

Renata Duchnowska

Klinika Onkologii, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii u chorych na nowotwory

Pseudoproggression during immunotherapy of cancers

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Duchnowska R. Pseudoproggression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 57–60. DOI: 10.5603/OCP.2017.0009.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr hab. n. med. Renata Duchnowska
 Klinika Onkologii
 Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
 e-mail: rdt@wp.pl

STRESZCZENIE

W trakcie leczenia niektórych nowotworów obserwuje się tak zwaną pseudoprogresję, czyli pozorny wczesny postęp choroby, po którym często następuje długotrwała regresja. Zjawisko to występuje między innymi u około 10% chorych otrzymujących immunoterapię. Wystąpienie pseudoprogresji może sprawiać trudności w ocenie odpowiedzi na leczenie według powszechnie przyjętych kryteriów *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST). W niniejszej pracy omówiono skalę tego zjawiska oraz przedstawiono niedawno zaproponowaną alternatywną metodę oceny odpowiedzi na immunoterapię według *Immune-Related Response Criteria* (irRC).

Słowa kluczowe: pseudoprogresja, immunoterapia, nowotwory, irRC

ABSTRACT

Pseudoproggression denotes apparent, early progression of disease followed by long-lasting regression. This phenomenon is observed during the treatment of different cancers and in approximately 10% of patients receiving immunotherapy. The appearance of pseudoproggression could make difficult the assessment of treatment response based on Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST). In this report, the scope of pseudoproggression was discussed as well as currently proposed alternative methods of treatment response assessment according to Immune-related Response Criteria (irRC).

Key words: pseudoproggression, immunotherapy, cancer, irRC

Copyright © 2017 Via Medica

ISSN 2450-1646

Wstęp

Pseudoprogresja u chorych na nowotwory obejmuje poprzedzającą podostrą reakcją na leczenie, przebiegającą z cechami postępu choroby w badaniach obrazowych, a u niewielkiej części chorych także z pogorszeniem stanu klinicznego. Pseudoprogresję opisano po raz pierwszy jako tak zwane *bone scan flare phenomenon* u chorych na raka piersi i gruczołu krokowego otrzymujących hormonoterapię lub leki z grupy dwufosfonianów [1–6]. Polegało ono w tym przypadku na zwiększeniu w pierwszym kontrolnym badaniu scyntygraficznym kości nasilenia wychwytu znacznika w „gorących” ogniskach lub nawet zwiększenie ich liczby. Podobne

zjawisko występuje nierzadko w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu u chorych na glejaka poddanych radiochemioterapii [7–9].

Mechanizm pseudoprogresji nie jest do końca poznany. Przypuszcza się, że zjawisko to jest związane z miejscową reakcją tkanek na rozwijający się guz, nasilonym naciekiem zapalnym, zwiększoną przepuszczalnością naczyń oraz obrzękiem, a w odniesieniu do układu kostnego — z zaangażowania osteoblastów w procesy naprawcze oraz „gojenia” mikroprzerzutów niewidocznych w wyjściowych badaniach [5, 6, 9]. Niewykluczone, że zwiększona przepuszczalność naczyń jest związana z nasileniem wychwytu stosowanego w badaniach obrazowych środka kontrastowego.

Tabela 1. Badania kliniczne z udziałem immunoterapii u chorych na NDRP i raka nerki

Badanie	Typ nowotworu	N	Schemat leczenia	PFS HR (95% CI; p)	OS HR (95% CI; p)
POPLAR [13]	NDRP	287	Atezolizumab vs. docetaksel	0,9 (0,7–1,23); NS	0,7 (0,5–0,99); p = 0,04
CHECKMATE-057 [14]	NDRP	582	Niwolumab vs. docetaksel	0,9 (0,8–1,1); p = 0,4	0,7 (0,6–0,9); p = 0,002
CHECKMATE-025 [21]	Rak nerki jasnokomórkowy	821	Niwolumab vs. ewerolimus	0,9 (0,8–1,0); p = 0,1	0,7 (0,6–0,9); p = 0,002

NDRP — niedrobnokomórkowy raka płuca; PFS (*progression free survival*) — przeżycie wolne od progresji; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite

