

Radiologisches Monitoring von modernen Immuntherapien: Neue Herausforderung für die interdisziplinäre Zusammenarbeit

Radiological Monitoring of Modern Immunotherapy: A Novel Challenge for Interdisciplinary Patient Care

Autoren

Simon Lennartz^{1,2}, Stefan Diederich³, Christian Doehn⁴, Bernhard Gebauer⁵, Viktor Grünwald⁶, Mike Notohamiprodjo^{7,8}, Wieland Sommer^{9,10}, Heinz-Peter Schlemmer¹¹, Thorsten Persigehl¹

Institute

- 1 University of Cologne, Faculty of Medicine and University-Hospital Cologne, Department of Diagnostic and Interventional Radiology
- 2 Else-Kröner-Forschungskolleg Clonal Evolution in Cancer, University-Hospital Cologne, Cologne, Germany
- 3 Department of Radiology, Marien-Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany
- 4 Urologikum Lübeck, Lübeck, Germany
- 5 Department of Radiology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany
- 6 Clinic for Internal Medicine (Tumor Research) and Clinic for Urology, University-Hospital Essen, Essen, Germany
- 7 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, University-Hospital of Tübingen, Tübingen, Germany
- 8 Die Radiologie, Munich, Germany
- 9 Department of Radiology, LMU-University-Hospital, Munich, Germany
- 10 Smart Reporting GmbH, Munich, Germany
- 11 Department of Radiology, German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany.

Key words

staging, treatment effects, treatment planning

eingereicht 30.04.2019

akzeptiert 19.08.2019

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1015-6869>

Online-Publikation: 28.1.2020

Fortschr Röntgenstr 2020; 192: 235–245

© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York

ISSN 1438-9029

Korrespondenzadresse

PD Dr. Thorsten Persigehl

Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,
Uniklinik Köln, Kerpener Str. 62, 50937 Köln, Germany

Tel.: ++49/2 21/47 88 20 45

thorsten.persigehl@uk-koeln.de

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Immuntherapeutika stellen einen wirkungsvollen Therapieansatz für viele vormals schwer therapeutisch zugängliche Tumorentitäten dar. Durch atypische Therapieansprechmuster in Form von Pseudoprogressionen oder Mixed Response sowie ein verändertes Nebenwirkungsspektrum stellen sie die onkologische Bildgebung vor neue Herausforderungen. Dedizierte Kenntnisse hierüber sind für onkologisch tätige Radiologen essenziell, da der radiologische Befund einen wichtigen klinischen Parameter zur Response-Beurteilung darstellt, was wiederum maßgeblich zur Entscheidung über Therapiefortführung und ggf. Kostenübernahme durch die Krankenkassen beiträgt.

Methode Dieses White-Paper basiert auf einem Experten-Meeting in Frankfurt am Main sowie anschließenden Beratungen unter den Autoren und soll auf Grundlage der iRECIST Kriterien eine Orientierung zur in der klinischen Routine praktisch umsetzbaren Response-Beurteilung für onkologische Patienten unter Immuntherapie vermitteln.

Ergebnisse Das radiologische Therapiemonitoring außerhalb von Studien unterliegt inhärenten Limitationen, sollte jedoch nach Meinung des Expertengremiums dennoch in Anlehnung an die iRECIST-Kriterien erfolgen. Hierbei sollte bedacht werden, dass es unter Immuntherapeutika prinzipiell zu Pseudoprogressionen und autoimmunologischen Nebenwirkungen kommen kann. Da die radiologische Bildgebung im Verlauf bis dato die einzige Methode ist, um einen echten Progress von einem Pseudoprogress zu unterscheiden, sollte bei klinisch stabilen Patienten mit einem Progress unter Immuntherapie eine kurzfristige Verlaufskontrolle in Orientierung an der bestehenden Verdachtsdiagnose erfolgen; die Biopsie zur Differenzierung sollte zurückhaltend und vor allem im kurativen Setting genutzt werden.

Schlussfolgerung Für die Response-Beurteilung im Studien-setting wurden 2017 die neuen iRECIST-Kriterien für Immuntherapien publiziert. Außerhalb von Studien ist die Verwendung von iRECIST in der klinischen Routinebefundung nur mit Limitationen möglich. Die in iRECIST implizierten Empfehlungen können jedoch in Zusammenschau mit der aktuellen Literatur als Richtschnur in der klinischen Praxis und außerhalb von Studien dienen.

