

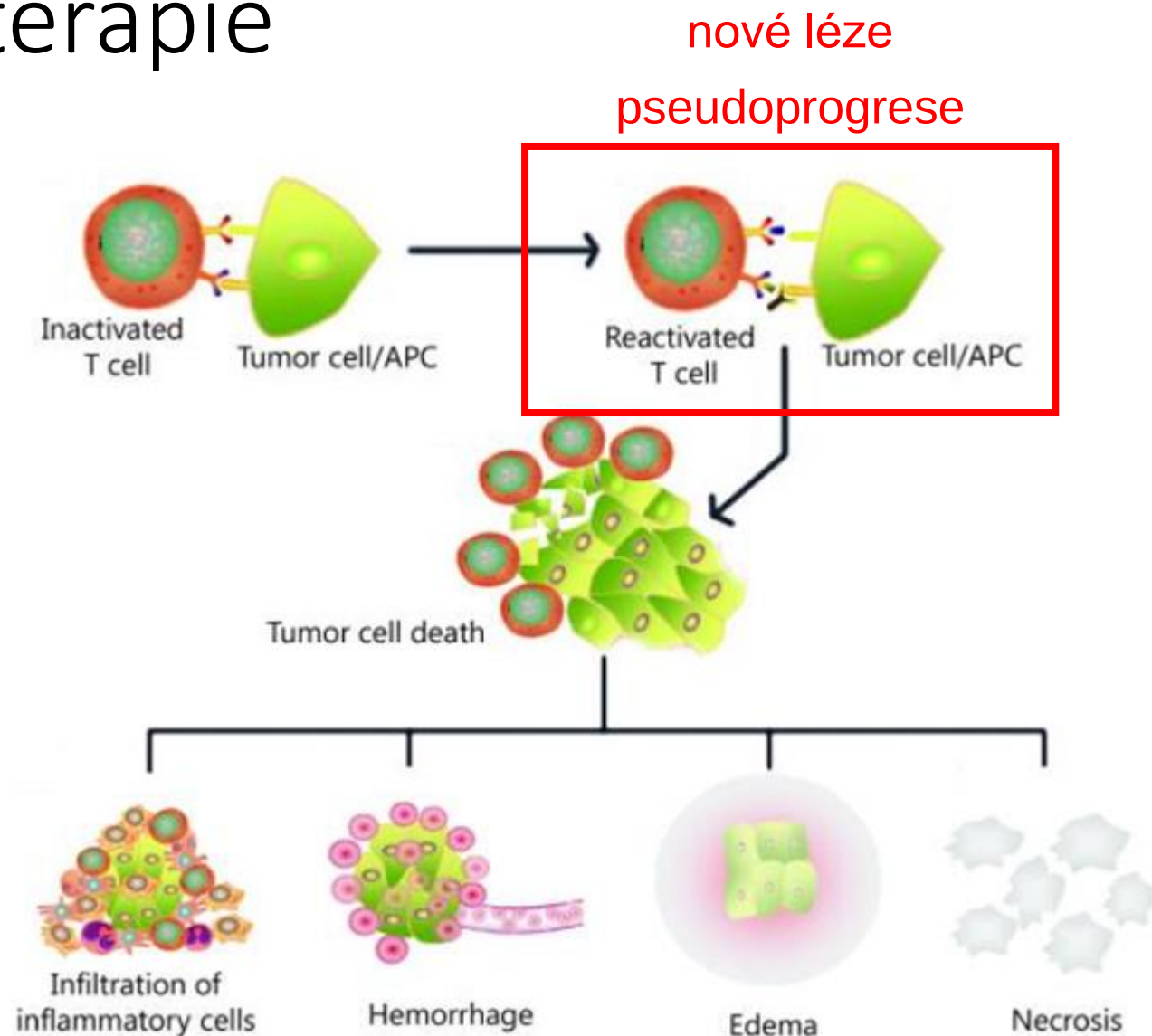
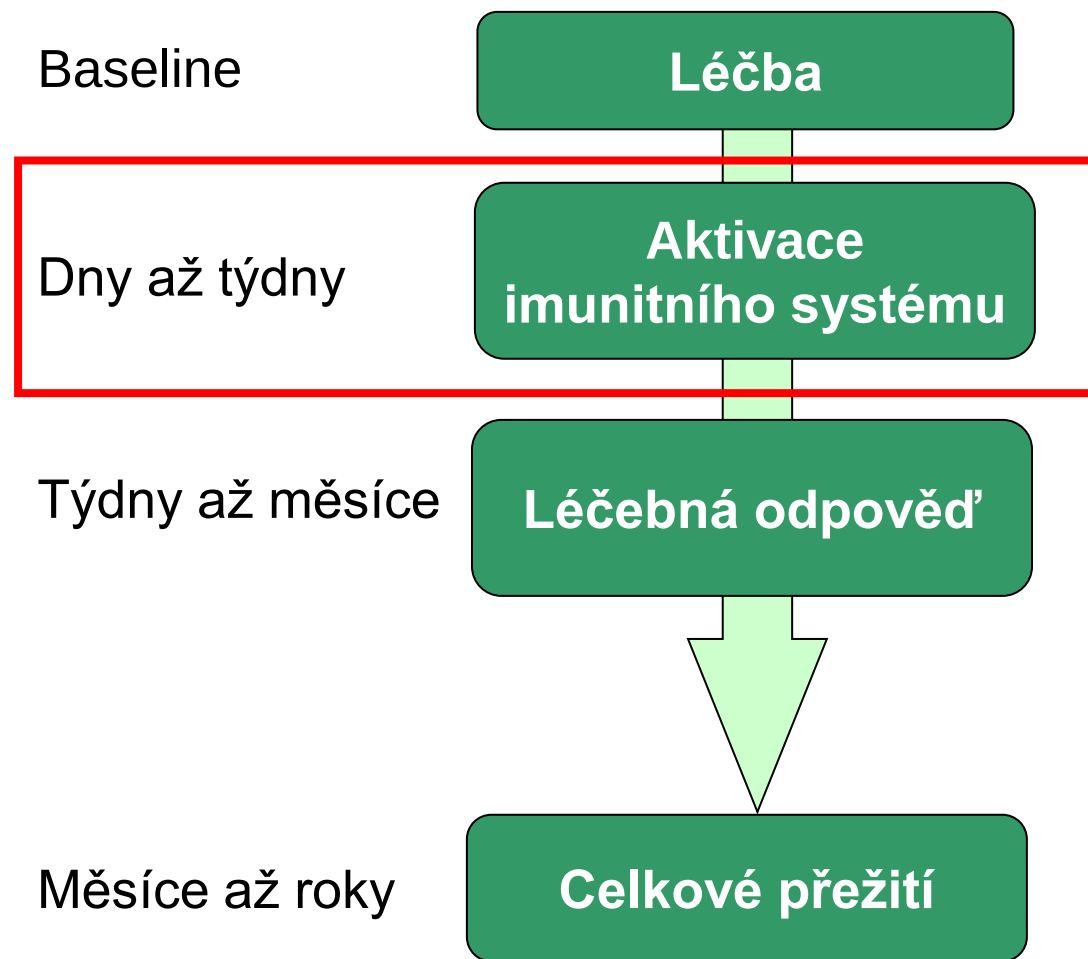
Zobrazování pseudoprogrese při léčbě checkpoint inhibitory

