

Poster No.	PD-10/53
Tipo	E-POSTER DIDATTICO
Sezione	RADIOLOGIA TORACICA
Autori	Marco MASTANDREA - TRENTO (TN) , G. MANCÒ , M. SERVIETTI , M. MEREU , R. PATEA , M. CAULO

Obiettivi didattici:

Esaminare i modelli di risposta al trattamento immunoterapico e gli eventuali eventi avversi polmonari immuno-correlati in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule (non-small-cell lung cancer, NSCLC) in stadio avanzato (III A/B).

Introduzione:

Nell'ultimo decennio l'immunoterapia ha fatto passi in avanti nel trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato (III A/B) con lo sviluppo degli inibitori del checkpoint immunitario (ICI), anticorpi monoclonali in grado di eliminare le cellule tumorali inibendo le vie di segnalazione immunitarie. Tali anticorpi monoclonali possono agire contro molecole quali CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4) e PD-1 (programmed cell death 1), espresse sui linfociti T, e PD-L1 (programmed death-ligand 1), espressa sulle cellule tumorali. Le cellule presentanti l'antigene (APC) catturano e presentano i neoantigeni espressi dalle cellule tumorali nel contesto del complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), che può quindi essere riconosciuto dalle cellule T tramite il recettore delle cellule T (TCR). Il linfocita T viene quindi attivato e quando incontra una cellula tumorale, si lega a quest'ultima attivando l'apoptosi. Inoltre, per diminuire il rischio di autoimmunità e controllare la risposta del sistema immunitario, l'attivazione dei linfociti T è bilanciata da vie inibitorie note come checkpoint immunitari. Le cellule tumorali possono rendere proprie tali vie per sfuggire all'azione dei linfociti T, sopravvivere e crescere. Con l'introduzione degli inibitori del checkpoint immunitario siamo riusciti a bloccare tali vie inibitorie e ciò ha permesso di trovare un'alternativa per il trattamento del tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato (III A/B). Tali terapie però comportano dei modelli di risposta al trattamento all'imaging che differiscono da quelli rappresentati con le chemioterapie convenzionali, oltre a causare eventi avversi polmonari che il radiologo deve conoscere per evitare di incorrere in errore.

Descrizione:

- *Nuovi modelli di risposta al trattamento con ICI*

I criteri RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) sono un sistema utilizzato in radiologia oncologica per la stima della risposta ai trattamenti citostatici (chemioterapia antitumorale e radioterapia). Tali criteri consentono di determinare se un paziente ha avuto una risposta alle terapie completa o parziale oppure se la sua malattia è stabile o è andata in progressione. Quest'ultimi però si sono rivelati inadeguati per la valutazione della risposta agli inibitori del checkpoint immunitario e sono stati introdotti i criteri iRECIST che prendono in considerazione le risposte peculiari che si osservano con questo tipo di trattamento. Ad oggi, oltre alla risposta al trattamento (Fig. 1), alla risposta duratura (Fig. 2) e alla progressione di malattia, sono stati identificati i seguenti nuovi modelli di risposta al trattamento immunoterapico:

- La pseudoprogressione.
- L'iperprogressione.
- Le risposte dissociate.

La **pseudoprogressione** (Fig. 3) è intesa come un aumento delle dimensioni del tumore (o comparsa di nuove lesioni), durante il trattamento e al primo controllo TC (dopo 4 settimane circa), tale da simulare una progressione di malattia, con riduzione o stabilità del carico tumorale al secondo controllo. L'aumento dimensionale delle lesioni può essere secondario all'infiltrazione del tessuto tumorale da parte delle cellule immunitarie. Complessivamente, il tasso di pseudoprogressione non supera il 10% nei pazienti trattati con ICI. È fondamentale riconoscere la pseudoprogressione da una reale progressione, per evitare sia l'interruzione prematura di un trattamento efficace, sia il ritardo nell'inizio di una nuova linea di terapia. E' possibile effettuare una biopsia della lesione apparentemente aumentata di dimensione al fine di diversificare una reale progressione di malattia dalla pseudoprogressione, nella quale si riscontra una attivazione del sistema immunitario da parte del trattamento.

L'**iperprogressione** (Fig.4) è intesa come aumento di più del doppio del tasso di crescita tumorale al primo controllo TC e

può manifestarsi come una continua e rapida crescita della lesione tumorale nel tempo nonostante la terapia con ICI. Attualmente, è impossibile dire se l'iperprogressione sia innescata dall'immunoterapia o sia semplicemente una caratteristica di una malattia aggressiva. Tuttavia, possiamo osservare che l'iperprogressione sembra meno comune nei pazienti che ricevono chemioterapia e, quindi, è probabile che si tratti di un pattern specifico di risposta agli ICI. Esistono diversi percorsi plausibili attraverso i quali l'ICI potrebbe portare a un'iperprogressione. La resistenza primaria all'immunoterapia, l'aumento della conta delle cellule PD-1+ Treg, l'esaurimento dei linfociti T compensatori, la regolazione delle cellule che promuovono il tumore, l'infiammazione aberrante e l'attivazione della via dell'oncogene sono probabilmente coinvolti nel processo di iperprogressione.

