

Tipos de respuesta al tratamiento con Inmunoterapia en estudios ¹⁸F FDG

Types of response to treatment with Immunotherapy in ¹⁸F FDG studies.

Autores:

Colmener Luis¹; Noboa Adriana²; Torres María³; Zúñiga Sergio⁴; Carmona Antonio⁵; Bernal Luis⁶; Maldonado Antonio⁷; Vilar Javier⁸; Palomino Javier⁹; Terán Fernando¹⁰; Lupera Hernán¹¹; Martí Alejandro¹².

¹ Gammanuclear LTD y Gammagrafía del Valle. Cali, Colombia. Grupo Conceptualizando.

² Nuclear Medicine World S.A.S. - Quito, Ecuador

³ Clínica Santa Sofia. Caracas, Venezuela.

⁴ Hospital Universitario. Universidad Nacional. Colombia.

⁵ Gammanuclear LTD. Cali, Colombia.

⁶ PET/CT. Lima, Perú.

⁷ Hospital Universitarios Quironsalud. Madrid, España.

⁸ Centro de Medicina Nuclear. Montevideo, Uruguay.

⁹ PET/CT. Lima, Perú.

¹⁰ Hospital Metropolitano de Quito. Cirugía Oncológica. Quito, Ecuador.

¹¹ Hospital Metropolitano de Quito. Oncología y Hematología. Quito, Ecuador.

¹² Instituto de Diagnóstico Médico. Bogotá, Colombia.

Palabras clave: Inmunoterapia, patrones de interpretación, cáncer, imágenes.

Keywords: Immunotherapy, interpretation patterns, cancer, image.

Comité de ética: Este artículo siguió todas las normas éticas para la realización de la investigación.

Correo para correspondencia del autor principal:
Dr. Luis Colmener
luiscolmener@hotmail.com

Fecha de recepción: Junio 2023.

Fecha de aceptación: Agosto 2023.

Resumen: El rápido aumento del uso de la inmunoterapia contra el cáncer en el entorno clínico, es esencial que los imagenólogos y clínicos estén familiarizados con los enfoques actualizados de la respuesta relacionada con el sistema inmunitario y los cambios que producen por su toxicidad en las imágenes morfo/metabólicas.

Los patrones de respuesta y progresión relacionado con la inmunoterapia pueden diferir de los observados con otros medicamentos, como la quimioterapia y terapias dirigidas.

Evaluar los tipos de inmunoterapia, patrones de interpretación, tiempos adecuados, criterios de evaluación y sus nuevas tendencias obligan a los imagenólogos y clínicos oncólogos a trabajar en forma unida cada vez más.

Abstract: With the rapidly increasing use of cancer immunotherapy in the clinical setting, it is essential that imaging specialists and clinicians are familiar with up-to-date approaches to the immune-related response and the changes they produce in morpho/imaging toxicity. metabolic.

Patterns of response and progression related to immunotherapy may differ from those seen with other drugs, such as chemotherapy and targeted therapies.

Evaluating the types of immunotherapy, interpretation patterns, adequate times, evaluation criteria and its new trends force imaging specialists and clinical oncologists to work more and more together.

Introducción

Cáncer es un crecimiento anormal y descontrolado de células, esta proliferación celular incontrolada forma masas o tumores.

Estas tendrán sus comportamientos propios en su crecimiento y desarrollo. (Tabla 1).

Tabla 1: Propiedades de las células de cáncer.
1. Hiperproliferación celular.
2. Evasión de factores supresores de crecimiento.
3. Activación de invasión y metástasis.
4. Inmortalidad replicativa.
5. Inducción de angiogénesis y resistencia a apoptosis, conocidos como los sellos distintivos del cáncer (hallmarks), vinculados con el control del ciclo celular.

Fuente¹: Reyes Sebastián J., González Konstanza B., Rodríguez Constanza, Navarrete-Muñoz Camila, Salazar Andrea P., Villagra Alejandro et al. Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Jul [citado 2022 Oct 30]; 148(7): 970-982.

Actualmente se sabe que estas células tienen otras formas de mantenerse y replicarse, generando procesos que modifican el contexto celular (Tabla 2).

Una de estas es su capacidad para evadir los mecanismos de destrucción inmunológica, por linfocitos

T y B, macrófagos y natural killers (NK).

Lo que conocemos como respuesta inmunitaria tumoral¹.

Tabla 2: Procesos emergentes en la formación y mantención del cáncer.	
Formas	Mecanismo
Inestabilidad genómica.	Alteraciones genéticas que conducen a progresión tumoral.
Producir inflamación.	Células inmunes innatas diseñadas para combatir infecciones o sanar heridas, dando lugar a procesos que son promotores de respuesta inflamatoria tumoral.
Modificar o reprogramar el metabolismo celular.	Favorecer la proliferación neoplásica.
Evasión de células cancerosas a destrucción inmunológica.	Por linfocitos T y B, macrófagos y natural killers (NK), generándose blancos terapéuticos diferentes a los convencionales.

Fuentes^{2,3}: Idikio HA. Human Cancer Classification: A Systems Biology-Based Model Integrating Morphology, Cancer Stem Cells, Proteomics, and Genomics [Internet]. J Cancer 2011 [citado el 17 de abril de 2019]. Hanahan D, Weinberg RA. Review Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell [Internet] 2011; 144 (5): 646- 74.

En las últimas décadas se han probado varios enfoques basados en la respuesta inmunitaria inducida contra tumores, es lo que conocemos como **inmunoterapia contra el cáncer**, que busca determinar el efecto antitumoral, reduciendo la carga tumoral y **generando memoria**^{4,5,6,7}, mejorando así la respuesta inmunológica (potenciar, reconstituir o suprimir una función) del paciente frente al tumor⁸.

Estas técnicas incluyen la utilización de antígenos exógenos, vacunas y moduladores del sistema inmunitario⁹. Sin embargo, en los últimos años, la aparición de los inhibidores de puntos de control inmunitario

(ICI) ha cambiado drásticamente la historia natural de varios tipos de cáncer en consecuencia, la importancia clínica y el uso de las inmunoterapias han aumentado. (Tabla 3).

Es importante considerar que estos medicamentos se probaron más como terapias de primera línea, lo que dio aprobaciones adicionales.

Actualmente, estamos observando terapias combinadas y utilidad en las primeras fases de la enfermedad (neoadyuvantes o adyuvantes)¹⁰.

Tabla 3: Tipos de inhibidores de puntos de control inmunitario ICI				
Genérico	Comercial	Mecanismo	Tipo de tumor	FDA Aprobó
• Ipilimumab	• Yervoy	Bloquea una proteína de punto de control llamada CTLA-4.	Melanoma	2011
• Nivolumab	• Opdivo	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015
• Pembrolizumab	• Keytruda	Actúan sobre otra proteína de punto de control llamada PD-1.	Melanoma, cáncer pulmonar de células no pequeñas carcinoma de células renales.	2014 2015

• Atezolizumab	• Tecentriq	Actúa sobre uno llamado PD-L1.	Melanoma	2014
• Avelumab	• Bavencio	Elimina los efectos supresores de PD-L1 en los linfocitos T CD8+ antitumorales, generando como resultado la restauración de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos.	Tratamiento del carcinoma de células de Merkel metastásico.	2017
• Durvalumab	• Imfinzi	Bloquea a PD-L1 en las células tumorales para que no se una a PD-1 y CD80 en nuestras células T.	Cánceres uroteliales cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC).	
• Cemiplimab				

Fuentes¹¹: Álvaro Bermejo Toscano, *INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER. TRABAJO FIN DE MÁSTER BIBLIOGRÁFICO Julio de 2021.* <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132557/BERMEJO%20TOSCANO%20ALVARO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.