Kernaussagen:

- Unter den neuen Immuntherapien kann es zu Pseudoproggressionen kommen.
- Diese sind verglichen mit echten Krankheitsprogressionen selten, können jedoch den Therapieverlauf beeinflussen.
- Kurzfristige Verlaufskontrollen in Anlehnung an iRECIST können helfen, Pseudoproggression und echten Progress unterscheiden.
- Daher sollte die radiologische Response-Beurteilung außerhalb klinischer Studien in Anlehnung an iRECIST erfolgen.

Zitierweise

- Lennartz S, Diederich S, Doehn C et al. Radiological Monitoring of Modern Immunotherapy: A Novel Challenge for Interdisciplinary Patient Care. *Fortschr Röntgenstr* 2020; 192: 235–245

ABSTRACT

Background Immunotherapy represents an effective therapeutic approach for many malignant diseases that were previously difficult to treat. However, since immunotherapy can lead to atypical therapy response patterns in the form of pseudo-progression or mixed responses and comprise an altered spectrum of adverse reactions, they present a new challenge for oncologic imaging. Detailed knowledge in this area is essential for oncologic clinical radiologists, since the radiological report is a cornerstone of response assessment, and

increasingly influences therapy regimens and coverage by health insurances.

Method This white paper is based on an expert meeting in Frankfurt am Main and subsequent discussions between the authors. Based on the iRECIST criteria, it is intended to provide orientation for a response assessment of oncologic patients undergoing immunotherapy that can be applied in the clinical routine.

Results Radiological therapy monitoring outside clinical studies is subject to inherent limitations, but should be performed based on iRECIST criteria, according to the opinion of the expert panel. It should be taken into account that immunotherapies can in principle lead to pseudo-progression and autoimmunological side effects. Since radiological follow-up is currently the only method to accurately distinguish real progressive disease from pseudo-progression, clinically stable patients with disease progression under immunotherapy should undergo additional short-term follow-up imaging according to the suspected diagnosis. In contrast, biopsy should be used cautiously and in a curative therapy setting.

Conclusion For response assessment of immunotherapy in clinical studies, the new iRECIST criteria were published in 2017. Outside studies, the application of iRECIST criteria in the clinical routine is subject to several limitations. The recommendations implied in these criteria can, however, be used in conjunction with the current literature as a guideline in clinical practice and outside studies.

Einleitung

Immuntherapeutika sind Pharmaka, die durch molekulare Modulation immunologischer Prozesse die gezielte Therapie von Tumoren ermöglichen [1]. Diese haben innerhalb der letzten Jahre zunehmend Einzug in die personalisierte Krebstherapie gehalten, sodass sie mittlerweile einen festen Stellenwert in Erst- und Zweitlinientherapien sowie in späteren Therapieschemata innehaben. Darüber hinaus ist eine Vielzahl von Präparaten aktuell in der präklinischen Entwicklung und klinischen Erprobung (Phase 0–III). Sie ermöglichen teils langjährige progressions- bzw. rezidivfreie Krankheitsverläufe bei vormals schwer chemotherapeutisch zugänglichen oder refraktären Tumoren, wie dem metastasierten Melanom. Die wichtigsten Tumorentitäten, für die der therapeutische Outcome durch den Einsatz von Immuntherapeutika verbessert werden konnte, sind das maligne Melanom, Nierenzellkarzinom, Hodgkin-Lymphom, Bronchialkarzinom (insbesondere das nichtkleinzellige Bronchialkarzinom, NSCLC), Plattenepithelkarzinom der Kopf-/Hals-Region, Kolonkarzinom und Urothelkarzinom [2–7]. Neuere Studien konnten zudem einen Vorteil des kombinierten Einsatzes konventioneller Chemotherapien und neuer Immuntherapeutika beim NSCLC zeigen [8–10].