Vengono, infine, definite **risposte dissociate** quelle risposte tali per cui c'è un aumento nelle dimensioni di alcune lesioni target e la comparsa di nuove lesioni, accompagnato dalla regressione di altre. Ad oggi non ci sono sufficienti studi che ci permettono di meglio definire tali risposte secondarie alla somministrazione di ICI.

- *Danno polmonare indotto da ICI*

L'utilizzo degli ICI nel trattamento del tumore polmonare a piccole cellule in stadio avanzato (III A/B) può determinare in alcuni pazienti dei modelli di malattia polmonare definite MIPI (Medication-induced Pulmonary Injury). Il danno polmonare indotto da farmaci è una condizione medica complessa che è diventata sempre più comune ma rimane difficile da diagnosticare. Combinando la conoscenza di tali modelli di imaging polmonare, la storia clinica del paziente e l'anamnesi farmacologica, la diagnosi per il radiologo può essere facilitata, supportata dal team multidisciplinare. I principali pattern sono:

- Polmonite organizzativa (PO);
- Polmonite interstiziale aspecifica (NSIP);
- Polmonite da ipersensibilità (HP);
- Polmonite interstiziale acuta (AIP);
- Le reazioni sarcoid-like.

Il **pattern PO** (Fig. 5) è il pattern MIPI più comunemente osservato nei pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule in stadio avanzato in terapia con ICI. Si manifesta con aree multifocali di aumentata densità con aspetto consolidativo e "a vetro smerigliato" a distribuzione prevalentemente periferica e basale. Possibile segno radiologico di tale polmonite è il segno dell'atollo: un'area "a vetro smerigliato" centrale circondata da una consolidazione a forma di mezzaluna o anello completo. Altra caratteristica di tale polmonite è che può essere migrante; le aree di iperdensità possono cambiare posizione o densità nel tempo. Si può anche manifestare con noduli polmonari, tipicamente a distribuzione peribroncovascolare, e più comunemente come piccoli noduli (<10 mm). Tuttavia, in alcuni casi, i noduli possono essere più grandi e a morfologia pseudonodulare con margini spiculati, simulando reperti di malignità.

Il **pattern NSIP** (Fig. 6) è il secondo pattern più comunemente descritto in letteratura di MIPI secondaria a ICI. Può manifestarsi con aree di aumentata densità "a vetro smerigliato", reticolari, con una distribuzione periferica e basale con risparmio subpleurico. Ciò che la differenzia dalla NSIP fibrotica sono l'assenza di perdita di volume dei lobi polmonari inferiori e le bronchiectasie da trazione.

Il **pattern HP** si manifesta con aree di aumentata densità a vetro smerigliato diffuse con sfumati noduli "a vetro smerigliato" con disposizione centrolobulare. Scansioni effettuate in fase espiratoria possono documentare intrappolamento aereo. Come con il pattern NSIP, si differenzia dalla polmonite da ipersensibilità fibrosante per l'assenza di alterazione fibrotiche al lobo superiore, perdita di volume e bronchiectasie da trazione. Anche il pattern HP può essere differenziato da un pattern secondario ad infezione atipica sulla base di parametri clinici. Il pattern HP può inoltre imitare altri processi delle piccole vie aeree, come la bronchiolite respiratoria, che sono classicamente associati rispettivamente al fumo o malattie autoimmuni. Però, il pattern HP è indistinguibile da quello di HP associato all'esposizione agli allergeni (classicamente uccelli) e in tali casi dovrebbero essere indagata nel dettaglio l'esposizione ad allergeni e la storia occupazionale.

Il **pattern AIP-ARDS** non è un pattern prevalente di polmonite correlata alla terapia ICI, sebbene sia associato al decorso clinico più grave. Si manifesta con diffuse aree di aumentata densità con aspetto "a vetro smerigliato", consolidazioni parenchimali a distribuzione geografica e perdita di volume polmonare. Possono essere presenti anche ispessimento dei setti interlobulari e un pattern a "crazy paving". Ricordiamo che la diagnosi differenziale per il pattern AIP-ARDS è ampia e comprende edema polmonare (spesso associato ad altri reperti di insufficienza cardiaca), emorragia (associata a emottisi e coagulopatia sottostante) e infezione. I reperti di ARDS possono anche essere dovuti a cause extrapulmonari come pancreatite, sepsi e/o shock e reazioni trasfusionali.

