeras semanas** tras el inicio del tratamiento, pero puede ocurrir meses después, habiéndose reportado casos hasta 6 meses después del inicio del tratamiento [9].

Los **métodos convencionales** de imagen presentan limitaciones a la hora de identificar adecuadamente la pseudoprogresión.

Aunque no existen todavía marcadores cuyo uso esté estandarizado, se están investigando técnicas de **imagen funcional y molecular** (principalmente PET) que permitan identificar de forma más precoz y específica estas respuestas asociadas a la inmunoterapia [10].



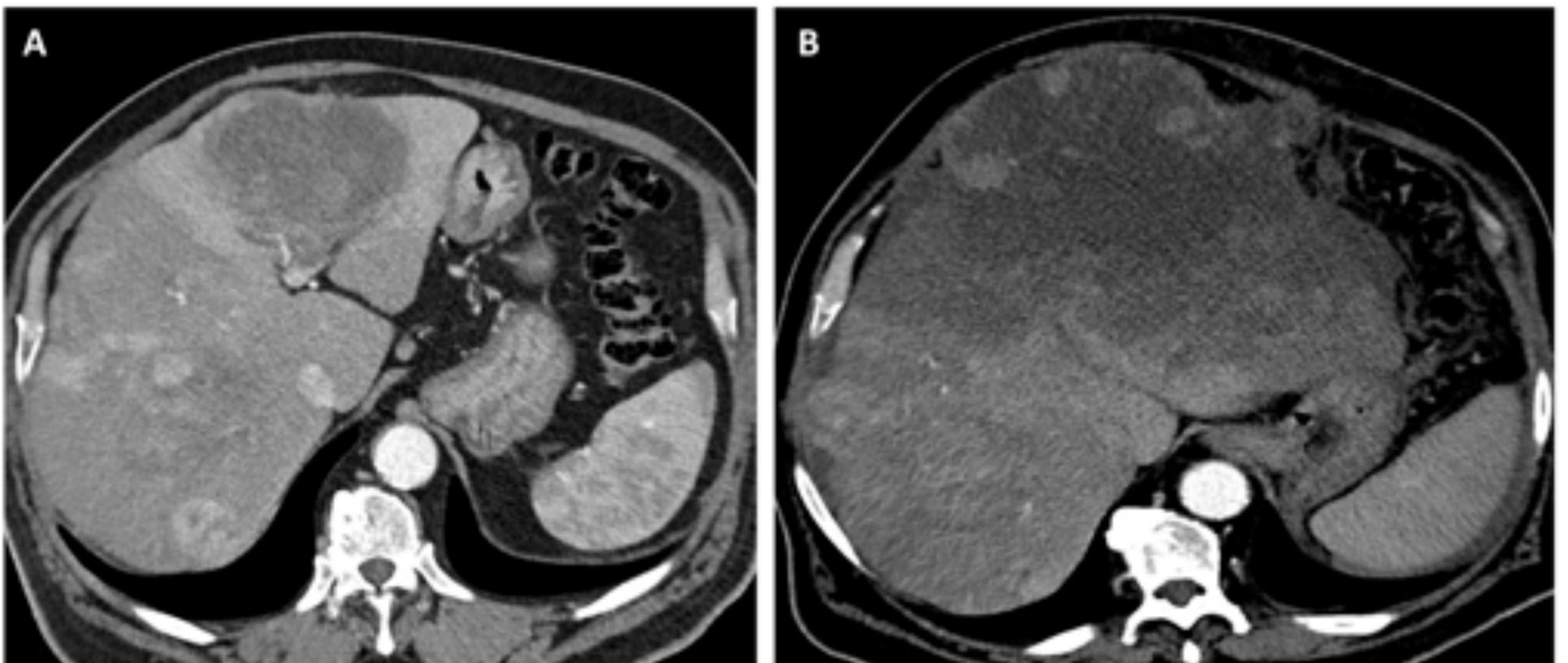


Revisión del tema

Hiperprogresión

Con el uso de la inmunoterapia se han descrito casos de **rápida progresión** tumoral asociado al **inicio del tratamiento**.