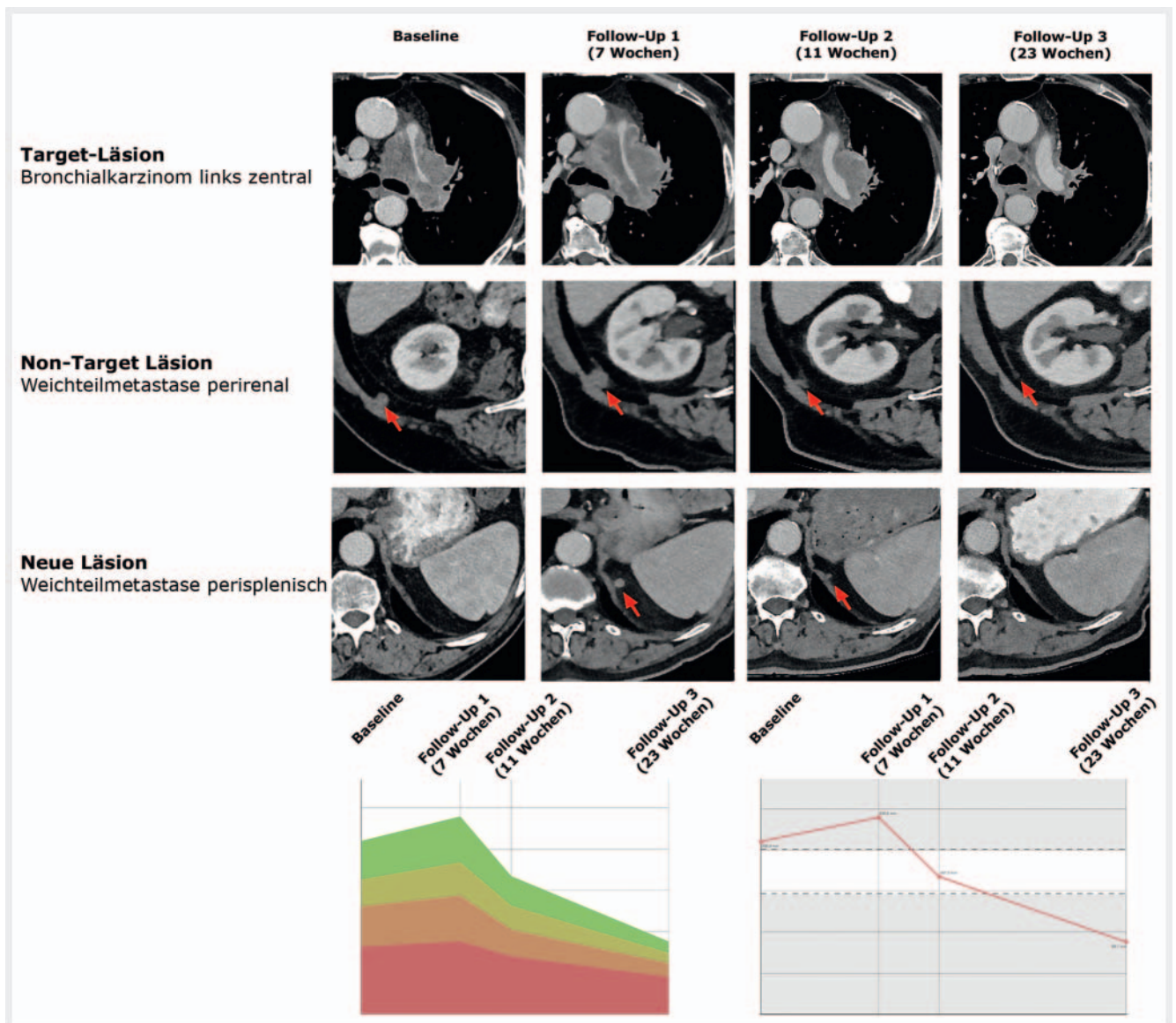
Die Wirkungsweise der aktuell im klinischen Einsatz befindlichen Substanzen basiert auf einer Modulation der T-Zell-Aktivierung, die der Immunevasion der Tumorzellen entgegenwirkt. Die hierzu aktuell vorwiegend genutzten molekularen Zielstrukturen

sind das „cytotoxic T-lymphocyte-antigen 4“ (CTLA-4), der „programmed death 1 receptor“ (PD-1) sowie einer seiner Liganden, der „programmed death ligand 1“ (PD-L1/2) [11, 12]. ► **Tab. 1** gibt eine Übersicht über aktuell zugelassene Substanzen.