Il meccanismo alla base delle **reazioni sarcoid-like** (Fig. 7) è probabilmente multifattoriale e si pensa che sia una risposta autoimmune con sovraregolazione dei linfociti T e, in definitiva, una maggiore formazione di granulomi. Le reazioni sarcoid-like mostrano caratteristiche istopatologiche identiche a quelle della sarcoidosi, vale a dire la formazione di granulomi non caseosi. Le caratteristiche dell'imaging sono simili a quelle della sarcoidosi e comprendono linfoadenopatia mediastinica e ilare e noduli polmonari a distribuzione perilinfatica, con predominanza ai lobi polmonari superiori. La reazione sarcoid-like

può simulare una neoplasia ricorrente o in peggioramento e la linfoadenopatia può anche essere scambiata per linfoadenopatia reattiva da un processo infettivo.

Conclusioni:

La risposta al trattamento immunoterapico può essere variabile, configurando una serie di modelli di risposta all'imaging che differiscono da quelli osservati con gli agenti terapeutici convenzionali e che il radiologo deve conoscere, onde evitare di sottostimare il beneficio dell'immunoterapia e portare all'arresto prematuro di un potenziale trattamento efficace.

Ricordiamo però che nel caso di iperprogressione, il trattamento deve essere interrotto per rivalutare radiologicamente la situazione e per poter effettuare un passaggio precoce del paziente ad un altro tipo di trattamento. Inoltre, la decisione di perseguire l'immunoterapia in caso di risposta dissociata dovrebbe essere presa solo in pazienti con reale beneficio clinico, per i quali è fattibile un trattamento locoregionale di un numero limitato di lesioni progressive. Infine, l'utilizzo di ICI in tali pazienti può comportare lo sviluppo di MIPI e la diagnosi è spesso complicata. Conoscere i pattern MIPI secondari a ICI e la correlazione temporale tra l'insorgenza dei sintomi e la somministrazione degli ICI può aiutare il radiologo a porre il sospetto di danno polmonare indotto da farmaci. Tale sospetto dovrà essere supportato dal consenso di un team multidisciplinare, prevenendo ulteriore morbilità e mortalità per questi pazienti.

Informazioni Personali:

Marco Mastandrea - Specializzando al II anno di corso in Radiodiagnostica presso l'Università degli Studi 'G. d'Annunzio'
Chieti - Pescara

Note Bibliografiche:

- Wang GX, Kurra V, Gainor JF, Sullivan RJ, Flaherty KT, Lee SI, Fintelmann FJ. Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Therapy: Spectrum of Imaging Findings. *Radiographics*. 2017 Nov-Dec;37(7):2132-2144. doi: 10.1148/rg.2017170085. PMID: 29131763.
- Frelaut, M., du Rusquec, P., de Moura, A. et al. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs* 34, 463-476 (2020). <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00425-y>
- Kalisz KR, Ramaiya NH, Laukamp KR, Gupta A. Immune Checkpoint Inhibitor Therapy-related Pneumonitis: Patterns and Management. *Radiographics*. 2019 Nov-Dec;39(7):1923-1937. doi: 10.1148/rg.2019190036. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31584861.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, Lin NU, Litière S, Dancey J, Chen A, Hodi FS, Therasse P, Hoekstra OS, Shankar LK, Wolchok JD, Ballinger M, Caramella C, de Vries EGE; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017 Mar;18(3):e143-e152. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8. Epub 2017 Mar 2. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):e242. PMID: 28271869; PMCID: PMC5648544.
- Onesti CE, Frères P, Jerusalem G. Atypical patterns of response to immune checkpoint inhibitors: interpreting pseudoprogression and hyperprogression in decision making for patients' treatment. *J Thorac Dis*. 2019 Jan;11(1):35-38. doi: 10.21037/jtd.2018.12.47. PMID: 30863564; PMCID: PMC6384391.
- Zhou L, Zhang M, Li R, Xue J, Lu Y. Pseudoprogression and hyperprogression in lung cancer: a comprehensive review of literature. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Dec;146(12):3269-3279. doi: 10.1007/s00432-020-03360-1. Epub 2020 Aug 28. PMID: 32857178.
- Sridhar S, Kanne JP, Henry TS, Revels JW, Gotway MB, Ketai LH. Medication-induced Pulmonary Injury: A Scenario- and Pattern-based Approach to a Perplexing Problem. *2022 Jan-Feb;42(1):38-55*. doi: 10.1148/rg.210146. Epub 2021 Nov 26. PMID: 34826256.
- Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, Goel S, Bedard P, Le Tourneau C. Novel patterns of response under immunotherapy. *Ann Oncol*. 2019 Mar 1;30(3):385-396. doi: 10.1093/annonc/mdz003. PMID: 30657859.