Caso de **hiperprogresión** en un hombre de 71 años con carcinoma hepatocelular multifocal.



A. TC pre-tratamiento en fase arterial donde se muestran múltiples nódulos hipervasculares bilobares, el de mayor tamaño en lóbulo hepático izquierdo, que presenta invasión tumoral de la rama portal izquierda.

B. En la primera valoración a las 6 semanas del inicio del tratamiento con pembrolizumab, la lesión del lóbulo hepático izquierdo **había aumentado drásticamente de tamaño**. El paciente falleció pocos días después de este control.



Hiperprogresión

Hasta un **9% de pacientes** con diferentes tumores tratados con inmunoterapia desarrolla una hiperprogresión, la cual está asociada a **una menor supervivencia** [9].

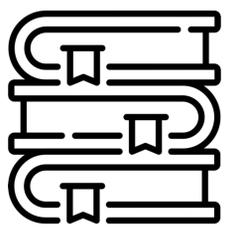


Esta respuesta se desarrolla de forma **independiente a la carga tumoral** al inicio del tratamiento [9].

Es un **fenómeno controvertido** por los siguientes motivos:



La pregunta principal es si esta progresión rápida representa la *historia natural* de la evolución del cáncer o bien si se trata de una *aceleración inducida* por la inmunoterapia.



No existe una definición única y aceptada para describir la hiperprogresión.

Entre los criterios utilizados se incluye

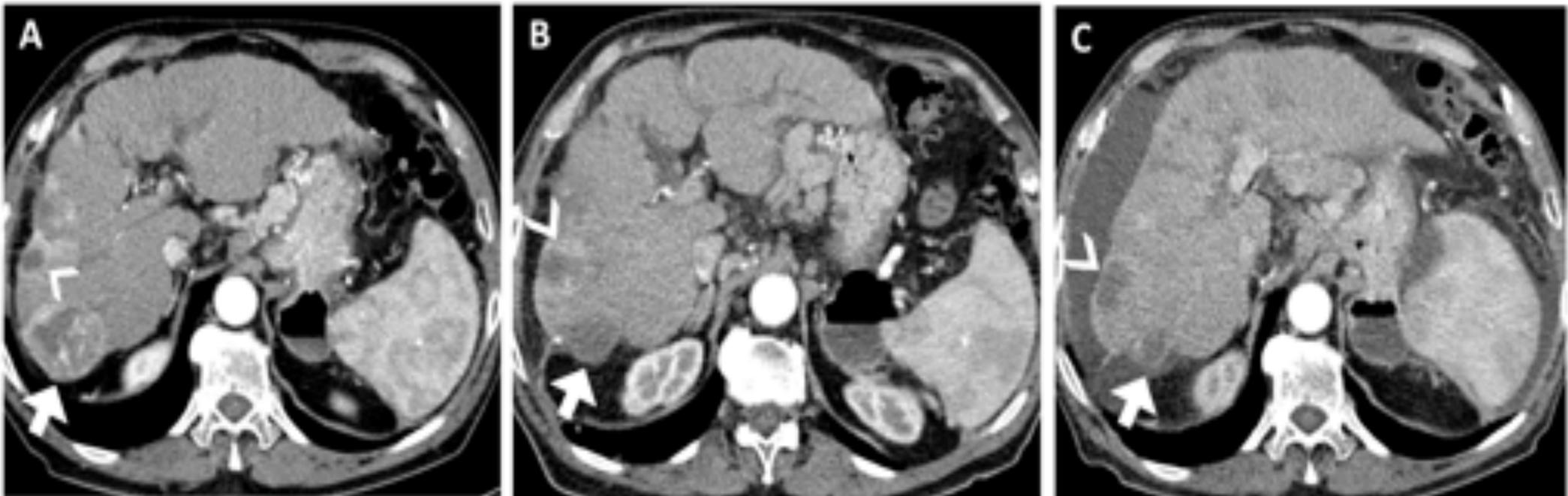
- La suma de los diámetros mayores según RECIST
- El volumen tumoral a lo largo del tiempo
- Los criterios de aumento de carga tumoral por unidad de tiempo

Revisión del tema

Respuesta disociada [6-9]

Crecimiento de algunas lesiones tumorales mientras **otras**, por el contrario, muestran un **respuesta favorable**.