Lukáš Lambert

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK

Prague Onco 2021

Imunoterapie



Pseudoprogrese

Jak PP vypadá?

- Iniciální zvětšení nádoru, objevení nových ložisek, následně zmenšení nádorové masy

Kdy se PP objevuje?

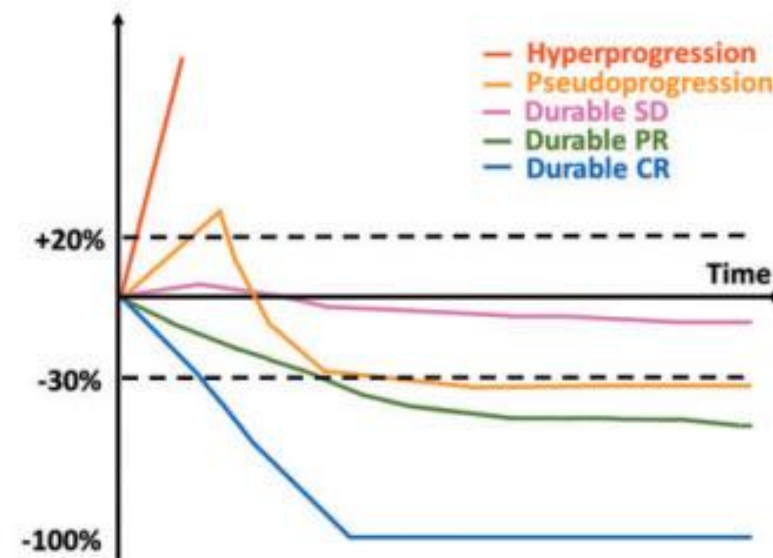
- PP se vyskytuje během prvních týdnů imunoterapie, ale může se vyskytnout během celého léčebného procesu

Jak je častá?

- Až u 10%

Proč je to důležité?

- Rozpoznání PP zabrání předčasnému ukončení imunoterapie



Author	Immunotherapy agents	No. of evaluated patients	No. of pseudoprogression patients	Rate (%)	Evaluation criteria
Melanoma					
Wolchok et al. ¹⁹	Ipilimumab	227	22	9.69	WHO irRC
O'Day et al. ²⁰	Ipilimumab	155	12	7.74	mWHO irRC
Di Giacomo et al. ²¹	Ipilimumab	27	2	7.41	mWHO
Ribas et al. ²²	Tremelimumab	36	1	2.78	RECIST v1.0
Millward et al. ²³	Tremelimumab and toll-like receptor-9 agonist	16	1	6.25	RECIST v1.0
Topalian et al. ²⁴	Nivolumab	107	4	3.74	RECIST v1.0
Weber et al. ²⁵	Nivolumab	120	10	8.33	RECIST v1.1
Robert et al. ²⁶	Nivolumab	206	17	8.25	RECIST v1.1
Hodi et al. ¹⁸	Pembrolizumab	327	24	7.34	RECIST v1.1
Nishino et al. ²⁷	Pembrolizumab	107	4	3.74	irRECIST
NSCLC					
Gettinger et al. ²⁸	Nivolumab	129	6	4.65	RECIST v1.0
Borghaei et al. ²⁹	Nivolumab	287	16	5.57	RECIST v1.1
Gettinger et al. ³⁰	Nivolumab	52	3	5.77	RECIST v1.1
Fujimoto et al. ³¹	Nivolumab	542	14	2.58	RECIST v1.1
Kim et al. ³²	Anti PD-1/PD-L1/CTLA-4 antibody	41	2	4.88	RECIST v1.1/irRC
Katz et al. ³³	Anti PD-L1 antibody	166	3	1.81	RECIST v1.1
Tazdait et al. ³⁴	Anti PD-L1/PD-1 antibody	160	8	5.00	RECIST v1.1
RCC					
McDermott et al. ²⁵	Nivolumab	34	3	8.82	RECIST v1.0
McDermott et al. ³⁶	Atezolizumab	70	2	2.86	RECIST v1.1/irRC
Urothelial carcinoma					
Powles et al. ³⁷	Atezolizumab	67	1	1.49	RECIST v1.1
Rosenberg et al. ³⁸	Atezolizumab	310	21	6.77	RECIST v1.1/irRECIST
Massard et al. ³⁹	Durvalumab	42	3	7.14	RECIST v1.1
Uveal melanoma					
Danielli et al. ⁴⁰	Ipilimumab	9	1	11.11	mWHO
HNSCC					
Seiwert et al. ⁴¹	Pembrolizumab	56	1	1.79	RECIST v1.1
Merkel cell carcinoma					
Kaufman et al. ⁴²	Avelumab	88	1	1.14	RECIST v1.1