Debido a los mecanismos biológicos distintivos que utiliza la inmunoterapia, que evidentemente producen modificaciones en el microambiente tumoral basado en la inmunidad del huésped para tratar el cáncer, se han observado variantes en los patrones de respuesta tumoral no convencionales en estudios de imágenes de pacientes tratados con estas nuevas modalidades terapéuticas en la era de la medicina personalizada.

Estas variantes pueden estar relacionadas a cambios en la estructura propia del tumor y alteraciones en los tiempos de respuesta terapéutica.

También se debe tomar en cuenta que los tipos de agentes antineoplásicos utilizados pueden generar cambios propios relacionados con el tipo de tumor y sus características¹².

Debido a esto, los pacientes tratados con inmunoterapia, no deben ser valorados con los mismos criterios que al valorar la respuesta a tratamientos quimioterápicos convencionales.

Utilizar estos criterios puede hacernos interpretar erróneamente que el paciente no está obteniendo beneficio del tratamiento.

Tomando en cuenta lo anteriormente descrito, los métodos de valoración por medio de imágenes que se utilizan actualmente para llegar a los diferentes patrones de interpretación, también están en constante cambios debido a estas terapias y están generando nuevas propuestas de combinaciones de parámetros¹³.

Las más conocidas en nuestro ambiente son los criterios que suman los diámetros mayores de las lesiones diana para la evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST1.1)¹⁴ y los Criterios de Respuesta por tomografía por emisión de positrones (PET) en Tumores Sólidos (PERCIST 1.0)¹⁵ que utiliza la medición del valor de absorción estandarizado (SUV) normalizado por la masa corporal magra (SUL). Se están desarrollando nuevas propuestas de criterios que están siendo evaluadas actualmente. (Tabla 4)

Tabla 4: Inmunoterapia y sus cambios.	
Cambios morfo-metabólicos.	Degeneración quística, necrosis, hemorragia y cavitación.
Nuevos patrones de interpretación.	Pseudoprogresión y la hiperprogresión,
Modificación y diseño de nuevos criterios.	RECIST 1.1 – PERCIST

Fuentes¹¹: Fuente12: Larissa B. Costa, Marcelo A. Queiroz, Felipe G. Barbosa, Rafael F. Nunes, Elaine C. Zaniboni, Mariana Mazo Ruiz, Denis Jardim, Jose Flavio Gomes Marin, Giovanni G. Cerri, and Carlos A. Buchpigel. *Reassessing Patterns of Response to Immunotherapy with PET: From Morphology to Metabolism. RadioGraphics 2021 41:1, 120-143.*

Los continuos cambios de RECIST1.1 y PERCIST 1.0 han llevado a definir nuevos patrones de interpretación que no conocíamos, como la pseudoprogresión y la hiperprogresión, mientras que se demostró que otros patrones que veníamos aplicando eran engañosos, como la enfermedad progresiva no confirmada¹⁶.

Sabemos que la ¹⁸F-fluor-fluorodesoxiglucosa-tomografía por emisión de positrones, (¹⁸F-FDG-PET/CT), como técnica de imagen basada en el metabolismo, permite proporcionar un valioso poder discriminatorio con respecto a la respuesta oncológica de estos pacientes, (actividad o viabilidad tumoral) además de ofrecer información adicional con relación al pronóstico y la detección temprana de los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario (irAE)¹².

Objetivo

Este artículo tiene como objetivo, revisar los cuatro patrones clínicos bien establecidos en la evaluación oncológica de la respuesta y progresión, además de sus nuevas variantes como lo son la pseudo progresión y la hiper progresión, en pacientes manejados con inmunoterapia, haciendo énfasis en las imágenes ¹⁸F -FDG PET/CT.

Importancia de los patrones de respuesta terapéutica.

Una buena decisión en el manejo terapéutico, en el momento adecuado a los pacientes que no responde

al tratamiento es uno de los objetivos principales de las imágenes médicas la cual exige una evaluación precisa y oportuna. Esto ha permitido en estos últimos años, mejorar esta evaluación para definir el fin o la continuidad de las terapias¹⁷.

Así la información más importante en la evaluación oncológica de la respuesta terapéutica y progresión es poder clasificar el estado del comportamiento morfo/metabólico en uno de los cuatro patrones posibles establecidos¹⁷:

- Respuesta completa. (RC)
- Respuesta parcial. (PR)
- Enfermedad estable. (DE)
- Enfermedad progresiva. (PD)

Interpretación de los patrones habituales.

La evaluación por imágenes de la respuesta al tratamiento tradicional del cáncer con quimioterapia citotóxica, terapia dirigida o radioterapia se basa en una reducción del tamaño del tumor a las pocas semanas de iniciar el tratamiento y la ausencia de un nuevo tumor de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud o RECIST.

Como resultado, el crecimiento tumoral precoz o la aparición de nuevas lesiones se considera enfermedad progresiva y fracaso del tratamiento. Además, el tamaño estable del tumor después de estas terapias suele ser transitorio; por lo tanto, la enfermedad estable también se considera un fracaso del tratamiento¹⁸. (Tabla 5)

Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Respuesta completa.	Disminución en el tamaño de los tumores conocidos sin evidencia de nuevos tumores después de completar el tratamiento.	Tratamiento eficaz.
Respuesta parcial.	Reducción parcial de tamaño.	Poca efectividad del tratamiento.
Enfermedad estable.	Largo periodo de estabilidad de la enfermedad.	Fallo del tratamiento.
Enfermedad progresiva.	Nuevas lesiones tras la finalización del tratamiento.	Fallo del tratamiento.

Fuentes¹⁹: 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.

Interpretación de los patrones en pacientes post inmunoterapia.

En el contexto del metabolismo la reducción total, parcial o aumento se considera respuesta al tratamiento. Esto es lo que se está observado al hablar de pseudo progresión y la hiper progresión como nuevos comportamientos en patrones de respuesta.

Hemos visto que en la práctica un paciente en pseudoprogresión está lejos de tener mal pronóstico, podría incluso ayudarnos a predecir el beneficio clínico. Por otro lado, como demuestran múltiples estudios, la aplicación de la inmunoterapia ha cambiado el curso de la enfermedad en muchas patologías.

El melanoma metastásico, es un ejemplo, ya que con la administración de estas inmunoterapias se ha conseguido aumentar la supervivencia y, tal como describen los artículos, muchos pacientes se benefician sin necesidad de que las lesiones disminuyan de tamaño o de actividad metabólica.

La enfermedad estable debe ser considerada como una forma de respuesta. Por último, tampoco existen criterios de viabilidad tumoral en la respuesta parcial, ya que la actividad inflamatoria puede persistir tras la respuesta tumoral¹³.