Immagini:

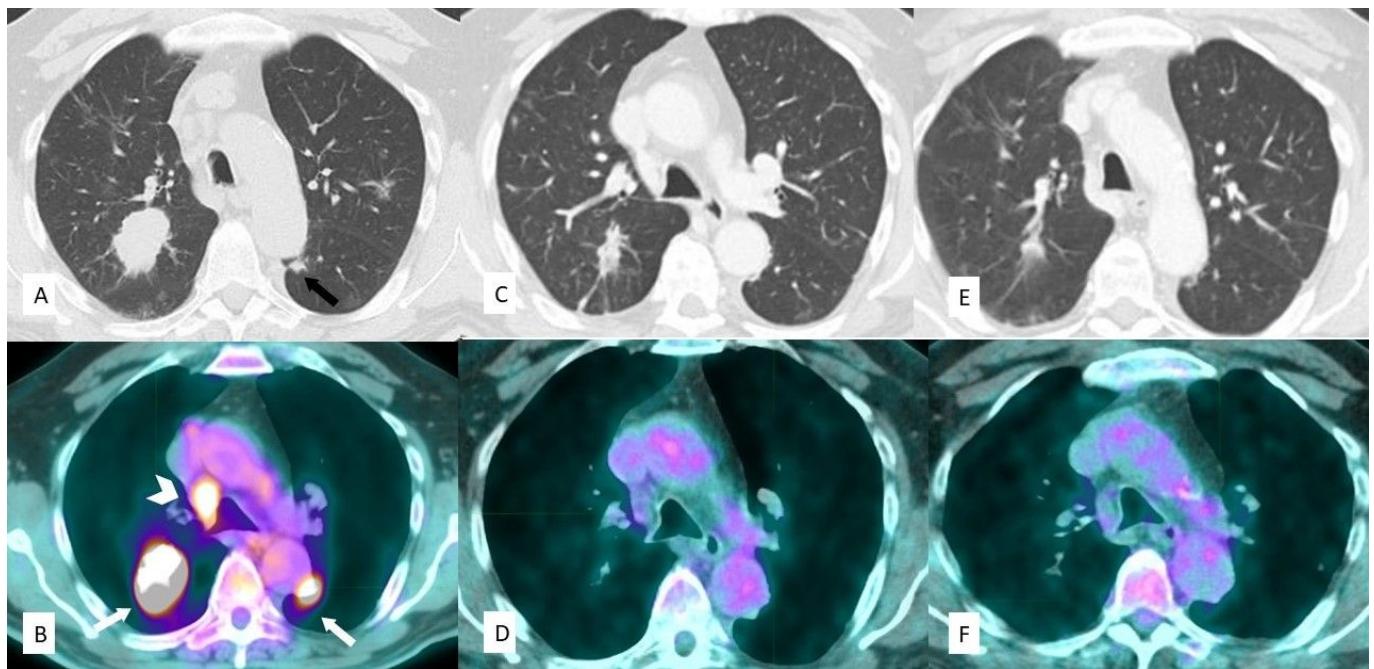


Fig. 1. Paziente di 73 anni affetto da NSCLC in trattamento con pembrolizumab. L'immagine TC a livello di un piano passante per l'arco aortico (A) documenta la presenza di lesione solida di 3 cm circa tra i segmenti apicale e posteriore del lobo superiore destro. Nel segmento apicale del lobo inferiore sinistro (frecce) si osserva lesione nodulare a margini irregolari delle dimensioni di 1 cm circa. L'immagine PET corrispondente (B) documenta aumentata captazione in corrispondenza delle lesioni evidenziate nel lobo superiore destro e nel lobo inferiore sinistro (frecce bianche); si associa inoltre aumentata attività metabolica in corrispondenza della linfoadenopatia localizzata in sede paratracheale destra (testa di freccia). Gli esami TC (C) e PET (D) effettuati dopo 7 mesi documentano marcata riduzione dimensionale di entrambe le lesioni polmonari con marcata riduzione dell'attività metabolica delle lesioni polmonari e della linfoadenopatia para-tracheale destra. Il controllo PET/TC effettuato dopo un anno ha documentato ulteriore riduzione dimensionale in TC (E) e dell'attività metabolica in PET dei reperti descritti (F).