Hochauflösende bildgebende Verfahren, wie die Computertomografie (CT) oder die Magnetresonanztomografie (MRT), stellen aktuell die klinisch am besten etablierten Biomarker zur Überprüfung des Ansprechens von Immuntherapien dar. Hierbei ergeben sich jedoch 2 therapiespezifische Eigenheiten, die das radiologische Monitoring der betreffenden Patienten erschweren: Zum einen kann es unter immunmodulatorischer Therapie zu atypischen Ansprechmustern kommen. Hierzu zählen neben einem divergenten Therapieansprechen (sogenannte „Mixed Response“) das in einzelnen Therapieverläufen zu beobachtende verzögerte Therapieansprechen nach initialer Zunahme der Tumormasse (sogenannter „Pseudoproggression“) (► **Abb. 1**). Dieser Pseudoproggression ist bedingt durch die anfängliche Zunahme vorbestehender Tumorkolonien hinsichtlich Größe und/oder Anzahl [13]. Die Invasion von Immunzellen mit Veränderung des Tumormikroenvironments wird diesem Phänomen ursächlich zugeschrieben, aber auch ein echter Tumorprogress im Intervall zwischen Ausgangsbildgebung und Wirkeintritt ist eine mögliche Erklärung. In Einzelfallberichten wird jedoch auch ein rascher fulminanter Tumorprogress nach Therapiestart ohne sekundäres Tumoransprechen beschrieben (sogenannte „Hyperprogression“).

► **Tab. 1** Aktuell zugelassene Immuncheckpoint-Inhibitoren mit molekularer Zielstruktur und klinischem Einsatzgebiet (Stand 04/2019).

Substanzname	Zielstruktur	Indikationen
Nivolumab	PD-1	NSCLC, malignes Melanom, Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region, RCC, Urothelkarzinom, Morbus Hodgkin
Pembrolizumab	PD-1	NSCLC, malignes Melanom, RCC, Urothelkarzinom, Morbus Hodgkin
Ipilimumab	CTLA-4	malignes Melanom, RCC
Atezolizumab	PD-L1	NSCLC, Urothelkarzinom
Durvalumab	PD-L1	NSCLC



► **Abb. 1** Beispiel einer Pseudoprogression bei Patienten mit nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom (NSCLC) unter Immuntherapie: Im Follow-up 1 zeigt sich im Vergleich zur Baseline-Untersuchung eine geringe Zunahme des Primärtumors, eine Größenzunahme einer perirenal Weichteilmetastase sowie eine neu detektierbare Weichteilmetastase perisplenisch, im Sinne eines unbestätigten „progressive disease“ (iUPD). Im Verlauf waren alle Läsionen größenrückläufig im Sinne eines „stable disease“ (iSD), somit konnte der Progress nicht bestätigt werden. Nach RECIST 1.1 wäre nach dem Follow-up 1 bei PD in der Regel ein Therapieabbruch erfolgt.

► **Tab. 2** Pseudoprogress-Raten verschiedener Studien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Tumorentität	Patientenanzahl	Checkpoint-Inhibitor	Pseudoprogress	Studie
malignes Melanom	n = 227	Ipilimumab	9,7 %	Wolchok et al. 2009
	n = 327	Pembrolizumab	7,3 %	Hodi et al. 2015
	n = 107	Nivolumab	10,3 %	Hodi et al. 2014
NSCLC	n = 495	Pembrolizumab	3,2 %	Garon et al. 2015
	n = 56	Nivolumab	0,0 %	Nishino et al. 2016
	n = 292	Nivolumab	5,4 %	Borghaei et al. 2015
Nierenzellkarzinom	n = 168	Nivolumab	1,8 %	Motzer et al. 2015
Harnblasenkarzinom	n = 65	Atezolizumab	1,5 %	Powles et al. 2014
Plattenepithelkarzinom	n = 32	Pembrolizumab/Nivolumab	0,0 %	Saâda-Bouزيد et al. 2017
	n = 60	Pembrolizumab	1,7 %	Seiwert et al. 2016