Jak měřit PP - irRC

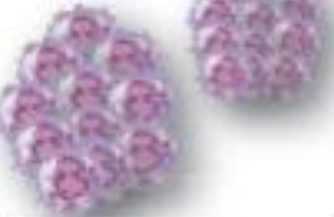
- irRC navržena v 2009
 - Zkušenosti z imunoterapie u pacientů s melanomem
- irPD
 - Vyžaduje potvrzení dalším vyšetřením do 4 týdnů
- Měření jednoho rozměru stejně účinné jako měření dvou rozměrů

iRECIST

- iRECIST
 - 2017
- Unconfirmed progressive disease (iUPD)
 - PD dle RECIST v1.1, která se nepotvrdí na následujícím vyšetření za 4-8 týdnů.
- Confirmed progressive disease (iCPD)
 - Další léze, pokračující růst lézí na následujícím vyšetření za 4-8 týdnů
 - TL růst o ≥ 5 mm

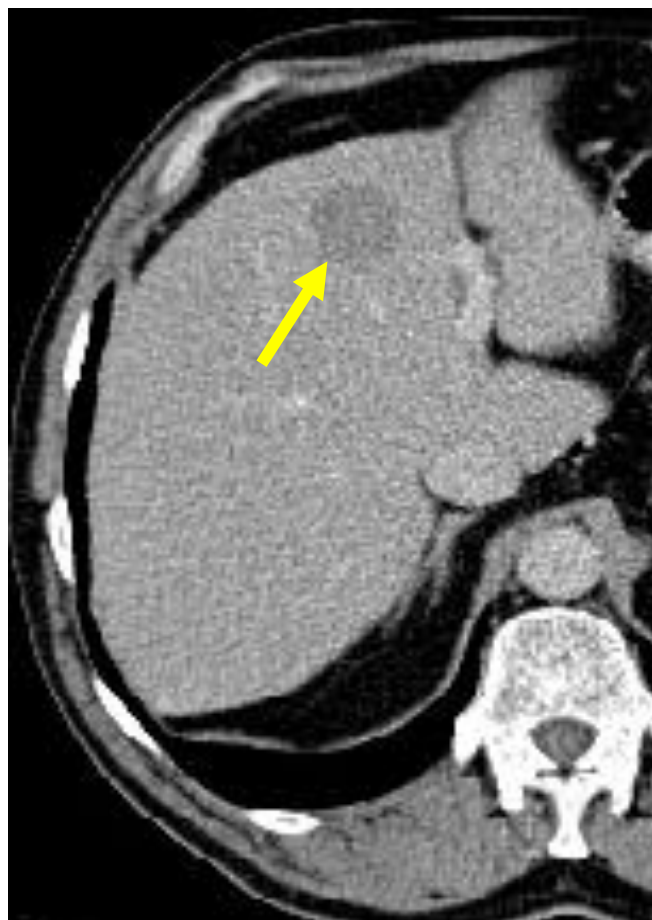
imRECIST

- imRECIST
 - 2018, na základě RECIST v1.1 a irRC
- PD
 - $\geq 20\%$ nárůst sumy největších rozměrů TL, nové léze
 - může být negována následným non-PD za ≥ 4 týdny

						
	CR	PR	SD	PD	Confirmation of PD	New lesions
RECIST1.1 [34] Uni-dimensional $\geq 10\text{mm}$ 5 lesions in total, 2 per organ	Disappearance of all lesions	$> 30\%$ decrease from baseline	Neither CR nor PD	$\geq 20\%$ increase in the nadir of the sum of target lesions (with a minimum a of 5mm)	Not applicable	PD
irRC [74] Bi-dimensional $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ 15 lesions in total, 5 per organ	Disappearance of all lesions	$> 50\%$ decrease from baseline	Neither CR nor PD	$> 25\%$ increase in the nadir of the sum of target lesions	At least 4 weeks later	Incorporated in the sum of measurements
irRECIST [75] Uni-dimensional $\geq 10\text{mm}$ 5 lesions in total, 2 per organ	Disappearance of all lesions	$> 30\%$ decrease from baseline	Neither CR nor PD	$> 20\%$ increase in the nadir of the sum of target lesions (with a minimum a of 5mm)	At least 4 weeks after and up to 12 weeks	Incorporated in the sum of measurements
IRECIST [76] Uni-dimensional $\geq 10\text{mm}$ 5 lesions in total, 2 per organ	Disappearance of all lesions	$\geq 30\%$ decrease from baseline	Neither CR nor PD	$\geq 20\%$ increase in the nadir of the sum of target lesions (with a minimum a of 5mm)	At least 4 weeks after and up to 8 weeks	UPD; not incorporated in the sum becomes iCPD if confirmed
imRECIST [77] Uni-dimensional $\geq 10\text{mm}$ 5 lesions in total, 2 per organ	Disappearance of all lesions	$> 30\%$ decrease from baseline	Neither CR nor PD	$\geq 20\%$ increase in the nadir of the sum of target lesions (with a minimum a of 5mm)	At least 4 weeks later	Incorporated in the sum of measurements