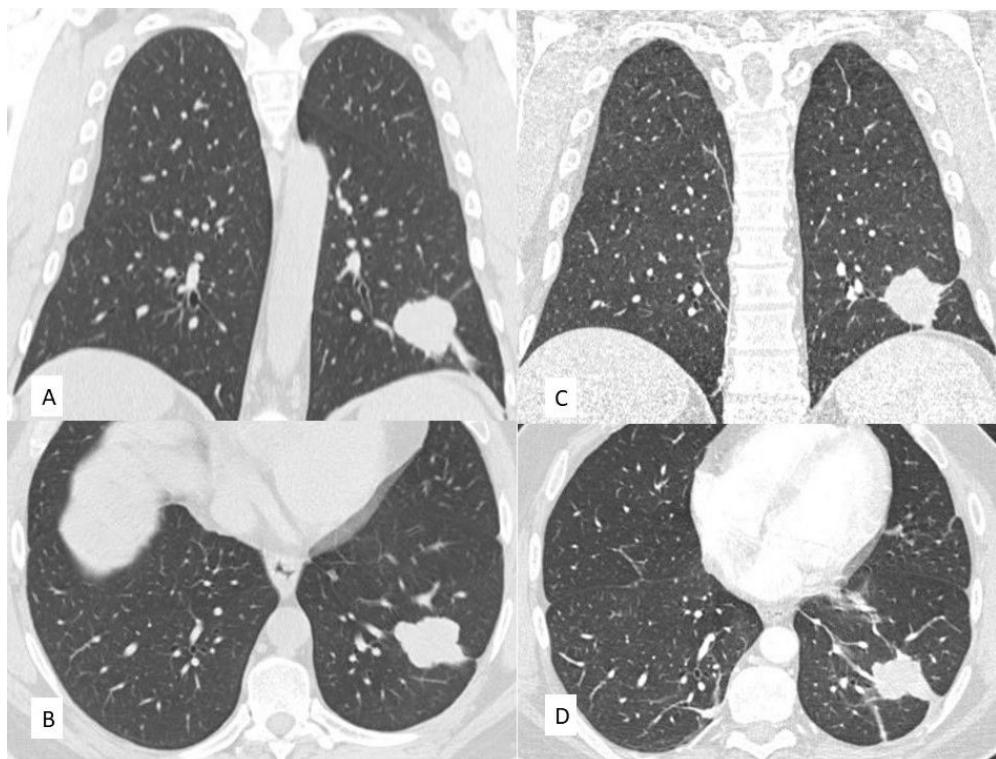


Fig. 2. Paziente di 46 anni affetto da NSCLC in trattamento con atezolizumab. La ricostruzione MPR coronale (A) e l'immagine assiale (B) effettuate ad inizio del trattamento documentano la presenza di una lesione solida di 4 cm localizzata nel segmento basale laterale del lobo inferiore sinistro. Nelle scansioni TC di controllo (C, D) effettuate a distanza di 4 settimane si riscontra stabilità della lesione nota.