Die Wahrscheinlichkeit eines transienten Pseudoprogresses ist im Verhältnis zu einem echten Tumorprogress deutlich geringer. Anhand der aktuell vorliegenden Studienlage ist die Häufigkeit des Pseudoprogresses variabel und scheint mit dem speziellen Immuntherapeutikum, der Kombination der Präparate und der Tumorentität assoziiert zu sein. Insgesamt ist die Datenlage noch als gering anzusehen, da sich die klinischen Studien vorrangig auf die Sicherheit und Wirksamkeit der neuen Immuntherapeutika fokussierten, mit RECIST 1.1 als primärem Outcome-Parameter evaluiert wurden und ein späteres Therapieansprechen mitunter nicht mehr erfasst wurde. Entsprechend sind Pseudoprogresses, falls angegeben, bei vielen der Studien uneinheitlich definiert. In einem Übersichtsartikel von Chiou und Burotto [13] wird die Häufigkeit eines Pseudoprogresses beim metastasierten malignen Melanom mit ca. 10 % angegeben. So zeigte sich bei Wolchok et al. [14] beim malignen Melanom unter Ipilimumab (anti-CTLA-4) ein transients Pseudoprogress mit anschließendem Therapieansprechen in 9,7 % und in einer Studie von Hodi et al. [15] ein Pseudoprogress unter Nivolumab (anti-PD-1) in 10 % der Fälle. In einer anderen Studie von Hodi et al. [16] wurde unter Pembrolizumab (anti-PD-1) bei Patienten mit fortgeschrittenem malignem Melanom ein initialer Pseudoprogress mit anschließendem deutlichem Therapieansprechen in 5 % und einem verzögerten, langsamen Therapieansprechen in 3 % der Fälle berichtet. Gegenüber dem malignen Melanom ist die momentane Datenlage zum Pseudoprogress unter Immuntherapie für die weiteren Tumorentitäten spärlich und basiert teilweise auf Fallberichten: So berichteten Tanizaki et al. [17] über 2 Patienten mit einem nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom (NSCLC) und einem Pseudoprogress unter Nivolumab bei histopathologisch im Anschluss nachgewiesener kompletter Response der Lebermetastasen. Hingegen beobachteten kürzlich Nishino et al. [18] in einer NSCLC-Studie unter Nivolumab kein atypisches Therapieansprechen (0 von 56 Patienten). Eine größere Studie zur Behandlung des NSCLC mit Pembrolizumab kam auf 16/495 Patienten (3,2 %), die einen Pseudoprogress aufwiesen [5]. Andere Studiendaten beschreiben die Häufigkeit eines Pseudoprogresses beim Nierenzellkarzinom mit 1,8 % (3 von 168 Patienten) [19] und beim Harnblasenkarzinom mit

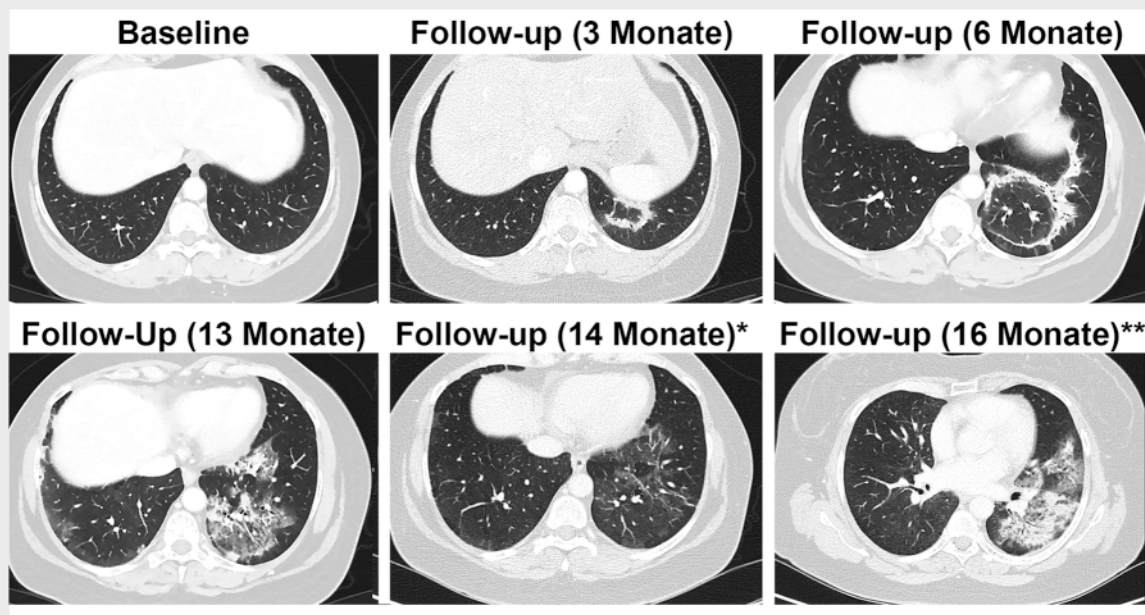
1,5 % (1 von 65 Patienten) [20]. Anhand der verfügbaren Daten kann davon ausgegangen werden, dass Pseudoprogressionen in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate nach Beginn einer Immuntherapie auftreten, späte Progresses (>6 Monate nach Therapiestart) sollten in aller Regel als tatsächliche Krankheitsprogressionen gewertet werden; systematische Studien zum Auftretenszeitpunkt von Pseudoprogression in Abhängigkeit von Tumorentität oder Therapieregime fehlen jedoch bis dato. Eine Übersicht über die Pseudoprogressionsraten nach Erkrankung und Therapieregime findet sich in ► **Tab. 2**.