PP - case #1 (MM - ipilimumab)

Baseline



FU 1 – PP (iUPD)

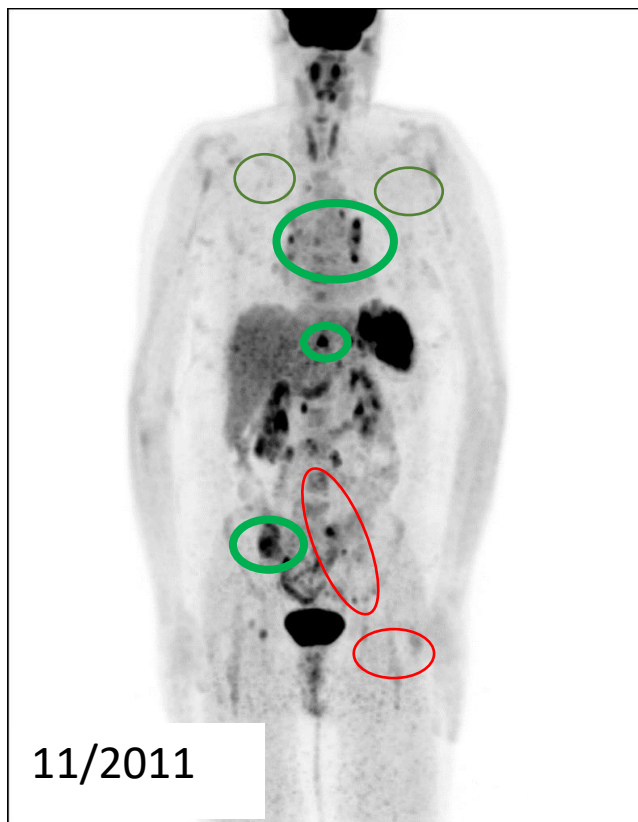


FU 2 - SD

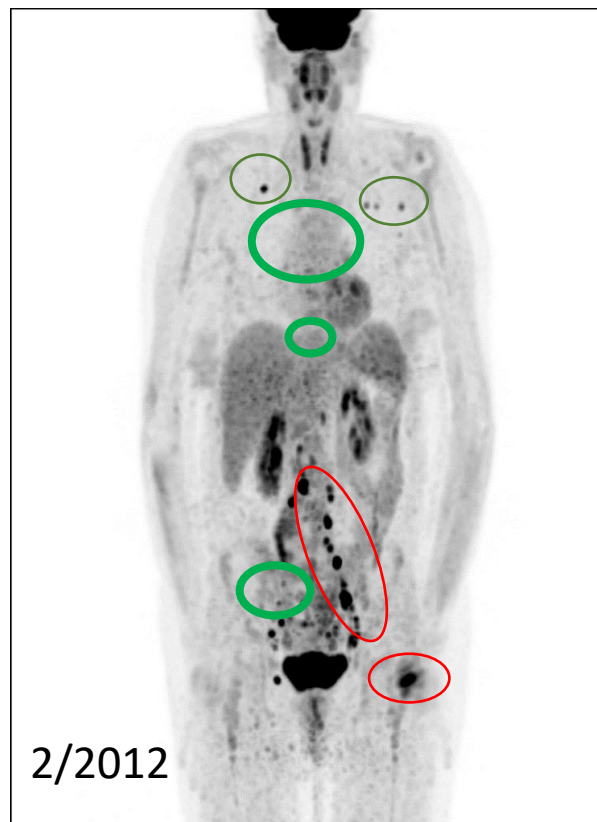


PP - case #2 (MM) - ipilimumab

Baseline



FU 1 – PP (iUPD)



...



CR 4 roky po po léčbě

PP - case #3 (MM) - ipilimumab

Baseline



FU 1 – (iUPD)



FU 2 – (PR)

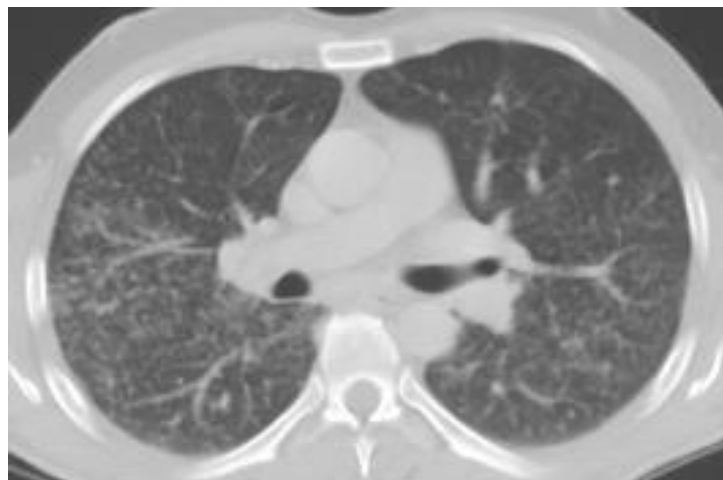


FU XX – (CR)

