

## Pseudoprogres: terapevtska zagata v imunoterapiji

### Pseudoprogresion: diagnostic dilemma in immunotherapy

Tadeja Skok, dr. med.<sup>1,2</sup>, Nina Boc, dr. med.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Inštitut za radiologijo, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

#### Povzetek

Sistemsko zdravljenje z imunoterapijo je v klinično prakso prineslo nove, atipične vzorce odgovorov solidnih tumorjev na zdravljenje ter tako vplivalo na radiološko oceno odgovora na terapijo. Pseudoprogres je opredeljen kot začetno povečanje bremena bolezni s kasnejšim zmanjšanjem. Pri hiperprogresu pride do hitrega povečanja tumorskega bremena, pogosto v povezavi s kliničnim poslabšanjem. Trenutno najbolj uporabljeni iRECIST kriteriji za oceno učinka imunoterapije so bili objavljeni leta 2017 ter temeljijo na osnovi kriterijev RECIST 1.1. Najpomembnejša razlika med osnovnimi RECIST kriteriji ter iRECIST kriteriji je uvedba dodatnih kontrolnih preiskav za potrditev napredovanja bolezni.

**Ključne besede:** novotvorbe/terapija, zaviralci imunskih kontrolnih točk/terapevtska uporaba, merila za oceno odziva pri solidnih tumorjih, tumorsko breme, napredovanje bolezni

#### Abstract

The systemic treatment of solid tumors with immunotherapy introduced novel and unconventional patterns of response, which subsequently altered the radiologic evaluation of tumor response. Pseudoprogresion is characterized by initial increase in tumor burden followed by a decrease. Hyperprogresion refers to a rapid disease progression associated with clinical decline. The iRECIST criteria, based on RECIST 1.1 criteria and published in 2017, are the most recent radiologic criteria for assessing tumor response to immunotherapy. The main difference between RECIST 1.1 and iRECIST criteria is the use of additional radiologic examination to confirm the disease progression.

**Keywords:** Neoplasms/therapy, Immune Checkpoint Inhibitors/therapeutic use, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, Tumor Burden, Disease Progression

#### 1. Uvod

Za standardizirano oceno učinka terapije pri solidnih tumorjih v radiologiji najpogosteje uporabljamo RECIST 1.1 kriterije iz leta 2009 (**R**esponse **E**valuation **C**riteria **I**n **S**olid **T**umors). Kriteriji predstavljajo kvalitativno in kvantitativno oceno učinka na citostatike ter temeljijo na konceptu tarčnih in netarčnih lezij. Radiološko oceno učinka terapije glede na kriterije uvrstimo v eno izmed 4 kategorij: popoln odgovor, delni odgovor, stabilna bolezen ali progres bolezni.

Imunoterapija se je v zadnjih letih izkazala za pomemben način sistemskega zdravljenja onkoloških bolnikov. Pri zdravljenju solidnih tumorjev z imunoterapijo se v primerjavi z drugimi oblikami sistemskega zdravljenja v klinični praksi pojavljajo novi in specifični vzorci odgovora na terapijo, med katere uvrščamo kasnejše zmanjšanje velikosti tumorja, mešani odziv, pseudoprogres in hiperprogres. Pseudoprogres je radiološko definiran kot začetno povečanje bremena bolezni zaradi povečanja velikosti lezije in/ali novonastalih patoloških lezij s kasnejšim zmanjšanjem tumorskega bremena. Pojavi se pri približno 5-10% bolnikov, glede na posamezne študije tudi do 15%. Pseudoprogres je pogostejši pri mlajših bolnikih ter je povezan z aktivacijo imunskega sistema. Hiperprogres je opredeljen kot  $\geq 2$ -kratno povečanje tumorske rasti, ob tem je pogosto pridruženo klinično poslabšanje. Pojavi se pri 4-29% bolnikov ter je povezan s slabo prognozo.

#### 2. iRECIST

Z nastopom imunoterapije v onkologiji smo v radiološki diagnostiki potrebovali nove kriterije, ki so se spreminjali od irRC (ang. *Immune Related Response Criteria*) in irRECIST do trenutno najbolj uporabljenih

prilagojenih kriterijev za ocenjevanje učinka na imunoterapijo – iRECIST (Immune RECIST). Kriteriji iRECIST so bili objavljeni leta 2017 ter temeljijo na podlagi osnovnih kriterijev RECIST 1.1.

Osnovna načela definiranja tumorskih lezij kot merljivih ali nemerljivih in ocenjevanje tumorskih odzivov, ki se uporabljajo v iRECIST, ostajajo nespremenjena glede na kriterije RECIST 1.1. V iRECIST kriterijih pomeni imunski popolni odziv (iCR) izginotje vseh lezij, izmerjenih ali neizmerjenih, brez pojava novih lezij. Imunski delni odziv (iPR) je >30% zmanjšanje tumorskega bremena glede na izhodišče. Imunska progresivna bolezen (iUPD/iCPD) pomeni >20-odstotno povečanje obremenitve tumorja z najnižje zabeležene ravni, ki v določenih primerih zahteva potrditev. Vse ostalo velja za imunsko povezano stabilno bolezen (iSD). Pomembno je poudariti, da pojav nove lezije pri zdravljenju z imunoterapijo ne pomeni nujno progressa bolezni in se ne šteje v tumorsko breme, temveč se nove lezije opiše ločeno.

Najpomembnejša razlika med iRECIST in RECIST 1.1 kriteriji je uvedba dodatnega spremljanja za potrditev napredovanja bolezni. Vsak prvi progres bolezni po iRECIST kriterijih ocenimo kot nepotrjen progres iUPD (angl. *Unconfirmed Progression Disease*) ter v roku 4-8 tednov opravimo kontrolne preiskave. V primeru, da potrdimo napredovanje bolezni, to označimo kot potrjen progres bolezni iCPD (angl. *Confirmed Progression Disease*).

### 3. Pseudoprogres

Pseudoprogres predstavlja izziv v sodobni onkologiji predvsem z vidika razlikovanja od »pravega« progressa. Pri ugotovljenem progressu bolezni je indicirana prekinitve zdravljenja z imunoterapijo ter zamenjava sistemskega zdravljenja. Napačna ocena odgovora na zdravljenje lahko pri bolnikih s pseudoprogresom kljub ugodnemu učinku imunoterapije vodi v prezgodnjo prekinitve zdravljenja. Najbolj natančna metoda za potrditev pseudoprogresa je tkivna biopsija in histopatološka preiskava. V klinični praksi za ugotavljanje pseudoprogresa najpogosteje uporabljamo neinvazivne radiološke in nuklearno-medicinske preiskave (CT, MRI in PET-CT).

### Literatura

- Jia W, Gao Q, Han A, Zhu H, Yu J. The potential mechanism, recognition and clinical significance of tumor pseudoprogression after immunotherapy. *Cancer Biol Med*. 2019
- Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs*. 2020
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekas S, et al; RECIST working group. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol*. 2017
- Park HJ, Kim KW, Pyo J, Suh CH, Yoon S, Hatabu H, Nishino M. Incidence of Pseudoprogression during Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2020