Abgesehen von der Pseudoprogression zeigen die an den genannten Zielstrukturen wirksamen Substanzen neben positiven Therapieeffekten auch autoimmunologische Nebenwirkungen, wie die Immuntherapie-assoziierte Pneumonitis, reaktive Lymphadenopathie, Sarkoidose-ähnliche Reaktionen, Kolitis oder Hypophysitis. Diese können je nach Ausprägung therapielimitierend wirken und müssen radiologisch bestmöglich korrekt interpretiert und nicht als Tumorprogress fehlinterpretiert werden (► **Abb. 2**, ► **Tab. 3**). Bezüglich der verschiedenen Manifestationen in den unterschiedlichen Organen verweisen wir auf entsprechende ausführliche Review-Artikel [21, 22].

iRECIST

Radiologische Kriterien für das Response-Monitoring wurden innerhalb klinischer Studien unter definierten Therapiebedingungen entwickelt; die Übertragbarkeit in die klinisch-radiologische Routine ist aufgrund verschiedener Faktoren, wie notwendige Therapiepausen, Dosismodifikationen, individuelle Therapiekonzepte oder fehlende klinische Informationen bzw. Voraufnahmen, limitiert. Dennoch sollte das Therapiemonitoring unter Immuntherapie auch im klinischen Alltag möglichst akkurat und unter Berücksichtigung möglicher atypischer Ansprechmuster oder autoimmunologischer Therapie Nebenwirkungen erfolgen. Hierbei kann eine adaptierte Anwendung der etablierten RECIST 1.1- oder iRECIST-Kriterien im klinischen Routinesetting hilfreich sein und eine objektivere Beurteilung des Therapieansprechens ermöglichen. So wird dies schon heute mitunter von den entspre-

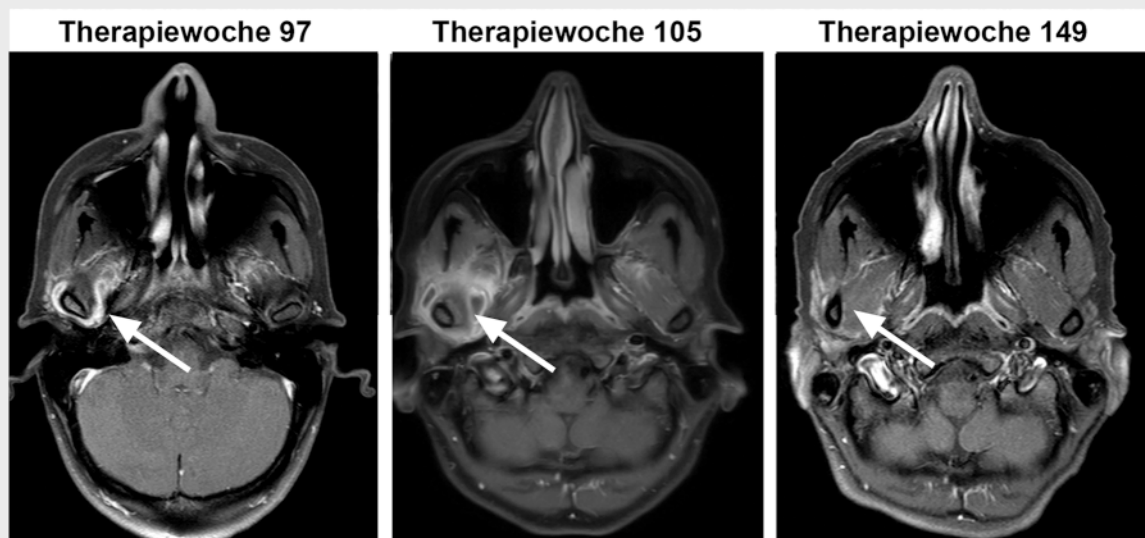
Immuntherapieassoziierte Pneumonitis



Immuntherapieassoziierte Hypophysitis



Immuntherapieassoziierte Arthritis des Kiefergelenks



► **Abb. 2** Immunassoziierte Nebenwirkungen: Pneumonitis, Hypophysitis und Arthritis des Kiefergelenks. * = vorherige Steroid-Medikation; ** = nach Absetzen der Steroid-Medikation.

► **Tab. 3** Inzidenz und medianer Eintritt wichtiger Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren am Beispiel der Pneumonitis und Kolitis.