Los puntos clave de los cambios de criterios de respuesta relacionada con el sistema inmunitario son los siguientes:

- (a) Debido a una posible respuesta retardada al tratamiento de inmunoterapia, la evaluación por imágenes para determinar tanto la respuesta como progresión de la enfermedad después de la finalización del tratamiento se deben complementar con dos estudios de imágenes de seguimiento consecutivos, con al menos 4 semanas de diferencia.¹⁸.
- (b) Las lesiones nuevas o que aumentan de tamaño no representan necesariamente la progresión de la enfermedad inmediatamente después de completar el tratamiento. Debido a esto, se deben realizar imágenes de seguimiento al menos 4 semanas después para evaluar cambios adicionales en la carga tumoral¹⁸.

Se plantean 3 comportamientos en la respuesta inmunológica para determinar la evolución tumoral que han sido adaptados y complementados a los patrones que ya conocemos¹³. (Tabla 6)

Tabla 6: Patrones de evaluación oncológica de la respuesta y progresión post inmunoterapia.		
Tipo de respuesta	Descripción	Tratamiento
Patrón uno	Estabilidad de la enfermedad después de completar el tratamiento. Sin embargo, tras el tratamiento con inmunoterapia se han observado disminuciones de la extensión tumoral después de un largo periodo de estabilidad.	Hay Respuesta.
Patrón dos	Poco habitual, es que la respuesta a la terapia esté precedida por un aumento del tamaño y de la actividad metabólica de las lesiones. Esto se explica por el crecimiento tumoral que se produce mientras el sistema inmune es capaz de organizar una respuesta suficiente, o bien puede corresponder a un crecimiento secundario a la infiltración de células inflamatorias.	Hay Respuesta.
Patrón tres	Nuevas lesiones antes de respuesta a la terapia en los siguientes estudios. Al realizar imágenes de forma precoz es posible que algunas lesiones que estuvieran por debajo del límite de resolución del equipo de imagen se hagan visibles como consecuencia del infiltrado inflamatorio.	Hay Respuesta.

Fuentes¹⁶: J. Mucientes Rasilla, L. Gutiérrez Sanz Criterios de respuesta metabólica a la inmunoterapia *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2020;39(1):51–56.

Es importante realizar estudios de imagen de seguimiento adecuados que estén adaptado a los tiempos y efectos de los mecanismos inmunológicos, para identificar los beneficios potenciales del tratamiento¹⁹.

Patrones en pacientes post inmunoterapia y ¹⁸F -FDG PET/CT.

Pero como afecta estos cambios a las imágenes ¹⁸F-FDG-PET/CT?

Existe una fuerte relación entre la absorción de FDG y el número de células cancerosas viables.

Una reducción en la absorción de FDG generalmente denota una respuesta al tratamiento, que precede a los cambios en el tamaño del tumor.

Por lo tanto, la ¹⁸F-FDG-PET/CT se puede utilizar para predecir la eficacia y evaluar la respuesta a la inmunoterapia poco después de iniciar el tratamiento, a mitad del tratamiento y al final del tratamiento²⁰.

El análisis de los resultados de FDG PET combina el análisis visual subjetivo y la medición semicuantitativa objetiva de SUVmax.¹⁸

En la practica la evaluación de la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. se traduce así:

Se deben realizar por lo menos 3 estudios ¹⁸F-FDG PET/CT que los llamaremos:

1. Estudio basal.
2. Estudio de primera evaluación.
3. Estudio segunda evaluación.¹⁸

El resultado de la comparación de estos, son 5 tipos de patrones de interpretación.

Respuestas asignadas:

- Respuesta inmune completa. (iCR)
- Enfermedad estable. (iSD)
- Respuesta parcial inmune. (iPR)
- Enfermedad progresiva. (PD)
 - Enfermedad progresiva inmuno no confirmada. (iUPD)
 - Enfermedad progresiva inmuno confirmada. (iCPD)¹⁸.

La aplicabilidad de estos patrones se basa en el crecimiento y aumento o no metabólico de las lesiones seleccionadas¹² (Tabla 7).

Tabla 7: Aplicabilidad de los patrones en inmunoterapia.					
Estudio basal		Primera evaluación. 4 a 8 semanas		Segunda evaluación. 4 a 8 semanas	
Tamaño		Tamaño	Metabolismo Respuesta	Tamaño	Metabolismo Respuesta
Lesión seleccionada 3cm	Inmunoterapia	6cm	Aumentada iUPD	9cm	Aumentada iCPD
				6cm	Aumentada iUPD
				4cm	Moderada iUPD
				3cm	Moderado iSD
				2cm	Captación leve iPR

Cómo evaluar la respuesta a la terapia en una lesión después del tratamiento con un ICI. Hay dos puntos de tiempo diferentes de evaluación: Estudio basal; 4 a 8 semanas, primera evaluación; 4 a 8 semanas 2, segunda evaluación con diferentes respuestas posibles. Respuestas asignadas: enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmunitario (iCPD); respuesta inmune completa (iCR); respuesta parcial inmune (iPR); enfermedad progresiva inmuno no confirmada (iUPD); respuesta parcial (iPR); y enfermedad estable (iSD).

Fuente¹²: Larissa B. Costa, Marcelo A. Queiroz, Felipe G. Barbosa, Rafael F. Nunes, Elaine C. Zaniboni, Mariana Mazo Ruiz, Denis Jardim, Jose Flavio Gomes Marin, Giovanni G. Cerri, and Carlos A. Buchpiguel. *Reassessing Patterns of Response to Immunotherapy with PET: From Morphology to Metabolism. RadioGraphics 2021 41:1, 120-143.*

En este artículo utilizaremos el sufijo i para diferenciar los patrones de inmunoterapia de los otros tipos de tratamiento.

La primera evaluación de la respuesta al tratamiento suele realizarse después de dos o tres ciclos de tratamiento (8 o 9 semanas).

Respuesta o remisión Metabólica Completa.

Se recomiendan estudios de seguimiento cada 4-8 o 12 semanas, dependiendo de la duración del tratamiento^{21,22}.

La no absorción de la ¹⁸F-fluor-fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG) en todas las lesiones sin evidencia de lesiones nuevas, significa una respuesta metabólica completa, independientemente de un cambio en el tamaño del tumor (Fig. 1).