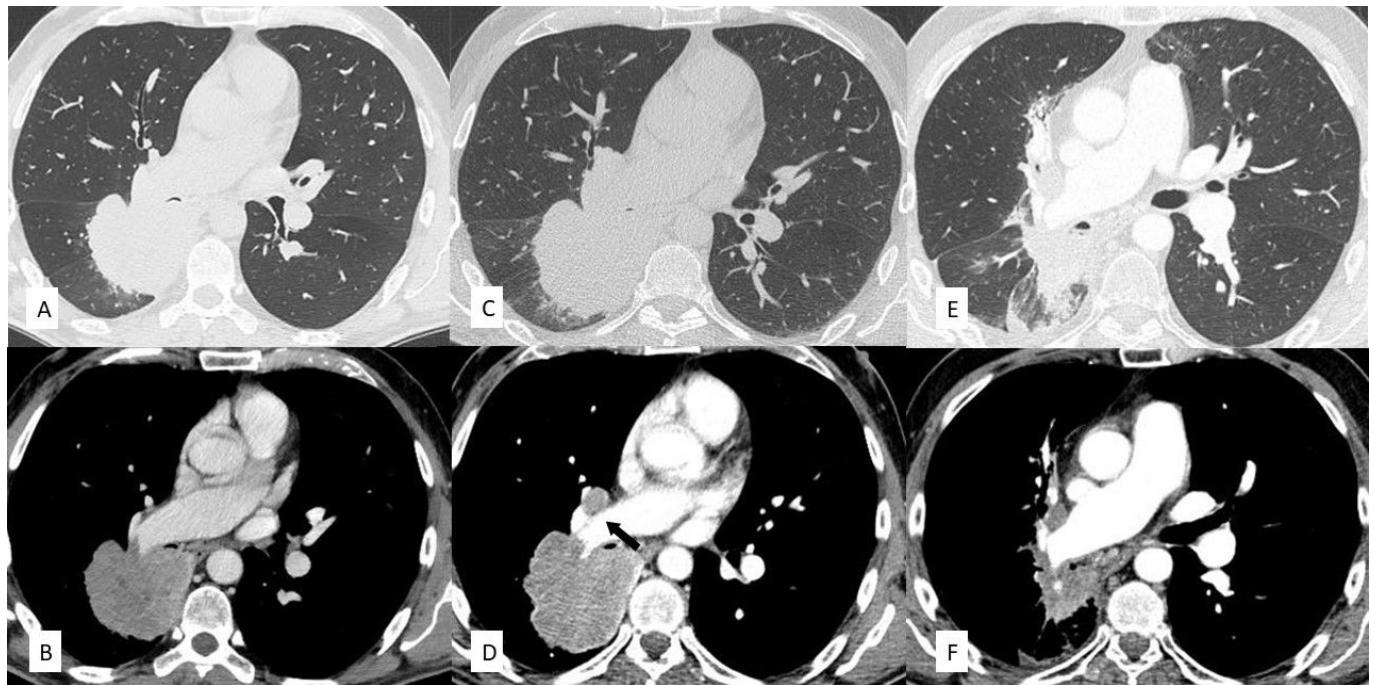


Fig. 3 Pseudoprogressione in paziente di 48 anni affetta da NSCLC in trattamento con pembrolizumab. Le immagini TC con finestra per parenchima polmonare (A) e finestra per mediastino (B) effettuate a livello di un piano passante per il ramo destro dell'arteria polmonare documentano la presenza di tessuto in sede ilare destro che si estende nel lobo inferiore destro e determina occlusione del bronco intermedio. Il follow-up TC (C, D) effettuato dopo 4 settimane documenta aumento di dimensioni della lesione solida e comparsa di tumefazione linfonodale in sede ilare destra (freccia). Le immagini TC del controllo effettuato ad 1 anno (E,F) dall'inizio della terapia documentano marcata riduzione delle dimensioni della lesione solida.

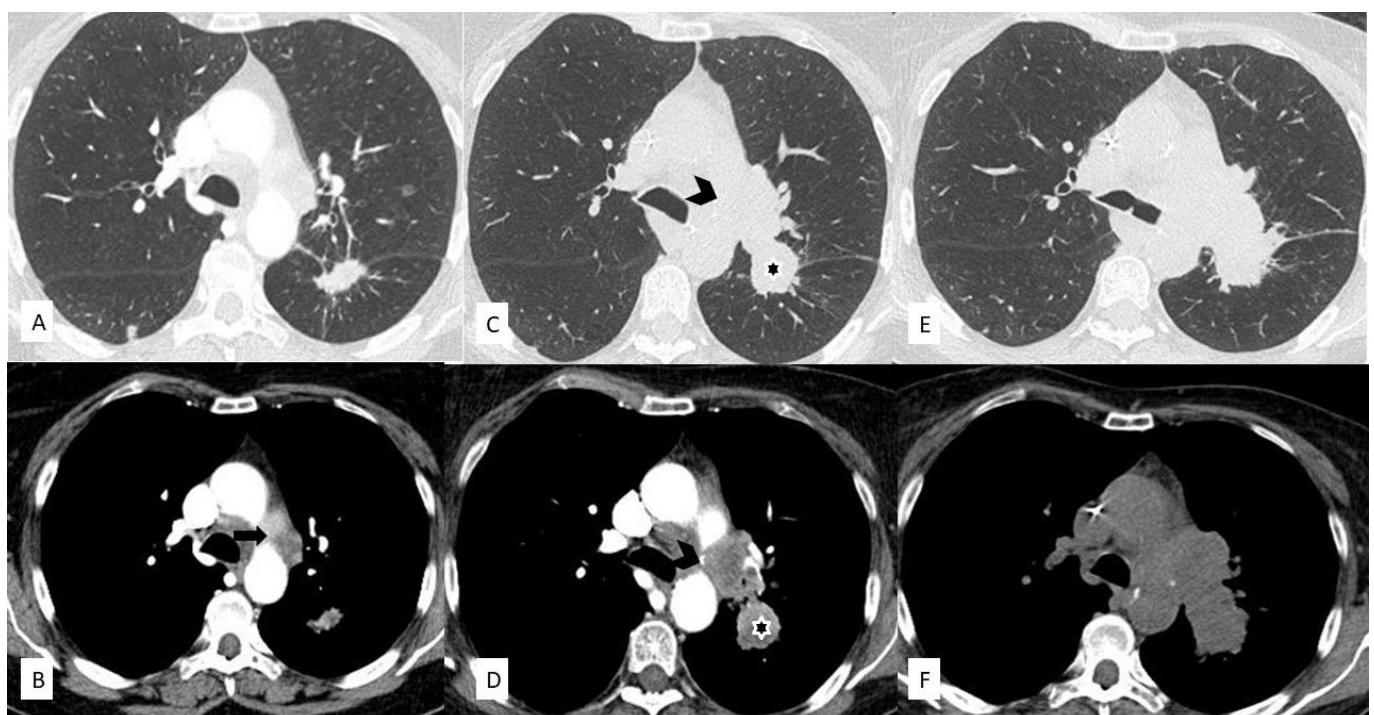


Fig. 4. Iperprogressione in paziente donna di 55 anni affetta da NSCLC in trattamento con atezolizumab. Le immagini TC con finestra per parenchima polmonare (A) e per mediastino (B) a livello di un piano passante per la finestra aorto-polmonare documentano un nодulo a margini irregolari di 3 cm tra il segmento apico-dorsale del lobo superiore sinistro ed il segmento apicale del lobo inferiore sinistro. Piccolo linfonodo nella riflessione aorto-polmonare (frecce). Il controllo TC effettuato dopo 3 mesi (C,D), documenta marcato aumento di dimensioni del nодulo (asterisco) e delle tumefazioni linfoghiandolari (teste di freccie). Ulteriore aumento dimensionale è apprezzabile nel successivo controllo TC a 2 mesi (E,F).