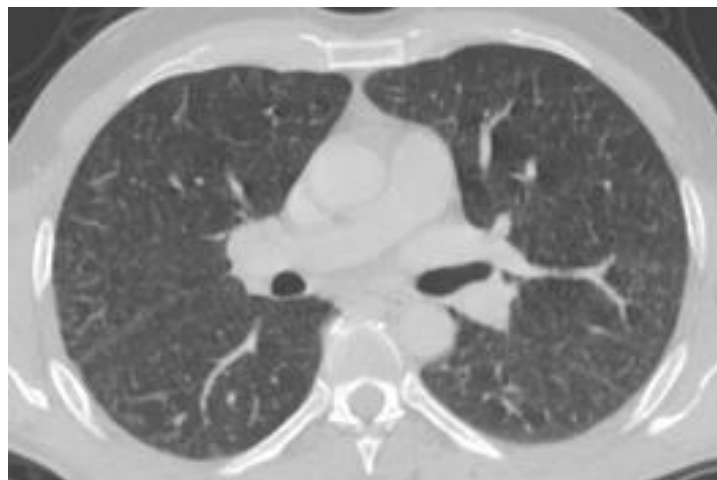


Intersticiální změny - case #4 (MM) - ipilimumab

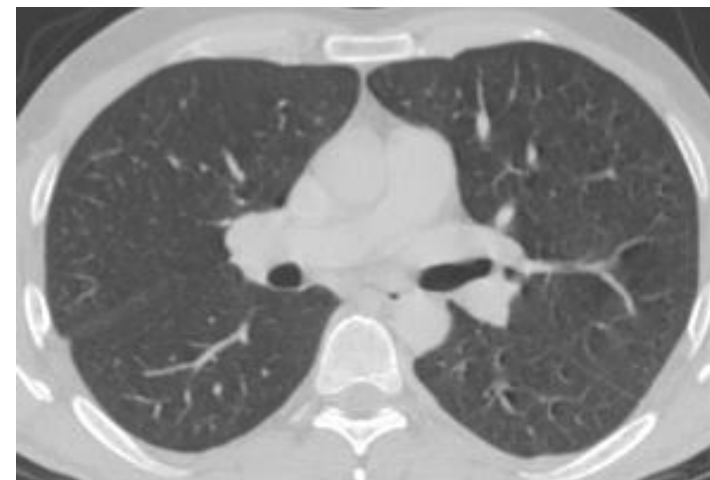
Tree-in-bud, zesílení
intersticia



FU – zlepšení



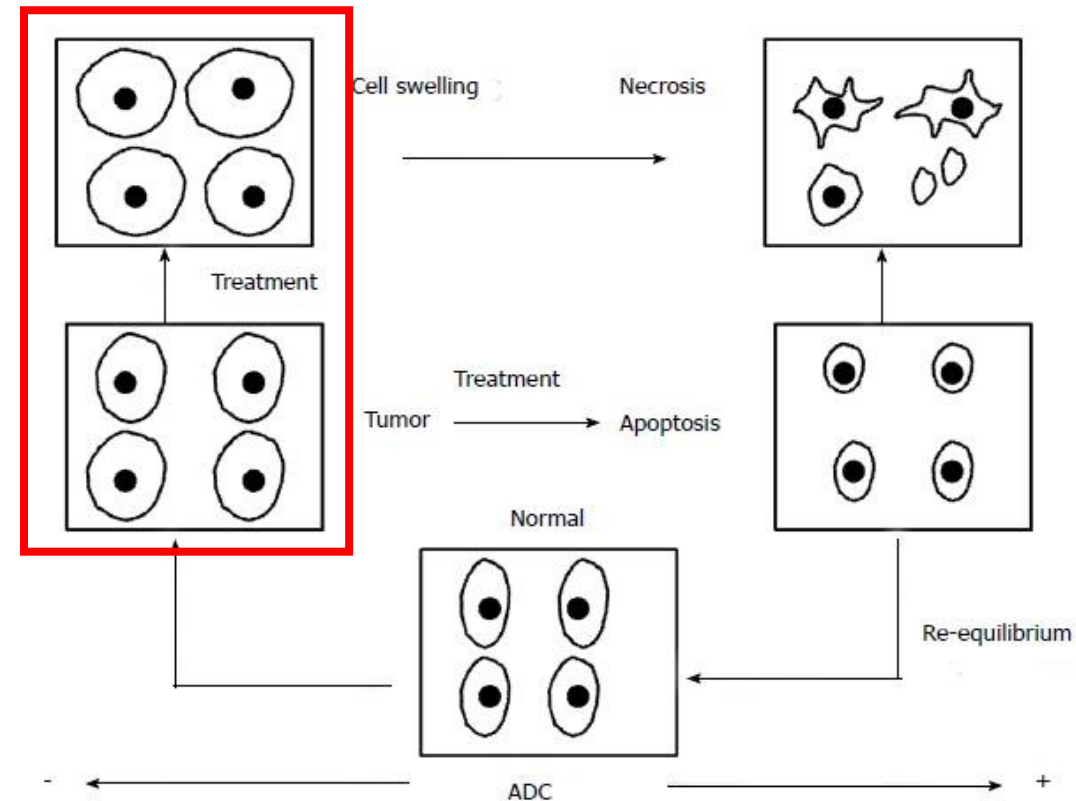
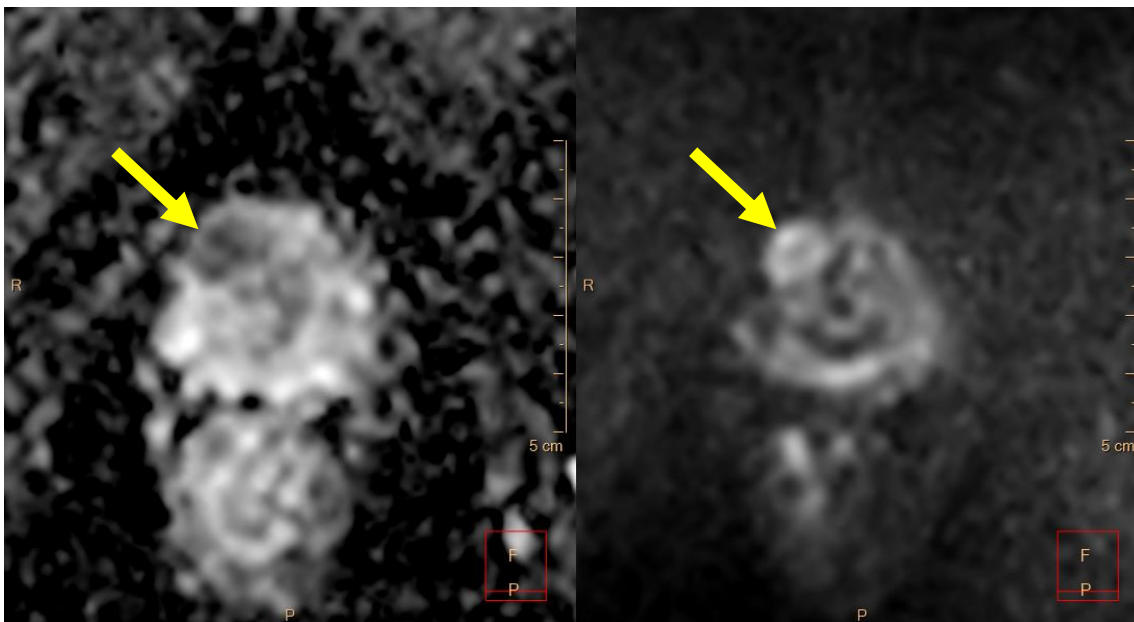
FU – normalizace