Caso de **respuesta disociada** en un varón de 62 años con CHC multifocal.



A. TC en fase arterial pre-tratamiento donde se muestran dos nódulos con realce arterial heterogéneo en el lóbulo hepático derecho (flecha y punta de flecha).

B. En el segundo ciclo tras el inicio del Nivolumab, se observa un aumento de tamaño de la lesión mas pequeña (punta de flecha), mientras la lesión de mayor tamaño presenta un menor realce asociado a reducción de su tamaño.

C. Esta respuesta disociada se observó también en el siguiente control radiológico.



Respuesta disociada

Aunque ha sido menos caracterizado, este patrón de respuesta atípico se ha asociado a **una mejor supervivencia** que las verdaderas progresiones.



Esta respuesta es **análoga** a las respuestas mixtas observadas con la quimioterapia y terapia molecular, y posiblemente traduce una heterogeneidad tumoral intra-paciente.

RESUMEN

Patrón de respuesta	Características e implicaciones clínicas
Pseudoprogresión	<p>Aumento del tamaño de las lesiones y/o aparición inicial de nuevas lesiones, seguido de una respuesta parcial o total en los controles sucesivos.</p> <p>Es un fenómeno poco frecuente (<10%) y la mayoría de los pacientes con progresión radiológica de la enfermedad tienen una progresión real.</p>
Hiperprogresión	<p>Rápida progresión tumoral tras el inicio del tratamiento. No existe una definición universal para la hiperprogresión.</p> <p>En caso de progresión rápida, se debería hacer una evaluación clínica y por imagen precoz de cara a plantear rápidamente otra línea de tratamiento potencialmente eficaz.</p>
Respuesta disociada	<p>Crecimiento de algunas lesiones tumorales mientras otras, por el contrario, muestran una respuesta favorable. Su incidencia es baja.</p> <p>En caso de progresión oligo-metastásica localizada en un órgano se puede valorar la posibilidad de combinar la inmunoterapia con tratamiento locorregional.</p>



Revisión del tema

Principales diferencias entre los criterios RECIST 1.1 y iRECIST

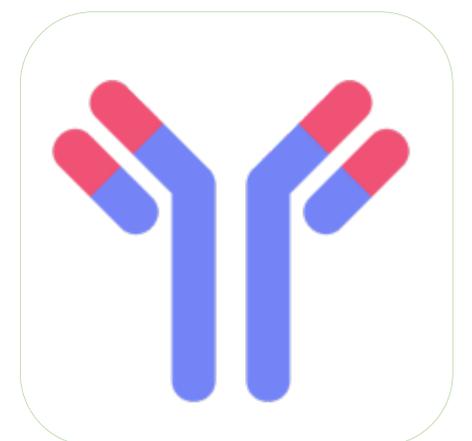
Los criterios **RECIST 1.1** (2009) son los criterios **más utilizados** en la evaluación de la respuesta a la **quimioterapia convencional**.

Esta clasificación tiene en cuenta únicamente los cambios morfológicos en **un punto concreto del tiempo**, de tal forma que...

“Un **aumento** en el tamaño y/o la aparición de nuevas lesiones es considerado **siempre como progresión** y fracaso del tratamiento, lo cual conlleva un cambio en el manejo terapéutico”.

Estos criterios fueron pensados inicialmente para evaluar la respuesta inmediatamente después de haber comenzado el tratamiento, por lo que **no se tienen en cuenta los cambios** que pudieran ocurrir durante el **seguimiento**.

Con la aparición de la inmunoterapia y el conocimiento progresivo de la **pseudoprogresión** y los patrones de respuesta **inmuno-específicos** surgió la necesidad de adaptar estos criterios.