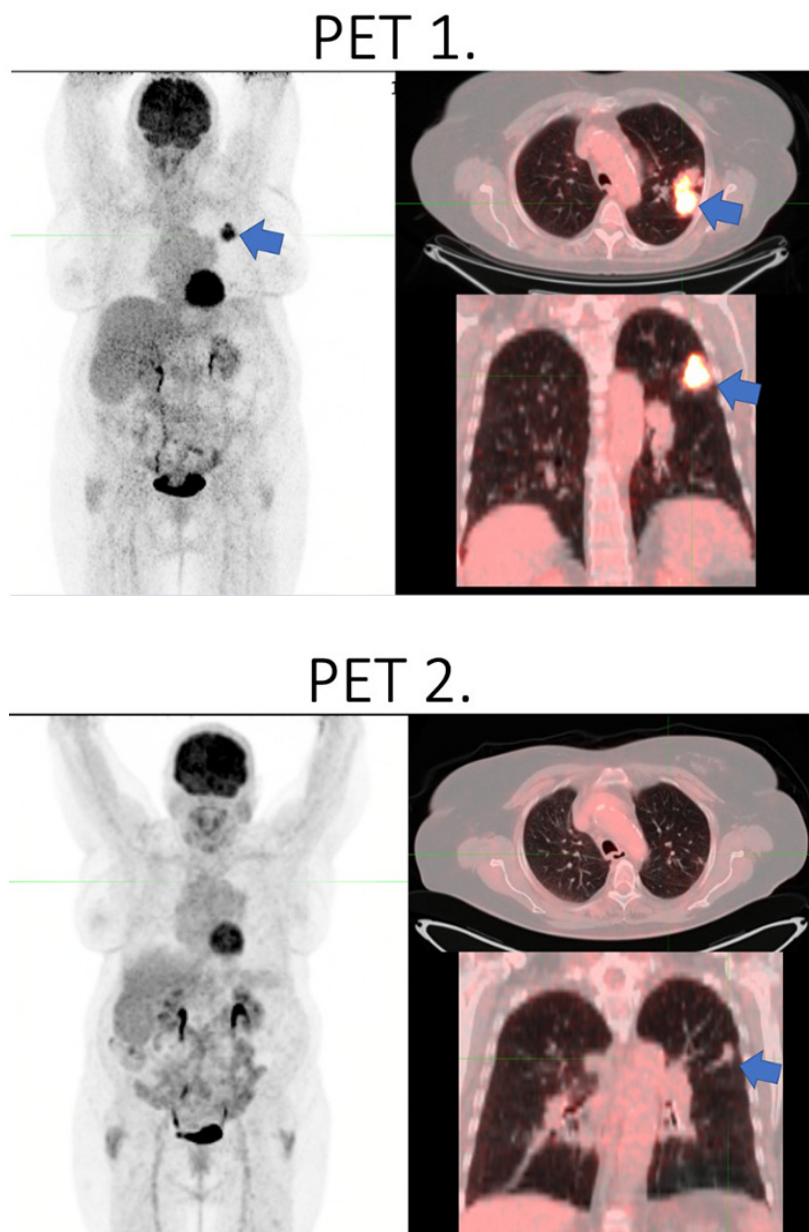


Figura 1: Paciente femenina Dg: Adenocarcinoma de Pulmón que fue tratada con Inmunoterapia. PET 2 basal 2022. PET 2 2023, valoración de respuesta al tratamiento con RC (respuesta completa).
Fuente: Dr. Lupera Hernán / Dra. Noboa Adriana. Quito - Ecuador.

Respuesta o remisión metabólica parcial.

Entendemos que la respuesta o remisión parcial representa una persistencia de la enfermedad. En el mundo metabólico de la ^{18}F -FDG PET/CT la reducción de la absorción de FDG en lesiones metastásicas está relacionada con una respuesta parcial.

El umbral óptimo es controvertido y puede variar entre el 15% y el 30%, según las recomendaciones de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) y PERCIST²³.

Esta medición se puede hacer utilizando SUVmean, normalizado a la superficie del cuerpo, o SUVpeak, normalizado a la masa corporal magra.

Un aumento en el tamaño morfológico de más del 30% indicaría una enfermedad progresiva de acuerdo con PERCIST (para catalogar progresión debe: aumentar más del 30% y un aumento de 0,8 unidades en el pico SUL o nuevas lesiones. El tamaño, de forma aislada, no es categoría de progresión en PERCIST), independientemente del cambio en la absorción de FDG (Fig. 2).

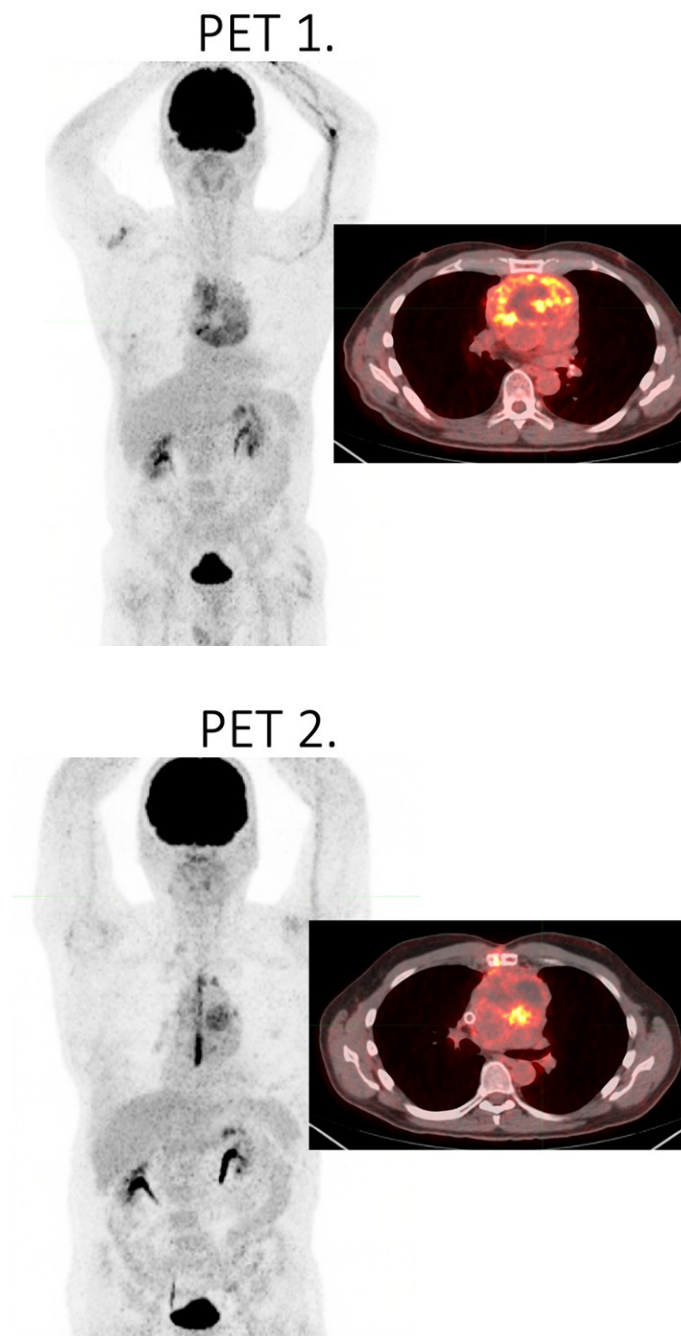


Figura 2: Paciente masculino, Timona, TTO QX + Inmunoterapia. PET 1: masa hipermetabólica en mediastino anterior. PET 2: lesión de menor tamaño y menor actividad metabólica. PR (respuesta parcial).

Fuente: Dr. Lupera Hernán / Dr. Terán Fernando / Dra. Noboa Adriana. Quito - Ecuador.

Esto puede no ser una preocupación durante la primera evaluación de respuesta para los pacientes sometidos a inmunoterapia. Los cambios inflamatorios son una característica común al comienzo de este tratamiento y contribuirían al agrandamiento de la lesión.

Curiosamente, según RECIST, incluso las lesiones no seleccionadas, como las metástasis óseas, podrían ser medibles con ^{18}F -FDG-PET/CT y luego contar para la evaluación de la respuesta, superando una limitación de los criterios anatómicos (Fig. 3).