Nebenwirkung	Substanz(klasse)	Nebenwirkungsrate	medianer Wirkungseintritt (in Monaten)
Pneumonitis	Nivolumab/Pembrolizumab	2,7 % [20]; 3,6 % [21]	4–6 [20]
	Atezolizumab	1,3 % [21]	4–6 [20]
	Ipilimumab	0,4 % [22]	1–3 [22]
	Kombinationstherapie PD1/PD-L1 + Ipilimumab	10 % [20]	2–8 [20]
Kolitis	Nivolumab/Pembrolizumab	1–2 % [23, 24]	3 [25, 26]
	Ipilimumab	8–22 % [27]	1–6 [26]

chenden Kostenträgern angefordert, wenn eine Kostenübernahme für eine individuelle Krebstherapie beantragt wird.

Die unter Immuntherapien im Vergleich zu konventionellen Zytostatika atypischen Ansprechmuster würden nach den klassischen Response-Kriterien (wie RECIST 1.1) mitunter fälschlicherweise als Tumorprogress interpretiert und somit zu einem ungerechtfertigten Therapieabbruch führen. Daher erfolgte im Jahre 2009 in Anlehnung an die WHO-Kriterien die Entwicklung der so genannten immune-related Response-Criteria (irRC), die 2013 an RECIST 1.0 und 2014 an RECIST 1.1 angepasst wurden [6–8]. Im Jahre 2017 wurden von der offiziellen RECIST-Working-Group die iRECIST-Kriterien veröffentlicht, die eine Weiterentwicklung der RECIST 1.1-Kriterien in Hinblick auf atypische Ansprechmuster unter Immuntherapien darstellen [23].

Die hierfür primär verwendeten Bildmodalitäten sind die CT und MRT, wobei für eine möglichst gute Reproduzierbarkeit kontrastmittelgestützte Untersuchungen mit einer axialen Schichtdicke von ≤ 5 mm bevorzugt werden. Bzgl. der Details hinsichtlich der Definition von Ziel- und Nicht-Zielläsionen (Target- und Non-Target-Läsionen) verweisen wir hier auf die entsprechenden zugrunde liegenden Arbeiten [23, 24]. Grundlegend erfolgt analog zu RECIST 1.1 bei iRECIST in der Ausgangsuntersuchung (Baseline) die einmalige Festlegung von Target- und Non-Target-Läsionen. Als Target-Läsionen (TL) eignen sich gut messbare, solide Tumormanifestationen mit einer Mindestgröße im Längsachsendurchmesser („long axis diameter“; LAD) von ≥ 10 mm und Lymphknotenmetastasen mit einem Kurzsachsendurchmesser („short axis diameter“; SAD) von ≥ 15 mm. Von den potenziellen Targets können bis zu 5 Läsionen pro Patienten bzw. 2 Läsionen pro Organ als Target-Läsionen definiert werden (► **Abb. 3**). Non-Target-Läsionen (Non-TL) sind als Läsionen mit ungenügend reproduzierbarer Quantifizierbarkeit definiert und werden qualitativ ohne absolute Messung erfasst.

Das Auftreten neuer Tumorkläsionen wird in iRECIST unterschiedlich zu RECIST 1.1 gehandhabt. Bei RECIST 1.1 führen neu aufgetretene Tumorkläsionen zur Feststellung eines „progressive disease (PD)“. Demgegenüber erfolgt bei iRECIST eine Differenzierung in neue messbare und nicht messbare Läsionen. Zwar bewirken auch hier Tumorkläsionen analog zu RECIST 1.1 einen Tumorprogress, jedoch muss dieser zunächst nicht bestätigte Tumorprogress (iUPD = „unconfirmed progressive disease“) bei iRECIST im Falle eines klinisch stabilen Tumorleidens durch eine

vorgezogene Verlaufskontrolle innerhalb von 4–8 Wochen statt nach 6–12 Wochen bestätigt werden (iCPD = „confirmed progressive disease“).

Neue, nicht sicher tumoröse Läsionen, wie z. B. reaktive Lymphknoten, sollten zunächst als „Findings“ klassifiziert werden, sodass die Behandlung weitergeführt werden kann. Falls diese jedoch in der nächsten Follow-up-Untersuchung als Tumorkläsionen bestätigt werden, wird der Zeitpunkt des Krankheitsprogresses (PD) retrospektiv auf die Untersuchung des erstmaligen Auftretens dieser Läsionen zurückdatiert.