Principales diferencias entre los criterios RECIST 1.1 y iRECIST

Por este motivo, se han propuesto **diversos criterios modificados**, entre ellos el **iRECIST**, para capturar los patrones atípicos en pacientes que reciben inmunoterapia contra el cáncer [11-14].

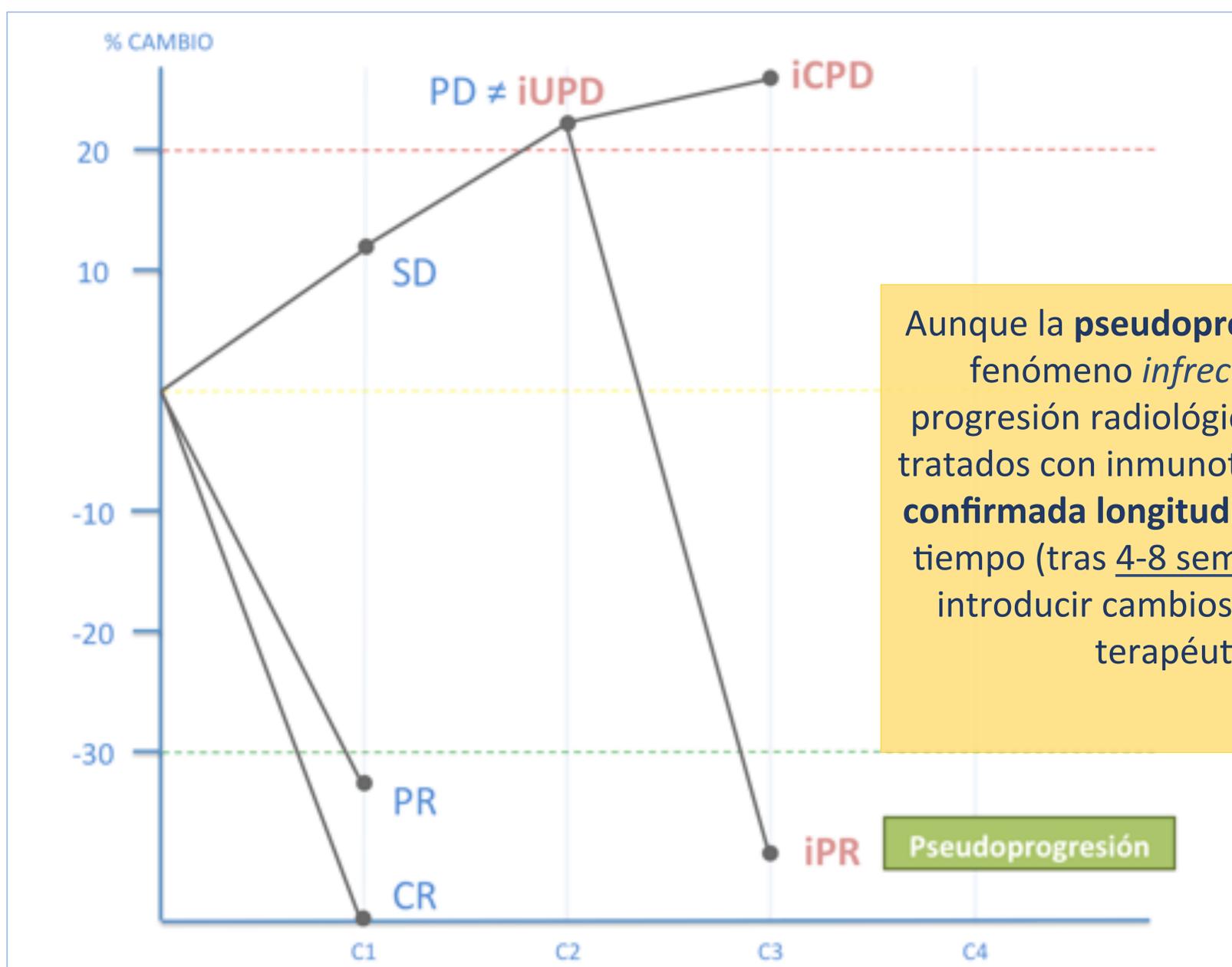
	RECIST 1.1	irRC	irRECIST	iRECIST	imRECIST
Modelo de referencia (medida de las lesiones)	RECIST (Unidimensional)	WHO (Bidimensional)	RECIST 1.1 (Unidimensional)	RECIST 1.1 (Unidimensional)	RECIST 1.1 (Unidimensional)
Lesiones diana basales: • Medida • Número	≥10 mm 5 en total, 2 por órgano	Mínimo 5x5 mm 10 en total; 5 or órgano	≥10 mm 5 en total, 2 por órgano	≥10 mm 5 en total, 2 por órgano	≥10 mm 5 en total, 2 por órgano
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones	Desaparición de todas las lesiones
Respuesta parcial	≥ 30% disminución respecto al basal	≥ 50% disminución respecto al basal	≥ 30% disminución respecto al basal	≥ 30% disminución respecto al basal	≥ 30% disminución respecto al basal
Estabilidad	No cumple criterios de respuesta completa ni respuesta parcial	No cumple criterios de respuesta completa ni respuesta parcial	No cumple criterios de respuesta completa ni respuesta parcial	No cumple criterios de respuesta completa ni respuesta parcial	No cumple criterios de respuesta completa ni respuesta parcial
Progresión	≥ 20% de incremento respecto al nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo ≥5 mm)	≥ 25% de incremento respecto al nadir de la suma de las lesiones diana	≥ 20% de incremento respecto al nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo ≥5 mm)	≥ 20% de incremento respecto al nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo ≥5 mm)	≥ 20% de incremento respecto al nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo ≥5 mm)
Aparición de nuevas lesiones	Siempre implica progresión	Incorporada en la suma de las medidas tumorales	Incorporada en la suma de las medidas tumorales	IUPD; se convierte en ICPD si finalmente se confirma la progresión	Incorporada en la suma de las medidas tumorales
Confirmación de la progresión	No aplicable	Sí, al menos 4 semanas después	Entre 4 y 12 semanas	Entre 4 y 8 semanas	Sí, al menos 4 semanas después

