

Pseudoprogresión en una paciente con adenocarcinoma pulmonar metastásico tratada con nivolumab



Pseudoprogession in a Patient with Metastatic Lung Adenocarcinoma Treated with Nivolumab

Estimado Director:

En los últimos años la inmunoterapia se está consolidando como un tratamiento eficaz para determinados pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón localmente avanzado y metastásico¹⁻³, si bien es cierto que su uso puede asociar efectos secundarios poco habituales y que en ocasiones pueden suponer un reto diagnóstico-terapéutico. Presentamos el caso de una paciente con adenocarcinoma pulmonar metastásico que, tras seguir tratamiento con nivolumab, desarrolló un cuadro de pseudoprogresión tumoral que fue inicialmente malinterpretado y por el que fue enviada a Cuidados Paliativos.

Se trata de una mujer de 55 años que consulta por cefalea, náuseas y vómitos. Se realizan TC y RM craneal que objetivan una lesión cerebral de 2,5 × 2,5 cm temporal derecha con importante edema y desviación de la línea media. En TC de cuerpo completo se encuentra un nódulo pulmonar apical derecho de 23 mm compatible con neoplasia primaria. Se realiza PET-TC que muestra una lesión en el LSD con intensa captación, indicativa de malignidad, sin evidencia de tejido tumoral viable con afinidad por la 18F-FDG en otras localizaciones. La paciente es intervenida de la lesión cerebral con anatomía patológica compatible con metástasis de adenocarcinoma de posible origen pulmonar (CK7 positivo y TTF1, CK20, receptores hormonales, marcadores melánicos y marcadores neuroendocrinos negativos). Posteriormente recibió radioterapia holocraneal y a continuación fue intervenida de

su lesión pulmonar, realizándose lobectomía superior derecha y linfadenectomía mediastínica por VATS (*video-assisted thoracic surgery*), con anatomía patológica compatible con adenocarcinoma broncogénico (la estadificación final definitiva fue pT2aNOM1b por afectación de pleura visceral). El estudio molecular no demostró mutaciones ni translocaciones moleculares (EGFR, KRAS, BRAF, ALK y ROS1 negativos). La paciente recibió 2 ciclos de cisplatino + pemetrexed y en el primer control de TC (realizado 8 semanas después) se objetivó la aparición de una adenopatía inguinal derecha y masas pélvicas en teórica localización del anejo derecho, así como en la gotiera parietocólica izquierda, de aspecto tumoral, por lo que inició tratamiento de segunda línea con nivolumab (3 mg/kg cada 15 días). En control de imagen realizado a las 8 semanas se objetivó progresión de las lesiones abdominopélvicas y cerebrales con deterioro del estado general (ECOG 3), siendo la paciente remitida a Cuidados Paliativos. Un año más tarde acudió a la consulta con mejoría del estado general (ECOG 1) y en TC de reevaluación se comprobó la desaparición de las lesiones abdominopélvicas descritas y de las lesiones cerebrales en la RM craneal (fig. 1). Actualmente la paciente se encuentra en respuesta radiológica completa tras 41 meses de seguimiento.

En los últimos años, las opciones terapéuticas para el carcinoma no microcítico de pulmón avanzado han aumentado de forma significativa. Este nuevo armamentario terapéutico supone una ventaja para algunos pacientes, pero ha traído consigo unas formas diferentes de toxicidad. En este sentido, los fármacos inmunomoduladores pueden dar lugar a complicaciones relacionadas con el sistema inmunológico, complicaciones relacionadas con otras comorbilidades o tratamientos del paciente e, incluso, respuestas paradójicas⁴. La pseudoprogresión es una forma de respuesta clínica consistente en un empeoramiento radiológico de la enfermedad durante el tratamiento, por un periodo de tiempo indeterminado, y con una posterior regresión⁵. Inicialmente