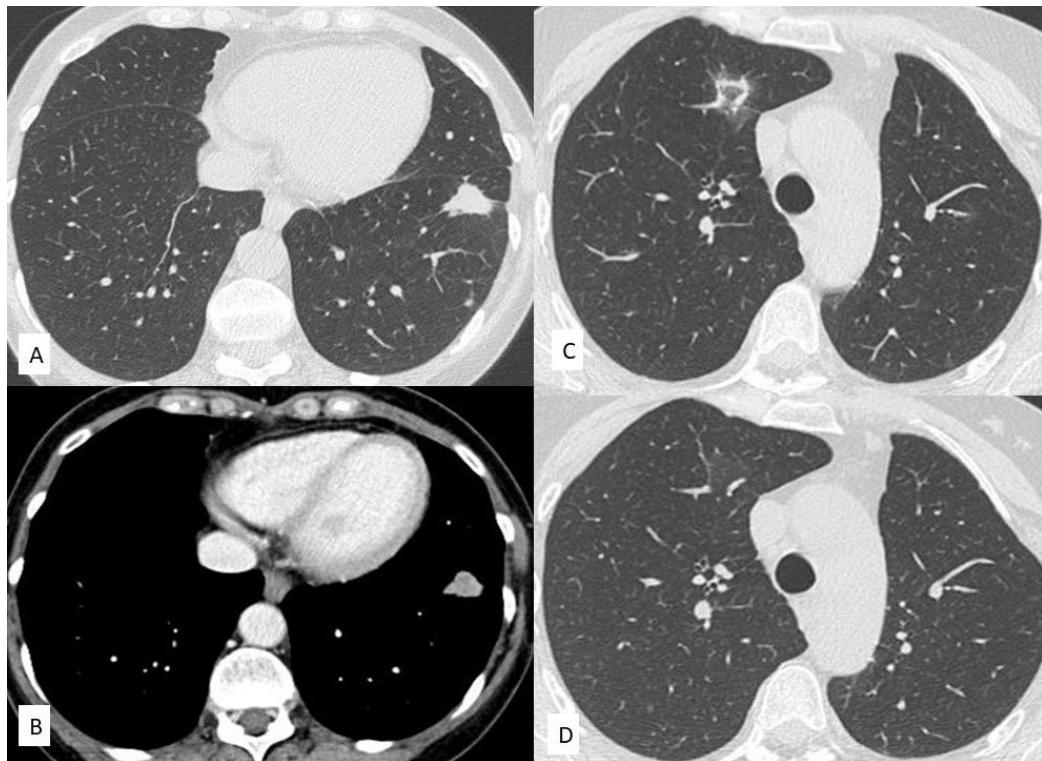


Fig. 5. Danno polmonare indotto da farmaco in una donna di 82 anni affetta da NSCLC che presentava dispnea dopo l'inizio della terapia con nivolumab. Le immagini TC assiali (A,B) mostrano una lesione solida nel segmento basale antero-mediale sinistro. La TC effettuata (C) ad 1 mese dall'inizio della terapia mostra un'area "a vetro smerigliato" centrale circondata da una consolidazione periferica (segno dell'atollo). La scansione TC di controllo (D) ad 1 mese documenta risoluzione del quadro.