Intersticiální pneumonitis, sarcoid-like reakce

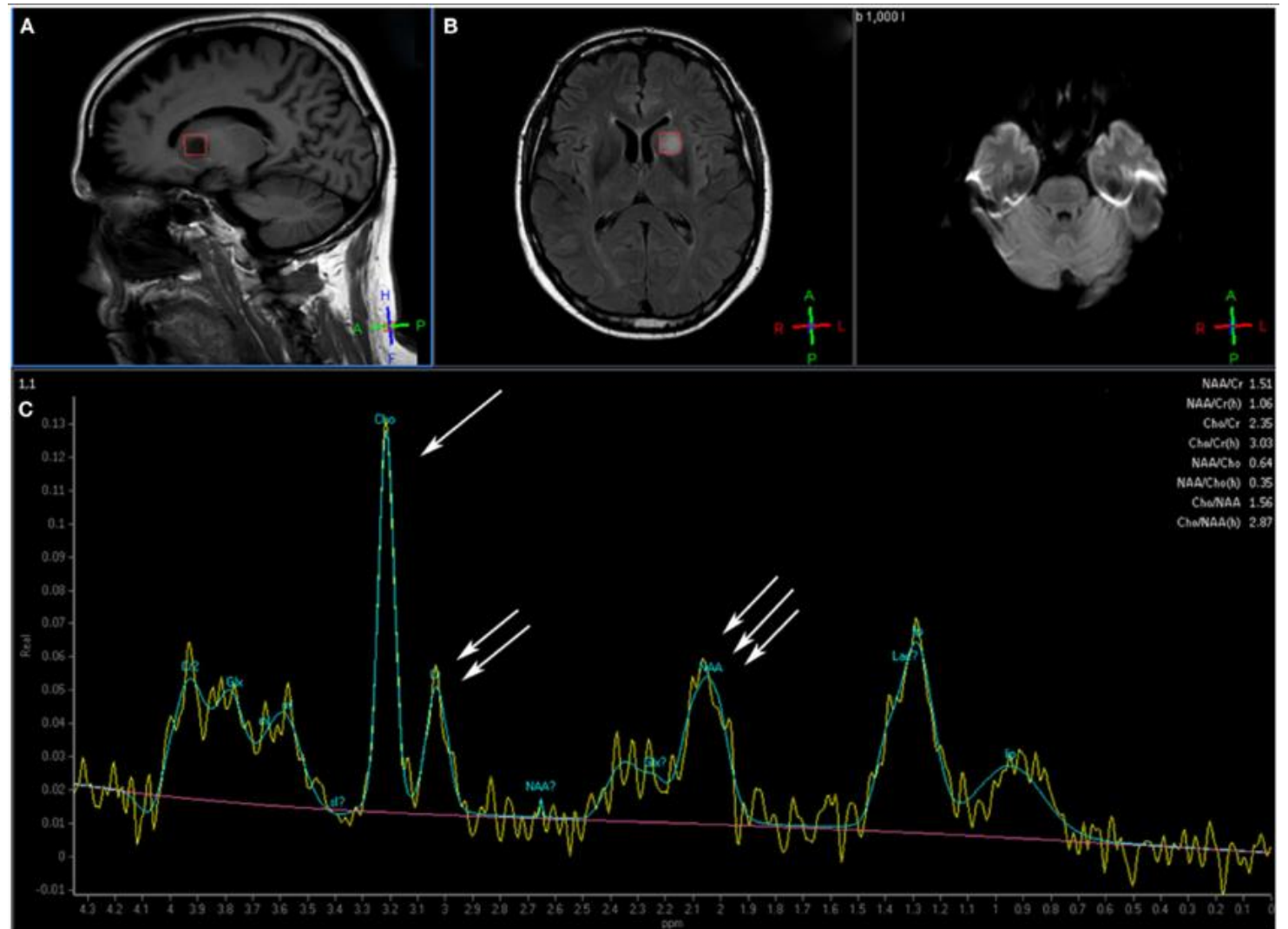
MRI – ADC

- Srovnání mezi vyš.
 - Snížení ADC u PD glioblastomu



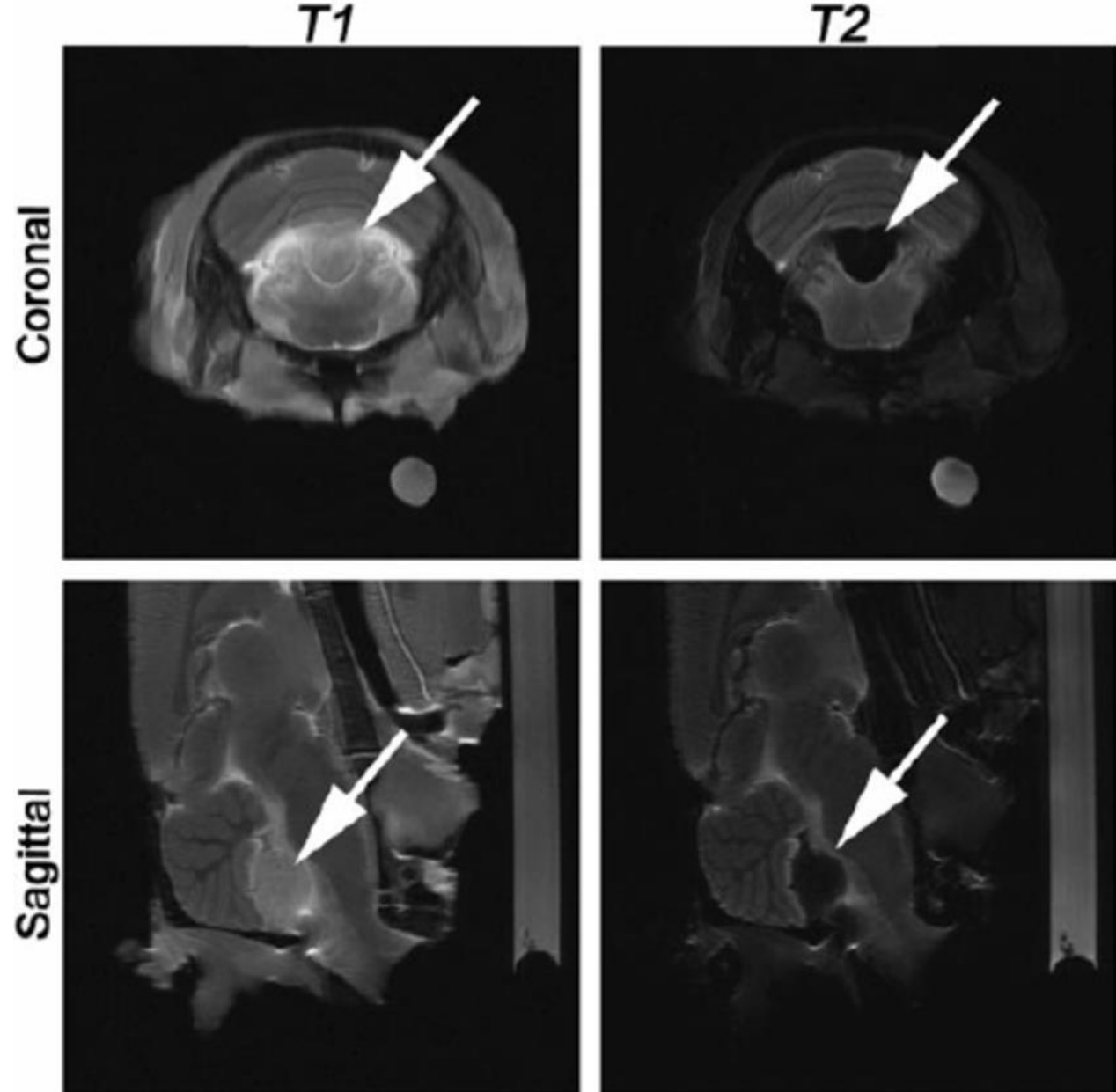
MRI - MRS

- Glioblastomy
 - Snížení cholinu
 - Poměr cholin/NAA