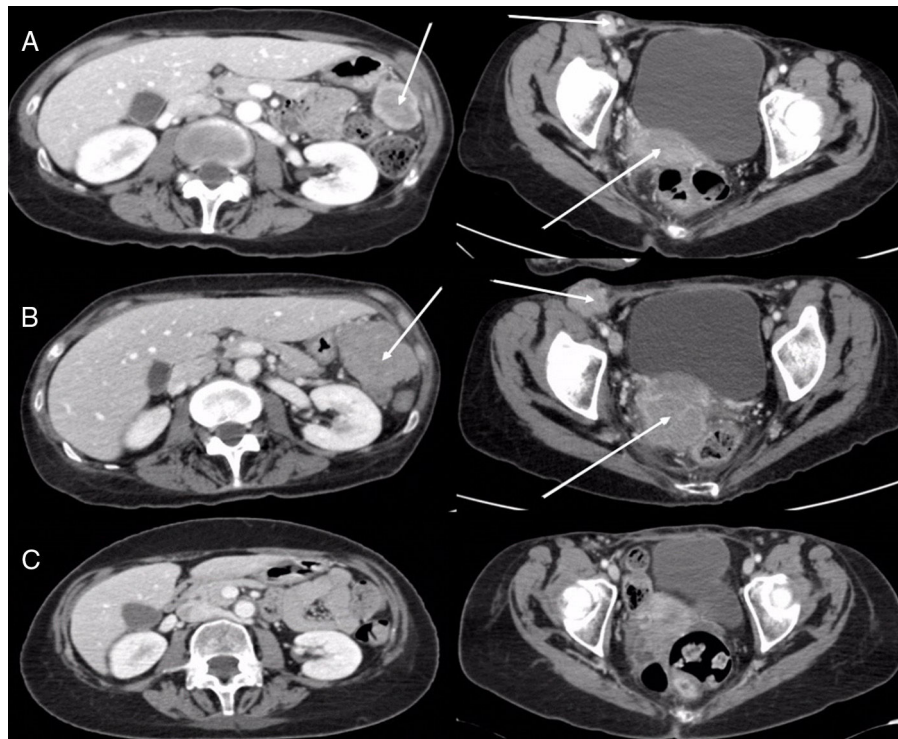


Figura 1. A) Imágenes axiales de TC de abdomen (izquierda) y pelvis (derecha) en las que se objetiva una adenopatía inguinal derecha, una masa en la región anejal derecha y otra en la gotiera parietocólica izquierda (flechas). B) Imágenes axiales de TC de abdomen (izquierda) y pelvis (derecha) realizadas 8 semanas más tarde, en las que se observa un llamativo aumento de las lesiones tumorales (flechas). C) Imágenes axiales de TC de abdomen (izquierda) y pelvis (derecha) realizadas 12 meses más tarde, en las que se demuestra la desaparición de las lesiones tumorales.

descrita durante el tratamiento de lesiones cerebrales, se ha observado hasta en un 15% de los pacientes de melanoma que reciben inmunoterapia, pero es poco frecuente en el cáncer de pulmón⁶, siendo su prevalencia en estos pacientes inferior al 2%⁵, y parece deberse a la infiltración del tumor por parte de los linfocitos T, con el consiguiente edema y/o necrosis. Solo la evolución radiológica puede confirmar la ausencia de una verdadera progresión de forma no invasiva⁷, por lo que en ocasiones es muy difícil decidir si continuar con el tratamiento o suspenderlo. Este hecho ha llevado a dejar de usar los criterios WHO o RECIST como respuesta al tratamiento y proponer unos nuevos criterios de respuesta inmunomediada, como los immune-related response criteria (irRC), los immune-related response evaluation criteria in solid tumors (irRECIST1.1), y los immune RECIST (iRECIST)⁸⁻¹⁰. La principal aportación de estos nuevos criterios de respuesta (que definen la pseudoprogresión o progresión no confirmada) es que los pacientes pueden presentar una respuesta favorable al tratamiento a pesar de un aumento transitorio de la carga tumoral o, incluso, tras la aparición de nuevas lesiones. Para confirmar de forma definitiva si una posible pseudoprogresión corresponde a una verdadera progresión de la enfermedad se requiere un incremento en el volumen de esta que sea confirmado por 2 estudios de imagen separados al menos 4-8 semanas¹¹.