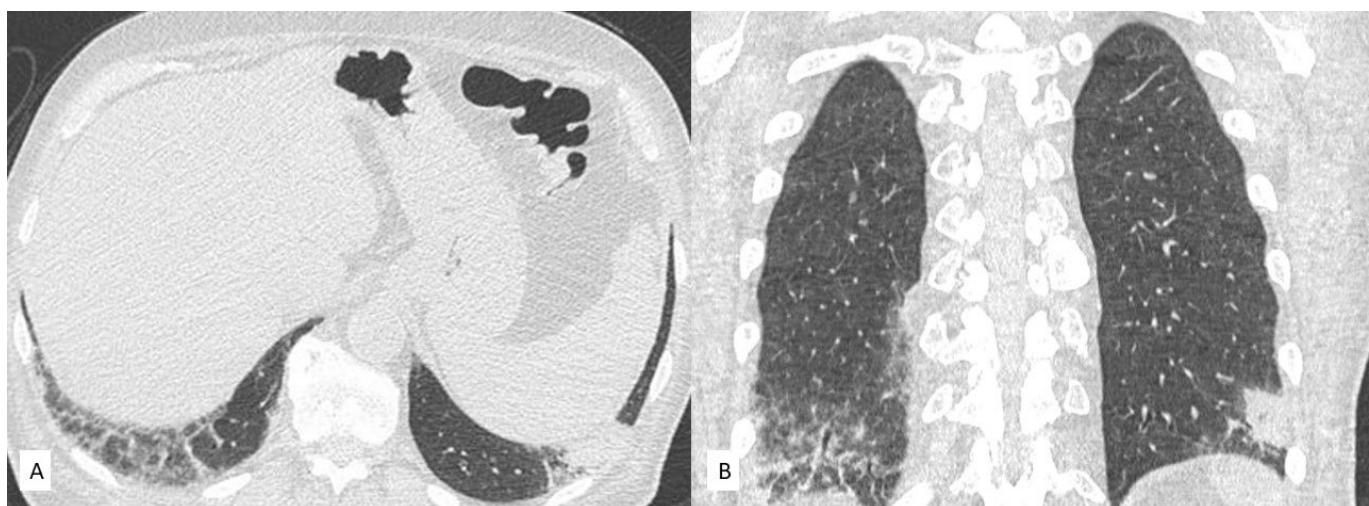


Fig. 6. Danno polmonare indotto da immunoterapia in una donna di 55 anni con tumore polmonare che presentava dispnea pochi mesi dopo l'inizio della terapia con nivolumab (A, B). L'immagine TC assiale e coronale senza contrasto mostra il pattern NSIP dopo circa 1 mese dall'inizio della terapia con ICI.

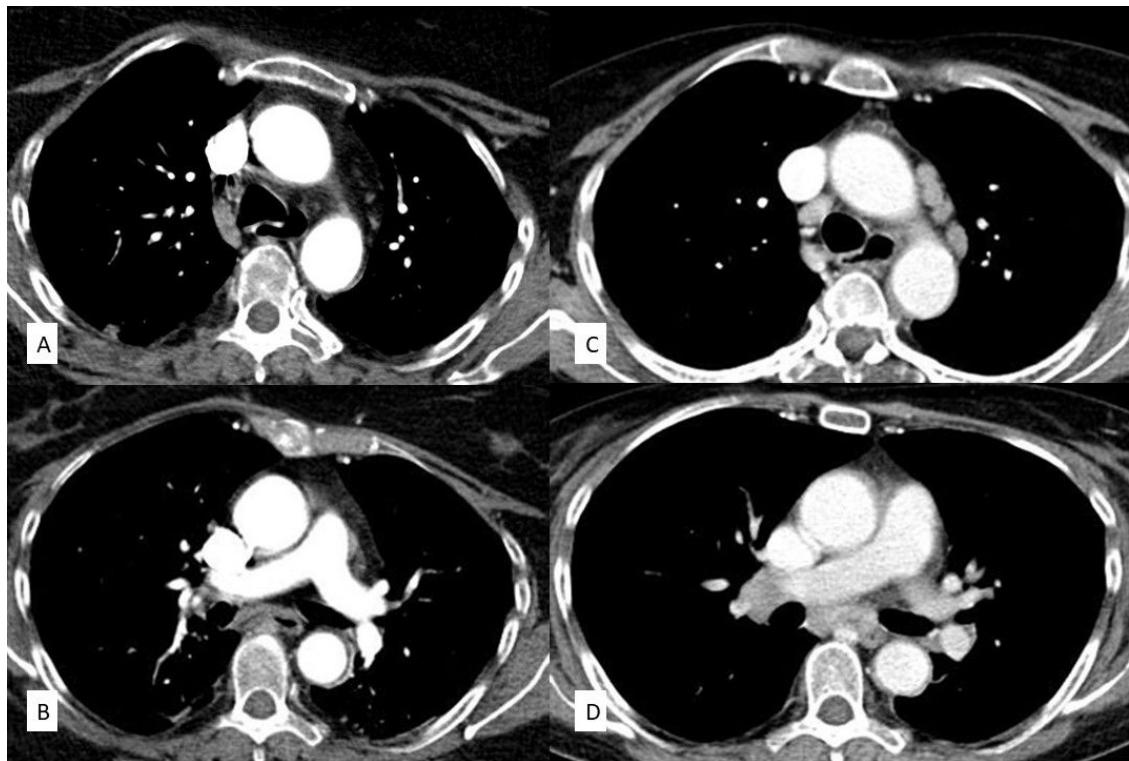


Fig. 7. Paziente di 67 anni affetta da NSCLC in trattamento con nivolumab. Al primo controllo TC nelle finestre per mediastino prima dell'inizio del trattamento non si osservano significative tumefazioni linfonodali in sede ilo-mediastinica (A,B). Ad un successivo controllo TC dopo 6 mesi le immagini assiali nelle finestre per mediastino (C,D) documentano la comparsa di diverse tumefazioni linfonodali in sede ilare destra, a livello della riflessione aorto-polmonare e in sede paratracheale destra determinante un quadro di linfoadenopatia simil-sarcoidea secondaria al trattamento immunoterapico.