Comparativa y resumen de los criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta relacionados con la inmunoterapia reportados en la literatura. RECIST, response-evaluation criteria in solid tumors; WHO, World Health Organization; irRC, immune-related response criteria; irRECIST, immune-related RECIST; iRECIST, immune RECIST; imRECIST, immune-modified RECIST; iUPD, immune unconfirmed progressive disease; iCPD, immune confirmed progressive disease.



Principales diferencias entre los criterios RECIST 1.1 y iRECIST

RECIST 1.1 tiene en cuenta únicamente los cambios morfológicos en un **punto concreto del tiempo**, de tal forma que, un aumento en el tamaño es considerado siempre como progresión y fracaso del tratamiento. Los criterios **iRECIST**, en cambio, requieren un cierto tiempo (**entre 4 y 8 semanas**) para confirmar una progresión desde que se detecta inicialmente [6,11-14].



Patrones de respuesta hipotéticos asociados al uso de la inmunoterapia, y valoración de los mismos según RECIST 1.1 vs iRECIST. (CR) **Respuesta completa:** reducción del tamaño tumoral, sin evidencia de tumor en el primer control postratamiento. (PR) **Respuesta parcial:** reducción del tamaño tumoral, con una disminución mayor del 30% respecto al basal. (SD) **Estabilidad** del tamaño tumoral, sin cambios significativos en el seguimiento. (PD ≠ iUPD) En base a los criterios RECIST 1.1 un crecimiento tumoral por encima del 30% implicaría una progresión tumoral (PD). Sin embargo, según los criterios iRECIST, el crecimiento del tamaño tumoral requeriría confirmación posterior (iCPD), ya que este crecimiento inicial podría estabilizar (iUPD), o incluso seguirse de una disminución de tamaño que cumpliera criterios de respuesta (iPR o iCR, lo cual sería considerado como un fenómeno de **PSEUDOPROGRESIÓN**). iUPD, unconfirmed progressive disease; iCPD, confirmed progressive disease