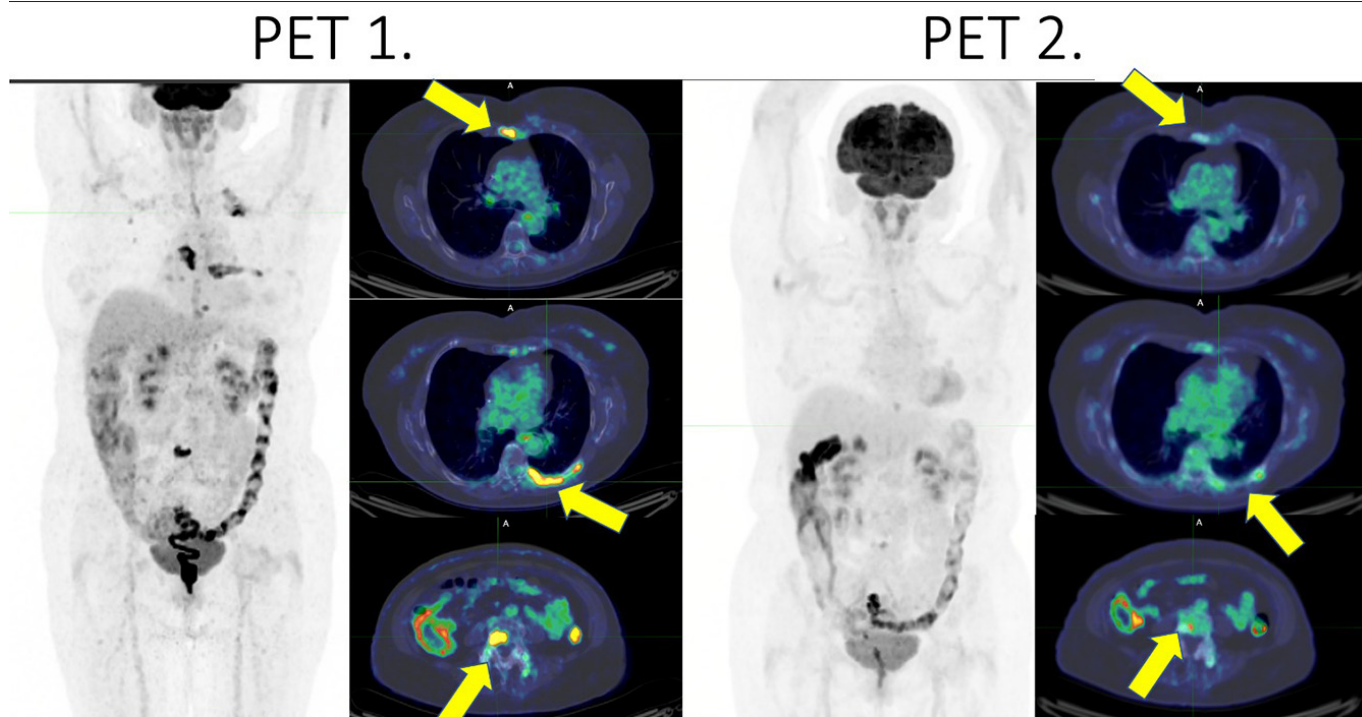


Figura 3: Paciente femenina, DG: CA DE MAMA METASTÁSICO, lesiones óseas en esternón, 6to arcos costal izq y cuerpo vertebral L4, TTO Inmunoterapia. PR (respuesta parcial).

Fuente: Dr. Lupea Hernán / Dr. Terán Fernando / Dra. Noboa Adriana. Quito - Ecuador.

Tenga en cuenta que las respuestas metabólicas completas y parciales pueden ocurrir después de uno o más casos de enfermedad progresiva no confirmada, pero no después de la enfermedad progresiva confirmada.

Enfermedad estable.

Cuando el cáncer no está creciendo. La enfermedad estable se caracteriza por un aumento o disminución de la carga tumoral que no califica como enfermedad progresiva o respuesta parcial²⁴.

En el contexto de la inmunoterapia, la enfermedad estable se define como un patrón distinto de respuesta a la enfermedad que podría ir seguido de una lenta disminución de la carga tumoral total.

Se considera que los pacientes que presentan una enfermedad estable después de la inmunoterapia han recibido un beneficio clínico¹⁶.

Esta enfermedad estable antes de una disminución de la carga tumoral puede retardar el intervalo en el

que el sistema inmunitario activa las células T para controlar el tumor²⁵.

Enfermedad progresiva.

La aparición de nuevas lesiones junto con un aumento de la carga tumoral define la progresión del cáncer en un tiempo determinado. La enfermedad progresiva metabólicamente hablando se caracteriza por los siguientes parámetros:

- a) Aumento de la captación de FDG (sin considerar el tamaño del tumor) del 25% al 30%, según las recomendaciones de EORTC y PERCIST.
- b) Aumento visible en la extensión de la captación tumoral de flúor 18 (^{18}F)-FDG.
- c) Aparición de nueva captación de ^{18}F -FDG en lesiones metastásicas.¹⁸

La categoría de progresión de la enfermedad (PD) se divide en dos, dependiendo de si está confirmada o no. **(iCPD) - (iUPD)**.

Hay que considerar que una progresión de la enfermedad puede aparecer en cualquier momento cuando evaluamos los resultados terapéuticos. Estas progresiones se están clasificando de acuerdo a su momento de aparición.¹⁸

En caso de una progresión no confirmada (iUPD), (Fig. 4) si se continúa el tratamiento se debe realizar un estudio separado al menos 4 semanas y no más de 8 semanas (salvo que se trate de una enfermedad con pseudoprogresiones frecuentes con ese tratamiento

o no haya alternativas de rescate) para confirmar que la enfermedad está progresando, y asignar entonces la categoría iCPD.

Si no se confirma la progresión en el siguiente estudio y existe estabilidad iSD o respuesta iCR o iPR, respecto al estudio basal, es necesario una nueva clasificación iUPD respecto al anterior para posteriormente asignar iCPD. (Fig. 5). Es decir, para asignar la categoría iCPD por imagen es necesario que en el control anterior exista iUPD¹².