Pseudoprogresja związana z immunoterapią

Po raz pierwszy zjawisko pseudoprogresji w trakcie immunoterapii opisano u chorych na rozlanego czerniaka skóry, otrzymujących ludzkie przeciwciała monoklonalne blokujące antygen CTLA-4 (*monoclonal antibody directed against cytotoxic T lymphocyte antigen-4*) — ipilimumab [10]. Zwrócono uwagę, że mimo cech progresji w początkowej fazie leczenia ipilimumabem, u niektórych chorych uzyskiwano później wyraźną korzyść kliniczną [10]. Pseudoprogresję u chorych na czerniaka zaobserwowano również w trakcie leczenia inhibitorami punktów kontrolnych z grupy przeciwciał monoklonalnych (anty-PD): niwolumabem lub pembrolizumabem [11, 12]. Podobne zjawisko występuje w przypadku stosowania tej grupy leków u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca i raka piersi [13–18]. Szacuje się, że wczesna pseudoprogresja występuje w badaniach obrazowych u około 10% chorych otrzymujących immunoterapię [19]. Wydaje się, że w tym przypadku jest ona związana z powstaniem w obrębie przerzutów nacieków aktywnych limfocytów T oraz innych komórek układu immunologicznego [19, 20]. Ta nietypowa odpowiedź może tłumaczyć korzyść w zakresie przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*), mimo braku korzyści w przeżyciu wolnym od progresji (PFS, *progression free survival*), obserwowaną w badaniach klinicznych z udziałem immunoterapii, między innymi u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) i raka nerki (tab. 1) [13, 14, 21]. Biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia pseudoprogresji, Wolchok i wsp. [19] zaproponowali cztery rodzaje odpowiedzi na leczenie u chorych na czerniaka otrzymujących ipilimumab. Pierwsze dwa z nich: regresja wyjściowych zmian w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia i stabilizacja zmian z ewentualnym powolnym zmniejszaniem się ich objętości mieściły się w tradycyjnych kryteriach oceny odpowiedzi. Z kolei dwa pozostałe rodzaje: regresja choroby po początkowym zwiększeniu się objętości zmian lub regresja towarzysząca, lub poprzedzona przejściowym pojawieniem się nowych zmian, uwzględniały zjawisko pseudoprogresji.

Ocena odpowiedzi na leczenie u chorych na nowotwory otrzymujących immunoterapię

Właściwa ocena odpowiedzi na leczenie odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych. Po raz pierwszy próbę ujednoczenia kryteriów odpowiedzi na leczenie podjęła Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w 1981 roku [22]. Współcześnie w odniesieniu do większości nowotworów za najlepszą metodę, zarówno pod względem oceny odpowiedzi, jak i odtwarzalności, uważa się tomografię komputerową (TK). W interpretacji badań TK stosuje się obecnie kryteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST; wersja 1.1). Kryteria te zostały opracowane na podstawie bazy danych obejmującej ponad 6500 chorych uczestniczących w prospektywnych badaniach klinicznych, głównie z udziałem chemioterapii [23]. W odniesieniu do immunoterapii, która cechuje się odmienną niż chemioterapia kinetyką odpowiedzi, kryteria RECIST lub WHO nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia. W konsekwencji, w przypadku wystąpienia zjawiska pseudoprogresji, może to prowadzić do zaniechania potencjalnie skutecznego leczenia. Dlatego w 2009 roku w odniesieniu do chorych otrzymujących immunoterapię w ramach prospektywnych badań klinicznych w miejsce standardowych kryteriów oceny odpowiedzi zaproponowano ich modyfikację w formie tak zwanych immunologicznych kryteriów (*irRC, immune-related response criteria*), które uwzględniają możliwość wystąpienia pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia [19]. Zgodnie z tymi kryteriami w przypadku podejrzenia progresji konieczne jest jej potwierdzenie w kolejnym badaniu, a pojawienie się nowej zmiany lub zmian nie oznacza automatycznie progresji, lecz wlicza się je do ogólnego zasięgu nowotworu (TTB, *the total tumor burden*), który stanowi sumę iloczynów dwóch największych prostopadłych wymiarów mierzalnych zmian w wyjściowym pomiarze (SPD, *the sum of the products of the two largest perpendicular diameters*) i nowych zmian (SPD, *new, measurable lesions*). W ocenie SPD uwzględnia się maksymalnie do 5 ognisk w jednym narządzie, do 10 zmian trzewnych i 5 zmian skórnych, a minimalna