 - Zvýšený laktát
 - Hypometabolická křivka



MRI - SPION

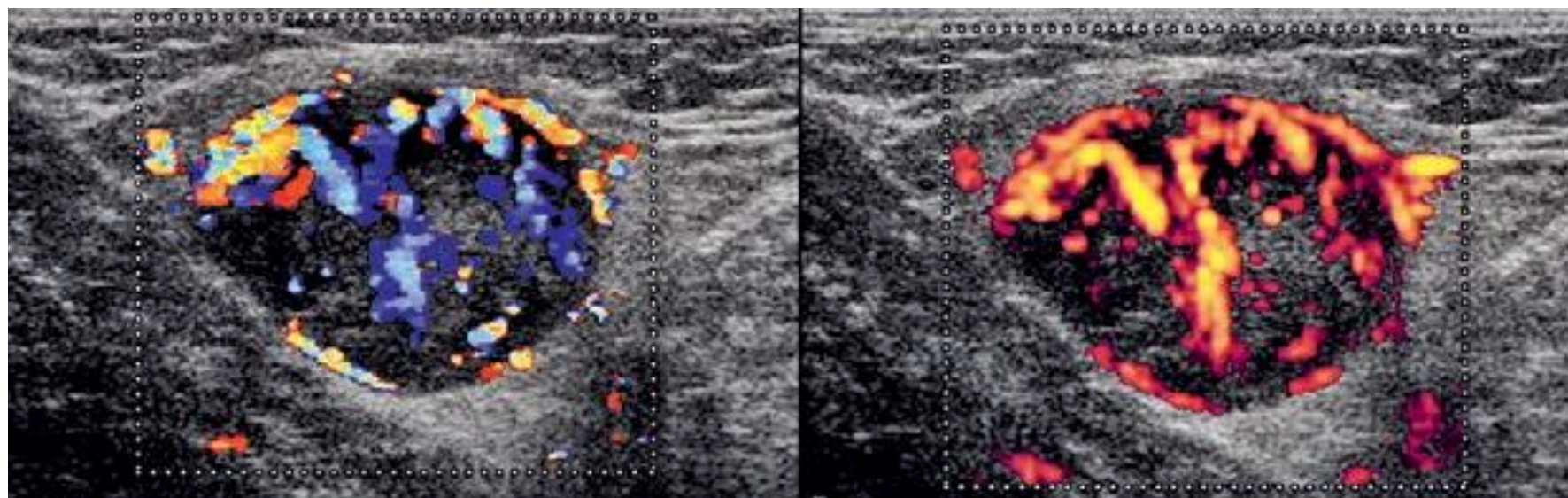
- Superparamagnetic iron oxide nanoparticles (SPIONs)
 - Zánětlivá reakce
 - Tumor-associated macrophage (TAM) imaging
 - T2-vážené obrazy
- Zvířecí model