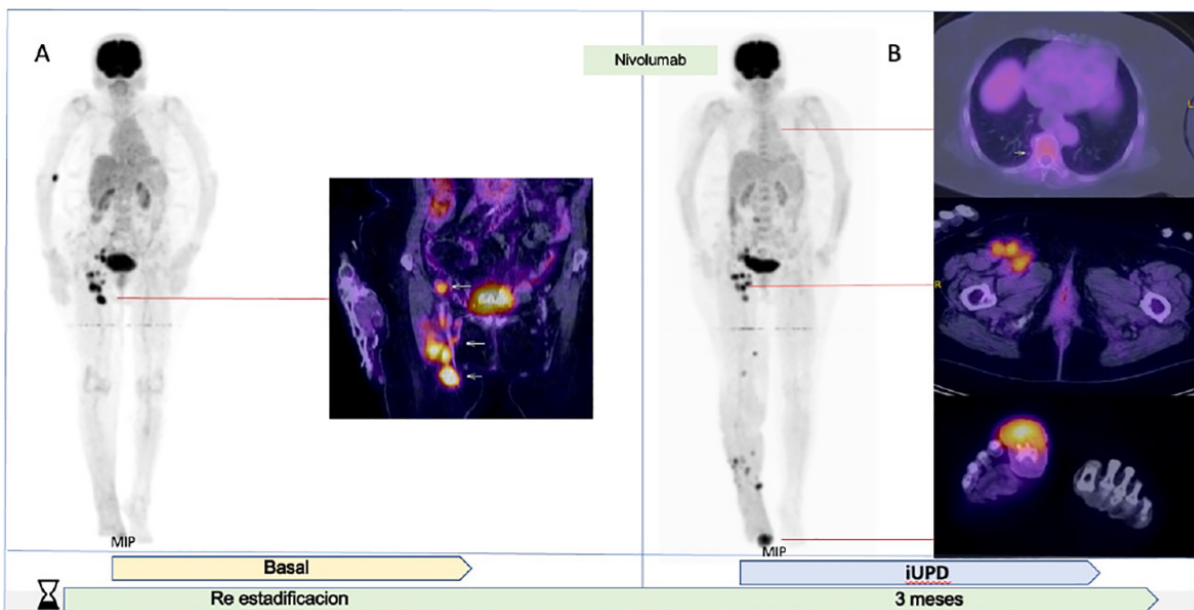


Figura 4: Enfermedad en progresión metabólica no confirmada (IUDP). Fuente: Marti A. Colombia.

Una lesión con una mayor absorción de ¹⁸F-FDG o la aparición de una nueva lesión en la primera evaluación de ¹⁸F-FDG-PET/CT, en 8 semanas después de comenzar el tratamiento se considera una **Enfermedad en progresión metabólica no confirmada**.

Por lo tanto, se requiere una segunda evaluación después de 4-8 semanas para definir la **enfermedad metabólica progresiva confirmada** o para observar

diferentes respuestas posibles que llevarán a un replanteamiento de los patrones de evaluación.¹⁸

Aunque es esencial comparar los hallazgos con los del examen anterior, se recomienda la comparación con el estudio de referencia para decidir el patrón actual de respuesta en los estudios de seguimiento después de una **enfermedad en progresión metabólica no confirmada**^{26,27,28,29}.

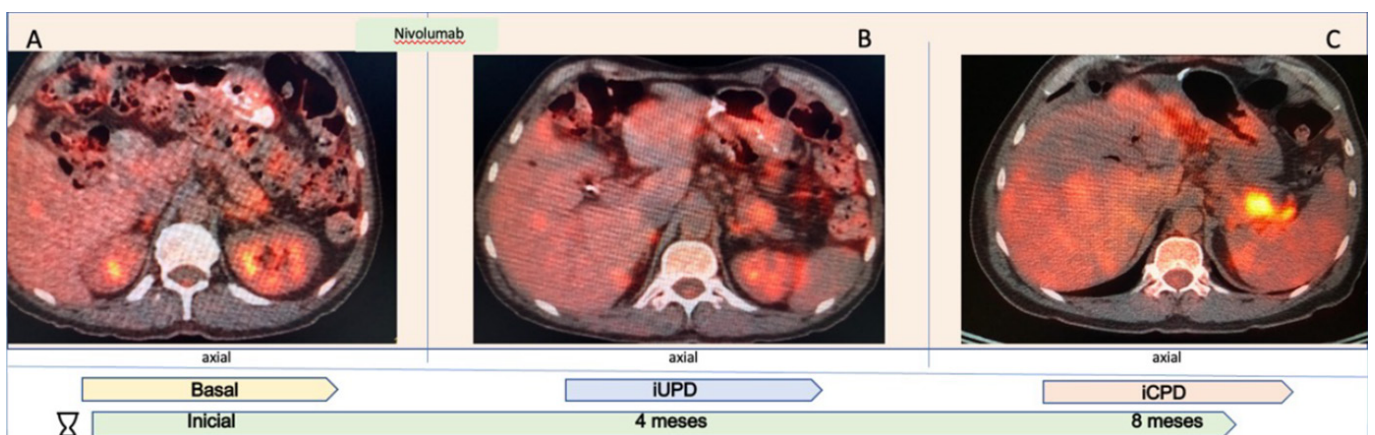


Figura 5: Enfermedad progresiva confirmada por el sistema inmune (ICPD) Melanoma cutáneo pie izq. con lesión metastásica a cola de páncreas tratado con Nivolumab.

A: ^{18}F -FDG- PET/CT, lesión hipermetabólica de moderado grado de captación, a nivel de la cola del páncreas.

B: ^{18}F -FDG- PET/CT, lesión hipermetabólica de moderado grado de captación, a nivel de la cola del páncreas el cual presenta aumento de volumen en relación con el estudio anterior. Estudio clasificado como patrón de enfermedad progresiva inmuno no confirmada. (iUPD).

C: Lesión hipermetabólica de alto grado persistente y que ha aumentado de volumen, lo cual confirma la iCPD.

Fuente: Marti A. Colombia.

Patrones inusuales

Después de introducir las ICI como modalidad de tratamiento para los pacientes oncológicos, aparecieron nuevos patrones de respuesta como son, pseudoprogresión e hiperprogresión. Estos nuevos patrones se debieron al mecanismo biológico de la acción farmacológica y se encontró que diferían de los establecidos después de la quimioterapia citotóxica o la radioterapia.

A lo largo de los años, se observó que una respuesta funcional a la inmunoterapia suele preceder a una respuesta morfológica; por lo tanto, los criterios morfológicos son inadecuados para la evaluación de estas situaciones que generalmente requieren más tiempo para lograr un efecto clínico final^{30,31}.

Pseudoprogresión

Dado que el crecimiento tumoral o las lesiones tumorales recién detectables generalmente se clasifican como Enfermedad progresiva basada en RECIST, la pseudoprogresión no se diagnostica correctamente y puede resultar en una interrupción errónea del tratamiento o en una exclusión injustificada de los pacientes de los ensayos clínicos³².

La pseudoprogresión la definimos como un aumento irreal de la carga tumoral metabólica que se traduce en un aumento del ^{18}F -FDG, que oscila entre el 25% y el 30%, o la aparición de nuevas lesiones antes de la aparición de una disminución o estabilidad posterior^{33,34}.

Esto se explica por qué ocurre una infiltración de células inmunitarias en el tumor que lleva a un edema e inflamación intracelular y vasogénico, e incluso hemorragia intratumoral debido a las características de la vasculatura del tumor²⁸.

Todas esas características podrían aparecer en diferentes momentos durante el tratamiento, lo que lleva a un aumento del ^{18}F -FDG en las imágenes PET, lo que constituye un requisito para el seguimiento con estudios a intervalos para la reevaluación de imágenes después de 4-8 semanas y nunca más de 12

semanas debido a que se corre el riesgo de descompensación hasta el punto de ser incapaz de recibir quimioterapia de rescate¹².

Se ha descrito pseudoprogresión en un 2% al 14% de los pacientes después del uso de ipilimumab, un agente CTLA-4^{35,36}, en otros tumores puede estar alrededor del <3% con el uso de los inhibidores anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab³³.

^{18}F -FDG - PET/CT ayuda a diferenciar la pseudoprogresión de la verdadera progresión. Una reducción en el diámetro del tumor podría posponerse hasta cierto punto, en lugar de los cambios en el metabolismo del tumor y los cambios en la viabilidad del tumor.