Tabela 2. Porównanie kryteriów odpowiedzi na leczenie WHO, RECIST i irRC

Kryteria	WHO	RECIST	irRC
Nowa zmiana mierzalna (tzn. $\geq 5 \times 5$ mm)	Zawsze PD	Zawsze PD	Włączona do sumy wymiarów
Nowa zmiana niemierzalna (tzn. $< 5 \times 5$ mm)	Zawsze PD	Zawsze PD	Nie oznacza progresji (ale wyklucza irCR)
Zmiany nieoceniane	Uwzględnione w definicji najlepszej ogólnej odpowiedzi BOR	Uwzględnione w definicji najlepszej ogólnej odpowiedzi BOR	Uwzględnione w definicji irCR (wymagane całkowite ustąpienie zmian)
Odpowiedź całkowita (CR)	Ustąpienie wszystkich zmian w 2 kolejnych ocenach w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie	Ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych; węzły chłonne muszą osiągnąć wymiar w osi krótkiej < 10 mm	Ustąpienie wszystkich zmian w 2 kolejnych ocenach w odstępach nie krótszych niż 4 tygodnie
Odpowiedź częściowa (PR)	Zmniejszenie SPD o $\geq 50\%$ w 2 kolejnych ocenach po ≥ 4 tygodniach określane w stosunku do wartości wyjściowej, bez nowych zmian lub niejednoznacznej progresji zmian nieocenianych	Zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o $\geq 30\%$, określane w stosunku do wartości wyjściowej	Zmniejszenie sumy wymiarów zmian o $\geq 50\%$ w 2 kolejnych ocenach po ≥ 4 tygodniach określane w stosunku do wartości wyjściowej
Stabilizacja choroby (SD)	Nie osiągnięto dla SPD zmniejszenia o 50% wartości wyjściowej, ani też zwiększenia sumy wymiarów $\geq 25\%$ w stosunku do maksymalnego zmniejszenia się zmian (nadiru), bez nowych zmian lub niejednoznacznej progresji zmian nieocenianych	Suma ognisk w wartościach zbliżonych do wyjściowych, nie są spełnione ani kryteria odpowiedzi PR, ani PD	Nie osiągnięto 50-procentowego zmniejszenia sumy wymiarów zmian w stosunku do wartości wyjściowej, ani nie stwierdzono zwiększenia sumy wymiarów $\geq 25\%$ w stosunku do maksymalnego zmniejszenia się zmian (nadiru)
Progresja choroby (PD)	Zwiększenie SPD o $\geq 25\%$ w stosunku do maksymalnego zmniejszenia się zmian (nadiru) i/lub niejednoznaczna progresja zmian nieocenianych i/lub pojawienie się nowych zmian w dowolnym punkcie czasowym	Zwiększenie wymiarów ognisk ocenianych (SLD) o $\geq 20\%$ w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach, przy czym zwiększenie sumy musi wynosić co najmniej 5 mm w wartościach bezwzględnych (np. zwiększenie wymiarów 2 zmian z 2 mm do 3 mm nie spełnia tych kryteriów)	Zwiększenie sumy wymiarów zmian $\geq 25\%$ w 2 kolejnych ocenach po ≥ 4 tygodniach w stosunku do maksymalnego zmniejszenia się zmian (nadiru) w dowolnym punkcie czasowym

WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; RECIST — *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; irRC (*immune-related response criteria*) — immunologiczne kryteria odpowiedzi, irCR (*immune-related complete response*) — immunologiczne kryteria całkowitej odpowiedzi, CR (*complete response*) — odpowiedź całkowita, PR (*partial response*) — odpowiedź częściowa, SD (*stable disease*) — stabilizacja choroby, PD (*progressive disease*) — progresja choroby, BOR (*best overall response: CR, PR, SD, PD*) — najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie, SPD (*the sum of the products of the two largest perpendicular diameters*) — suma iloczynów dwóch prostopadłych do siebie największych wymiarów zmian mierzalnych, SLD (*sum of the longest diameters*) — suma najdłuższych wymiarów wybranych do oceny ognisk; z wyjątkiem węzłów chłonnych, dla których jest uwzględniany wymiar w osi krótkiej

wielkość nowej zmiany mierzalnej musi wynosić 5 mm. W kolejnych pomiarach w ocenie bierze się pod uwagę zmiany w TTB. Porównanie kryteriów oceny odpowie-

dzi na leczenie WHO, RECIST i irRC przedstawiono w tabeli 2. Te nowe kryteria odpowiedzi proponuje się tymczasem stosować u otrzymujących immunoterapię

chorych na nowotwory lite, przy czym wymagają one walidacji w prospektywnych badaniach klinicznych.

Podsumowanie

Odpowiedź na immunoterapię u chorych na nowotwory lite często występuje później niż pod wpływem chemioterapii i nierzadko poprzedza ją zjawisko tak zwanej pseudoprogresji w badaniach obrazowych. Zinterpretowanie tego objawu jako rzeczywistej progresji i przedwczesne przerwanie leczenia może zniweczyć szansę ewentualnego uzyskania korzyści klinicznej. Tej błędnej interpretacji może zapobiec zastosowanie w ocenie odpowiedzi nowych kryteriów irRC, które uwzględniają możliwość pojawienia się obrazów jedynie przypominających progresję choroby. Kryteria te wymagają jednak walidacji w prospektywnych badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