Gadovist and SPION (Hsp70)

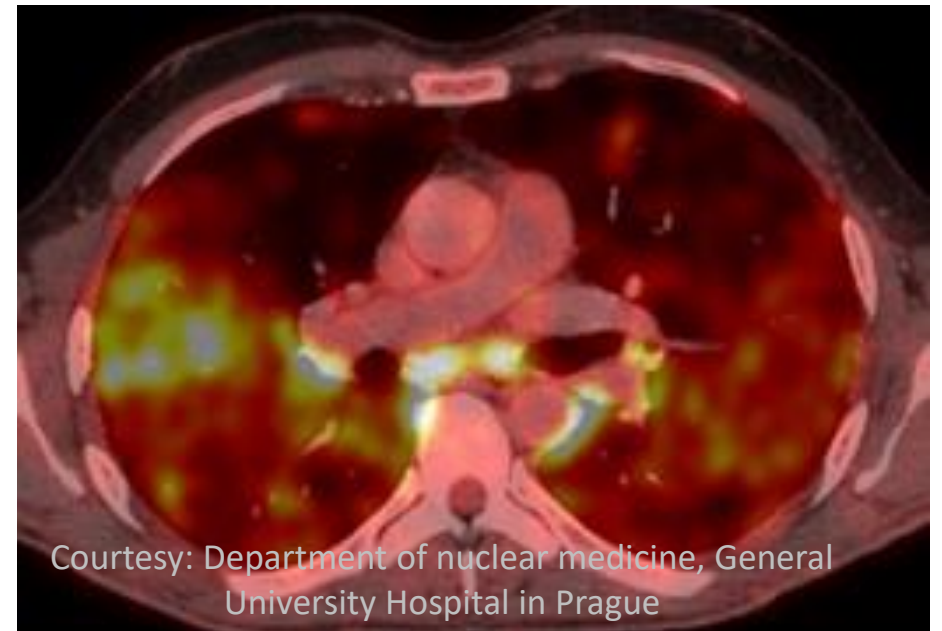
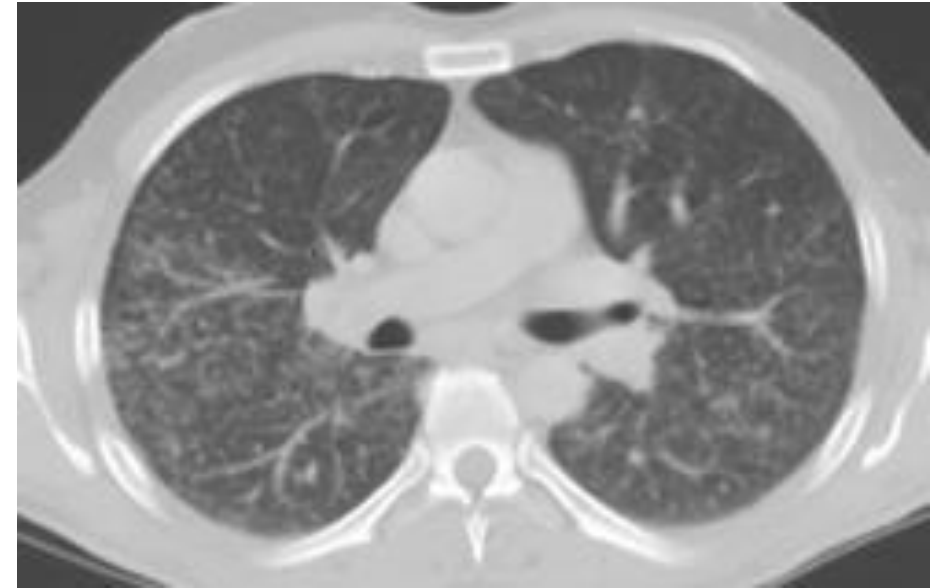
US

- Povrchové léze (MM, nivolumab)
- PP
 - Zvětšení léze
 - Snížení průtoku



Závěr

- PP
 - 0-10% pacientů
 - až 3 měsíce po zahájení léčby
 - v různých oblastech a době od zahájení léčby
- Velikost, počet
 - iUPD – negace na dalším vyšetření za 4-12 týdnů
 - Adaptace RECIST (irRC, imRECIST...)
- MRI – glioblastoms
 - MRS
 - ADC
 - Perfusion
 - SPION (studie na zvířatech)
- US
 - Vaskularita ve srovnání s baseline
- PET/CT
 - Zánětlivá aktivita přispívá k SUV
 - Autoimunitní reakce



Courtesy: Department of nuclear medicine, General University Hospital in Prague

ATTENTION

**THANK YOU
FOR ATTENTION**

Zobrazování pseudoprogrese při léčbě checkpoint inhibitory

Lukáš Lambert

Radiodiagnostická klinika VFN a 1. LF UK

Prague Onco 2021