Al respecto, algunos estudios han sugerido el uso de mediciones cuantitativas de los índices volumétricos derivados de la PET ^{18}F -FDG, como el volumen del tumor metabólico (MTV) y la glucólisis total de la lesión (TLG).

MTV expresa el volumen total de lesiones tumorales con mayor actividad metabólica, es decir, el volumen de lesiones tumorales con un SUV por encima de un cierto umbral. Por otro lado, TLG estima cuanta glucosa consume la totalidad de las lesiones tumorales presentes en un individuo. Se ha determinado que el MTV y TLG representan las mejores herramientas pronósticas de mediciones metabólicas, ya que reflejan la carga tumoral de manera más fiable^{37,38}.

Hiperprogresión

Un término con varias definiciones, que significa una pronunciada aceleración del crecimiento tumoral³⁹.

Durante la inmunoterapia que se manifiesta con un peor resultado clínico^{40,41}. Un patrón de respuesta nuevo y desafiante independiente del tipo histológico, con un rango de incidencia del 9% a un 29%⁴².

Que ha sido relacionado principalmente con el uso de agentes anti-PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4. Se desconoce la fisiopatología subyacente exacta de la hiperprogresión (HPD). Se han propuesto cinco hipótesis principales:

- (a) Expansión de las células reguladoras T,
- (b) Agotamiento de las células T,
- (c) Modulación de subconjuntos inmunitarios protumorigénicos,
- (d) Activación de la vía oncogénica
- (e) Inflamación aberrante⁴³.

Factores como la edad (>65 años) y la presencia de más de 2 lesiones metastásicas al inicio de la enfermedad y la recurrencia de la enfermedad local regional se asocian con hiperprogresión⁴².

El clínico siempre debe considerar un cambio en el tratamiento después de la HPD debido a la alta mortalidad y media de supervivencia general de 3-6 meses. No hay criterios de respuesta actuales relacionados con el sistema inmunitario que permitan diferenciar entre la hiperprogresión, la progresión verdadera y la pseudoprogresión dentro de las 8 semanas posteriores al inicio del tratamiento. Esto hace que una segunda evaluación sea esencial para evitar:

- (a) Cese temprano del tratamiento que eventualmente puede proporcionar un beneficio terapéutico.
- (b) Mantener a un paciente en un tratamiento ineficaz.¹⁸

Visión

La ¹⁸F-FDG-PET/CT sigue evolucionando en la evaluación de la respuesta a la terapia ICI. Algunos autores han probado los criterios basados en PET (por ejemplo, PERCIST [imPERCIST] modificado por inmunoterapia). Se ha descubierto que mejoran el rendimiento discriminatorio y pronóstico de la ¹⁸F-FDG-PET/CT como biomarcador de respuesta⁴⁴.

Se están aplicando nuevos parámetros semicuantitativos, como el volumen metabólico del tumor (MTV) y la glucólisis total de la lesión (TLG), con resultados alentadores para diferentes tumores y tratamientos, incluida la terapia con ICI⁴⁴. Estos cálculos tienen un fuerte poder predictivo para la respuesta al bloqueo de PD-L1, pero también para la expresión tumoral de PD-L1 en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

Otro enfoque emergente y prometedor es la determinación de la MTV de cuerpo entero como una herramienta para evaluar la carga total de la enfermedad, evitando errores de muestreo y proporcionando una visión general más completa de la extensión de la enfermedad, así como un mejor biomarcador predictivo y pronóstico⁴⁵.

Recientemente, la marcación de los bloqueadores de puntos de control inmunitario con isótopos PET, como el circonio 89 (^{89m}Zr) y Fluor 18 deoxiglucosa (¹⁸F-FDG), ha abierto un campo prometedor para la obtención de imágenes moleculares en la evaluación de la terapia con ICI. Estas técnicas se basan principalmente en la marcación de anticuerpos contra los antígenos PD-1 o PD-L1.

Junto con otras aplicaciones, el uso de anticuerpos marcados en PET se ha denominado inmunoPET.

Esta tiene el potencial de superar algunas imprecisiones actuales en la selección de pacientes para el tratamiento con ICI mediante el uso de biomarcadores basados en tejidos relacionados con el muestreo de tejidos, así como permitir la predicción e incluso la evaluación de las respuestas. Además, al evaluar la expresión in vivo de antígenos de puntos de control inmunitario en todo el cuerpo, la inmunoPET permite visualizar la acumulación de marcadores no tumorales, prediciendo potencialmente los efectos adversos derivados de esta acumulación no objetiva^{46,47}.

Por último, pero no menos importante, la inteligencia artificial y los enfoques basados en la radiómica han mostrado un gran potencial para gestionar el creciente número de parámetros derivados del PET.

Algunos autores han propuesto formas radiómicas multiparamétricas para combinar múltiples parámetros derivados del PET y, por lo tanto, mejorar el poder predictivo y pronóstico de los biomarcadores derivados del PET^{48,49}.

Conclusión

Es importante definir que los patrones de respuesta y progresión a la inmunoterapia pueden diferir de los observados con otras terapias tradicionalmente conocidas.

En este difícil escenario, la ¹⁸F-FDG-PET/CT permite una evaluación no solo para monitorear la respuesta terapéutica, sino también para la selección, predicción y pronóstico de los pacientes. Esto nos lleva a otro nivel a la hora de interpretar estas imágenes; ya no es solo describir lesiones y definir grados de captación, ahora es necesario comparar, calcular, codificar tanto los valores cuantitativos como los cualitativos y aplicar criterios y patrones establecidos universalmente para así poder tener una verdadera interpretación final que tendrá mayor exactitud de la realidad de estos casos.

Teniendo todo esto en cuenta parece razonable por ahora ser cautos en la interpretación de los informes al referirnos a la respuesta terapéuticas de estas inmunoterapias.

Tratar de describir con detalle las modificaciones que han experimentado las lesiones tumorales con la terapia y utilizar las clasificaciones de las categorías de respuesta como complemento acorde a lo descrito, para que el médico que solicita el estudio pueda incorporar esta información al resto de parámetros

clínicos y analíticos y decidir entonces en qué categoría de respuesta se encuentra el paciente.

La continuación del tratamiento más allá de la progresión debe considerarse solo en pacientes cuidadosamente seleccionados cuyas condiciones clínicas hayan mejorado o se hayan estabilizado para aquellos con una enfermedad que progresa rápidamente, y que no hayan experimentado toxicidades graves.