Principales diferencias entre los criterios RECIST 1.1 y iRECIST

La comparación entre **iRECIST** y **RECIST 1.1** está poco documentada. No obstante, en base a un metaanálisis reciente (2021)[15]:

*“La **aplicación de iRECIST** no repercute en la tasa de respuesta si se compara con RECIST 1.1. Las diferencias son mínimas (menores a 1 mes) en lo referente a las tasas de supervivencia”*

PERSPECTIVA DE FUTURO

El uso de la **inmunoterapia** supone un **GRAN RETO** para el ámbito del diagnóstico por la imagen.

Dado que **no todos** los pacientes se benefician de la inmunoterapia, se deben desarrollar **métodos de imagen avanzados** que ayuden a identificar **factores pronósticos** y **predictores** de la respuesta al tratamiento.

Además, como ha quedado demostrado, la capacidad de las técnicas de imagen convencionales para detectar la pseudoprogresión es limitada, y se requieren **técnicas avanzadas** que permitan **identificar precozmente** estos casos, para diferenciarlos de los no-respondedores, y evitar la retirada de tratamientos que pueden ser beneficiosos para el paciente [10].



Conclusiones

La **inmunoterapia** ha revolucionado recientemente el manejo terapéutico de múltiples cánceres en estadio avanzado, entre ellos el CHC.

Los radiólogos desempeñamos un **papel fundamental** en el manejo de estos pacientes mediante la valoración de la respuesta terapéutica.

En este trabajo presentamos una revisión de las principales **respuestas inmunespecíficas** en el contexto de pacientes con CHC avanzado, para familiarizar a los radiólogos con los mismos y ayudar así a la **correcta interpretación** de la respuesta radiológica.



Bibliografía

1. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology*. 2022;76(3):681-693.
2. Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, Ducreux M, Kim T et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(20):1894-1905.
3. Bruix J, Chan S, Galle P, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: An EASL position paper. *Journal of Hepatology*. 2021;75(4):960-974.
4. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2021;18(8):525-543.
5. Llovet JM, Castet F, Heikenwalder M, Maini M, Mazzaferro V, Pinato D et al. Immunotherapies for hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2021;19(3):151-172.
6. Rimola J, Da Fonseca L, Sapena V, Perelló C, Guerrero A, Simó M et al. Radiological response to nivolumab in patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter analysis of real-life practice. *European Journal of Radiology*. 2021;135:109484.
7. 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(2):424-437.
8. Beer L, Hochmair M, Prosch H. Pitfalls in the radiological response assessment of immunotherapy. *MEMO - Magazine of European Medical Oncology*. 2018;11(2):138-143.
9. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Annals of Oncology*. 2019;30(3):385-396.
10. García-Figueiras R, Baleato-González S, Luna A, Muñoz-Iglesias J, Oleaga L, Vallejo Casas J et al. Assessing Immunotherapy with Functional and Molecular Imaging and Radiomics. *RadioGraphics*. 2020;40(7):1987-2010.
11. Wolchok J, Hoos A, O'Day S, Weber J, Hamid O, Lebbe C et al. Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria. *Clinical Cancer Research*. 2009;15(23):7412-7420.
12. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya N, Hodi F. Developing a Common Language for Tumor Response to Immunotherapy: Immune-Related Response Criteria Using Unidimensional Measurements. *Clinical Cancer Research*. 2013;19(14):3936-3943.
13. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz L, Mandrekar S et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology*. 2017;18(3):e143-e152.
14. Hodi F, Ballinger M, Lyons B, Soria J, Nishino M, Tabernero J et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2018;36(9):850-858.
15. 4. Park H, Kim G, Kim K, Lee C, Yoon S, Chae Y et al. Comparison of RECIST 1.1 and iRECIST in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers*. 2021;13(1):120.