- Rossleigh MA, Lovegrove FT, Reynolds PM, et al. The assessment of response to therapy of bone metastases in breast cancer. *Aust N Z J Med.* 1984; 14(1): 19–22, indexed in Pubmed: 6235799.
- Parbhoo SP. Usefulness of current techniques in detecting and monitoring bone metastases from breast cancer. *J R Soc Med.* 1985; 78 Suppl 9: 7–10, indexed in Pubmed: 3876441.
- Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology.* 1994; 192(1): 201–204, doi: 10.1148/radiology.192.1.8208938, indexed in Pubmed: 8208938.
- Coleman RE, Mashiter G, Whitaker KB, et al. Bone scan flare predicts successful systemic therapy for bone metastases. *J Nucl Med.* 1988; 29(8): 1354–1359, indexed in Pubmed: 3261330.
- Vogel CL, Schoenfelder J, Shemano I, et al. Worsening bone scan in the evaluation of antitumor response during hormonal therapy of breast cancer. *J Clin Oncol.* 1995; 13(5): 1123–1128, doi: 10.1200/JCO.1995.13.5.1123, indexed in Pubmed: 7537797.
- Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol.* 2008; 26(7): 1148–1159, doi: 10.1200/JCO.2007.12.4487, indexed in Pubmed: 18309951.
- Hygino da Cruz LC, Rodriguez I, Domingues RC, et al. Pseudoprogression and pseudoresponse: imaging challenges in the assessment of posttreatment glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011; 32(11): 1978–1985, doi: 10.3174/ajnr.A2397, indexed in Pubmed: 21393407.
- Reimer C, Deike K, Graf M, et al. Differentiation of pseudoprogression and real progression in glioblastoma using ADC parametric response maps. *PLoS One.* 2017; 12(4): e0174620, doi: 10.1371/journal.pone.0174620, indexed in Pubmed: 28384170.
- Ellingson BM, Chung C, Pope WB, et al. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. *J Neurooncol.* 2017 [Epub ahead of print], doi: 10.1007/s11060-017-2375-2, indexed in Pubmed: 28382534.
- Saenger YM, Wolchok JD. The heterogeneity of the kinetics of response to ipilimumab in metastatic melanoma: patient cases. *Cancer Immun.* 2008; 8: 1, indexed in Pubmed: 18198818.
- Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol.* 2014; 32(10): 1020–1030, doi: 10.1200/JCO.2013.53.0105, indexed in Pubmed: 24590637.
- Hodi FS, Ribas A, Daud A, et al. Evaluation of immune-related response criteria (irRC) in patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody MK-3475. *J Clin Oncol.* 2014; 32(supl): 15s.
- Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, et al. POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet.* 2016; 387(10030): 1837–1846, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00587-0, indexed in Pubmed: 26970723.
- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639, doi: 10.1056/NEJMoa1507643, indexed in Pubmed: 26412456.
- Nanda R, Chow LQM, Dees EC, et al. Pembrolizumab in Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer: Phase Ib KEYNOTE-012 Study. *J Clin Oncol.* 2016; 34(21): 2460–2467, doi: 10.1200/JCO.2015.64.8931, indexed in Pubmed: 27138582.
- Emens LA, Butterfield LH, Hodi FS, et al. Cancer immunotherapy trials: leading a paradigm shift in drug development. *J Immunother Cancer.* 2016; 4: 42, doi: 10.1186/s40425-016-0146-9, indexed in Pubmed: 27437105.
- Emens LA, Braiteh FS, Cassier PA, et al. Abstract 2859: Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A leads to clinical activity in patients with metastatic triple-negative breast cancer (TNBC). *Cancer Research.* 2015; 75(15 Supplement): 2859–2859, doi: 10.1158/1538-7445.am2015-2859.
- Dirix LY, Takacs I, Nikolinakos P, et al. Abstract S1-04: Avelumab (MSB0010718C), an anti-PD-L1 antibody, in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: A phase Ib JAVELIN solid tumor trial. *Cancer Research.* 2016; 76(4 Supplement): S1-04-S1-04, doi: 10.1158/1538-7445.sabcs15-s1-04.
- 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, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624, indexed in Pubmed: 19934295.
- Ribas A, Chmielowski B, Glaspy JA. Do we need a different set of response assessment criteria for tumor immunotherapy? *Clin Cancer Res.* 2009; 15(23): 7116–7118, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2376, indexed in Pubmed: 19934296.
- Motzer R, Escudier B, McDermott D, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2015; 373(19): 1803–1813, doi: 10.1056/nejmoa1510665.
- Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47(1): 207–214, doi: 10.1002/1097-0142(19810101)47:1<207::aid-cnrcr2820470134>3.0.co;2-6, indexed in Pubmed: 7459811.
- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009; 45(2): 228–247, doi: 10.1016/j.ejca.2008.10.026, indexed in Pubmed: 19097774.