Declaración de conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés
Financiación: Ninguna

Bibliografía

- Reyes S., González K., Rodríguez C, Navarrete-M, Salazar A., Villagra A et al . Actualización general de inmunoterapia en cáncer. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 Jul [citado 2022 Oct 30]; 148(7): 970-982.
- Idikio HA. Human Cancer Classification: A Systems Biology-Based Model Integrating Morphology, Cancer Stem Cells, Proteomics, and Genomics [Internet]. J Cancer 2011 [citado el 17 de abril de 2019].
- Hanahan D, Weinberg RA. Review Hallmarks of Cancer: The Next Generation. Cell [Internet] 2011; 144 (5): 646- 74
- Minda AG, Awel FS, Seifudin KA, Gezahagne MK. Immunotherapy against cancer: A comprehensive review. J Cancer Res Exp Oncol [Internet] 2016; 8 (2): 15-25.
- Farkona S, Diamandis EP, Blasutig IM. Cancer immunotherapy: The beginning of the end of cancer? BMC Med [Internet] 2016; 14 (1): 1-18.
- Wang M, Yin B, Wang HY, Wang R-F. Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy. Immunotherapy [Internet] 2014; 6 (12): 1265-78.
- Lohmueller J, Finn OJ. Current modalities in cancer immunotherapy: Immunomodulatory antibodies, CARs and vaccines. Pharmacol Ther [Internet] 2017; 178: 31- 47 [citado el 18 de abril de 2019].
- Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. Vol. 541, Nature. Nature Publishing Group; 2017. p. 321-30.
- Dobosz P, Dzieciatkowski T. The Intriguing History of Cancer Immunotherapy. Front Immunol 2019;10:2965.
- Oliveira LJC, Gongora ABL, Jardim DLF. Spectrum and Clinical Activity of PD-1/PD-L1 Inhibitors: Regulatory Approval and Under Development. Curr Oncol Rep 2020;22(7):70.
- Bermejo A, INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNITARIO EN LA TERAPIA DEL CÁNCER. TRABAJO FIN DE MÁSTER BIBLIOGRÁFICO Julio de 2021. <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/132557/BERMEJO%20TOSCANO%20ALVARO.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Larissa B. Costa, Marcelo A. Queiroz, Felipe G. Barbosa, Rafael F. Nunes, Elaine C. Zaniboni, Mariana Mazo Ruiz, Denis Jardim, Jose Flavio Gomes Marin, Giovanni G. Cerri, and Carlos A. Buchpiguel. Reassessing Patterns of Response to Immunotherapy with PET: From Morphology to Metabolism. RadioGraphics 2021 41:1, 120-143
- Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on 18F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45:376-83.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009;45:228-47.
- Joo Hyun O, Martin A. Lodge, and Richard L. Wahl Practical PERCIST: A Simplified Guide to PET Response Criteria in Solid Tumors 1.0 Radiology 2016 280:2, 576-584
- Mucientes J, Gutiérrez L. Criterios de respuesta metabólica a la inmunoterapia. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol. 2020;39(1):51-56
- Aglietta M, Regge D, eds. Imagen de la respuesta tumoral a la terapia. Milán, Italia: Springer, 2012.
- <https://myscrs.org/modules/merck3/iRECISTLatinAmericanSpanishSCORM/story.html>
- Jennifer J. Kwak, Sree Harsha Tirumani, Annick D. Van den Abbeele, Phillip J. Koo, and Heather A. Jacene Cancer Immunotherapy: Imaging Assessment of Novel Treatment Response Patterns and Immune-related Adverse Events RadioGraphics 2015 35:2, 424-437
- Kaufman HL, Kirkwood JM, Hodi FS, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. Nat Rev Clin Oncol 2013;10(10):588-598.
- Parghane RV, Basu S. PET/Computed Tomography in Treatment Response Assessment in Cancer: An Overview with Emphasis on the Evolving Role in Response Evaluation to Immunotherapy and Radiation Therapy. PET Clin2020;15(1):101-123.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol2017;18(3):e143-e152.
- Prigent K, Aide N. 18F-Fluorodeoxyglucose PET/Computed Tomography for Assessing Tumor Response to Immunotherapy and Detecting Immune-Related Side Effects: A Checklist for the PET Reader. PET Clin2020;15(1):1-10
- Pinker K, Riedl C, Weber WA. Evaluating tumor response with FDG PET: updates on PERCIST, comparison with EORTC criteria and clues to future developments. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017;44(suppl 1):55-66.
- 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 Res2009;15(23):7412-7420.
- Kwak JJ, Tirumani SH, Van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA. Cancer immunotherapy: imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events. RadioGraphics 2015;35(2):424-437.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. Lancet Oncol2017;18(3):e143-e152.
- Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response Criteria in Solid Tumors. J Nucl Med 2009;50(suppl 1):122S-150S.

29. Gerwing M, Herrmann K, Helfen A, et al. The beginning of the end for conventional RECIST: novel therapies require novel imaging approaches. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(7):442–458.
30. Litière S, Collette S, de Vries EGE, Seymour L, Bogaerts J. RECIST: learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(3):187–192.
31. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol* 2015;33(31):3541–3543.
32. Solinas C, Porcu M, Hlavata Z, et al. Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;120:13–21.
33. Unterrainer M., Ruzicka M., Fabritius, M.P. et al. PET/CT imaging for tumour response assessment to immunotherapy: current status and future directions. *Eur Radiol Exp* 4, 63 (2020).
34. Aide N, Hicks RJ, Le Tourneau C, Lheureux S, Fanti S, Lopci E. FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy: report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46(1):238–250.
35. Carter BW, Bhosale PR, Yang WT. Immunotherapy and the role of imaging. *Cancer* 2018;124(14):2906–2922.
36. Di Giacomo AM, Danielli R, Guidoboni M, et al. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother* 2009;58(8):1297–1306.
37. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(8):1289–1296.
38. Kaira K, Higuchi T, Naruse I, et al. Metabolic activity by 18F-FDG-PET/CT is predictive of early response after nivolumab in previously treated NSCLC. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45(1):56–66.
39. Im H-J, Pak K, Cheon GJ, et al. Prognostic value of volumetric parameters of (18)F-FDG PET in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(2):241–251.
40. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E (2019) Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci* 20:2674.
41. Soria F, Beleni AI, D'Andrea D, et al. Pseudoprogression and hyperprogression during immune checkpoint inhibitor therapy for urothelial and kidney cancer. *World J Urol* 2018;36(11):1703–1709.
42. Castello A, Rossi S, Mazziotti E, Toschi L, Lopci E. Hyperprogressive Disease in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Checkpoint Inhibitors: The Role of 18F-FDG PET/CT. *J Nucl Med* 2020;61(6):821–826.
43. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23(8):1920–1928.
44. Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(12):748–762.
45. Ito K, Teng R, Schöder H, et al. 18F-FDG PET/CT for Monitoring of Ipilimumab Therapy in Patients with Metastatic Melanoma. *J Nucl Med* 2019;60(3):335–341.
46. Wei H, Jiang H, Song B. Role of medical imaging for immune checkpoint blockade therapy: from response assessment to prognosis prediction. *Cancer Med* 2019;8(12):5399–5413.
47. Bensch F, van der Veen EL, Lub-de Hooge MN, et al. 89Zr-atezolizumab imaging as a non-invasive approach to assess clinical response to PD-L1 blockade in cancer. *Nat Med* 2018;24(12):1852–1858.
48. Niemeijer AN, Leung D, Huisman MC, et al. Whole body PD-1 and PD-L1 positron emission tomography in patients with non-small-cell lung cancer. *Nat Commun* 2018;9(1):4664.
49. Wei H, Jiang H, Song B. Role of medical imaging for immune checkpoint blockade therapy: from response assessment to prognosis prediction. *Cancer Med* 2019;8(12):5399–5413.
50. Mu W, Tunali I, Gray JE, Qi J, Schabath MB, Gillies RJ. Radiomics of 18F-FDG PET/CT images predicts clinical benefit of advanced NSCLC patients to checkpoint blockade immunotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(5):1168–1182.