En resumen, parece que la inmunoterapia está cambiando la forma de tratar el carcinoma broncogénico^{12,13}, pero con su uso vienen nuevos efectos secundarios y nuevos retos en la valoración de la respuesta radiológica, lo que exigirá una nueva formación para los profesionales involucrados en el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes. A pesar de que la pseudoprogresión parece ser un cuadro infrecuente en pacientes de carcinoma no microcítico de pulmón tratados con inmunoterapia, se debería valorar siempre que fuera posible la realización de técnicas invasivas, ya que la presencia de un denso infiltrado de células inflamatorias en material de biopsia puede ayudar a diferenciar la pseudoprogresión de la progresión¹⁴, y tener en cuenta que no debería asociarse a un deterioro clínico significativo del paciente, lo que habitualmente traduce verdadera progresión⁵.

Bibliografía

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-39.
- Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al., PACIFIC Investigators. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:1919-29.

- Kazandjian D, Suzman DL, Blumenthal G, Mushti S, He K, Libeg M, et al. FDA approval summary: Nivolumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist*. 2016;21:634-42.
- Awada G, Klastersky J. Supportive care in the era of immunotherapies for advanced non-small-cell lung cancer. *Curr Opin Oncol*. 2018;30:98-104.
- Solinas C, Porcu M, Hlavata Z, de Silva P, Puzzone M, Willard-Gallo K, et al. Critical features and challenges associated with imaging in patients undergoing cancer immunotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017;120:13-21.
- Rusch VW, Chaff J, Hellmann M. KEYNOTE-024: Unlocking a pathway to lung cancer cure? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018;155:1777-80.
- Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and immune-related response in solid tumors. *J Clin Oncol*. 2015;33:3541-3.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15:7412-20.
- Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation of the immune related response criteria: IRRECIST. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 4:iv369.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekars S, et al., RECIST working group. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017;18:e143-52.
- Wang GX, Kurra V, Gainor JF, Sullivan RJ, Flaherty KT, Lee SI, et al. Immune checkpoint inhibitor cancer therapy: Spectrum of imaging findings. *Radiographics*. 2017;37:2132-44.
- Forde PM, Chat JE, Smith KN, Anagnostou V, Cottrell TR, Hellmann MD, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:1976-86.
- Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, de Angelis F, et al., KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;378:2078-92.
- Izumida T, Kawagishi Y, Tsuji H. Pseudoprogression in lung adenocarcinoma during treatment with nivolumab. *BMJ Case Rep*. 2017;2017, pii: bcr-2017-219919.

Alberto Cabañero^{a,*}, Luis Gorospe^b, Maria Eugenia Olmedo^c
y Laura Mezquita^d

^a Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^d Department of Adult Medicine, Institut de Cancérologie Gustave Roussy, París, Francia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.cabanero@salud.madrid.org
(A. Cabañero).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2018.06.005>

0300-2896/

© 2018 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Colocación de fiduciales de oro intraneoplasia pulmonar mediante navegación electromagnética para tratamiento con radioterapia estereotáctica



Electromagnetic Navigation Placement of Intratumoral Gold Fiducials for Stereotactic Radiation Therapy in Lung Cancer

Estimado Director:

En los últimos años el tratamiento del cáncer de pulmón ha experimentado importantes avances, ya que los fármacos dirigidos a dianas terapéuticas han mejorado el pronóstico de los pacientes con enfermedad neoplásica diseminada. Sin embargo, cada vez es más frecuente la identificación de neoplasias pulmonares reseables en pacientes inoperables por criterios funcionales, edad avanzada o comorbilidad severa limitante. La radioterapia corporal

estereotáctica (SBRT por sus siglas en inglés) es una alternativa potencialmente curativa para el subgrupo compuesto por pacientes con neoplasias pulmonares en estadio I no subsidiarios de tratamiento quirúrgico^{1,2}. La SBRT combina la presencia de estructuras anatómicas fijas y reproducibles como referencia para la administración de alta dosis por fracción de radioterapia en la lesión diana. Para un correcto tratamiento, que minimice los posibles efectos secundarios, resulta fundamental la precisión en la identificación de la lesión. Esta premisa inicial ha amparado la decisión de la implantación de marcadores fiduciales intratumorales, paso previo indispensable para la realización de la SBRT.

Presentamos 2 casos de neoplasias pulmonares estadio I, no subsidiarias de tratamiento quirúrgico, en los que, tras valoración multidisciplinar por el comité de tumores torácicos de nuestro centro, se decidió el implante de fiduciales mediante navegación electromagnética (NEM) para posterior tratamiento con SBRT. Se trata de los primeros dos reportes de esta técnica en nuestro país.