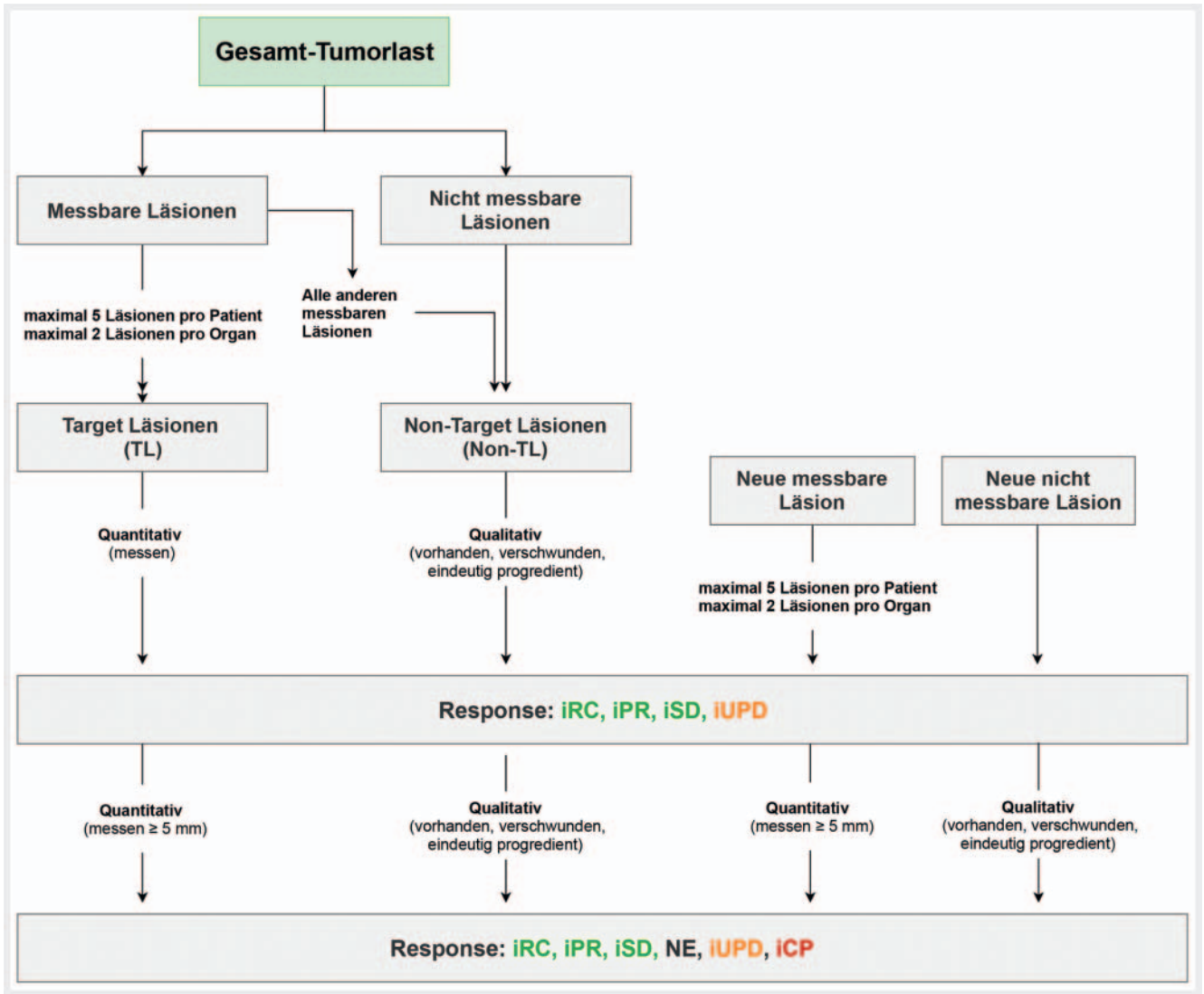
Therapieansprechen

Das Gesamtansprechen auf eine Therapie wird durch Kombination der Veränderung der Target- (TL) und Non-Target-Läsionen (Non-TL) zum einen, sowie der Detektion neuer messbarer oder nicht messbarer Tumorkläsionen definiert und unterschieden in:

1. komplette Remission (iCR = „complete response“): Vollständiges Verschwinden aller Target-Läsionen (TL) und Non-Target-Läsionen (Non-TL) bzw. Größenreduktion pathologisch vergrößerter Lymphknoten auf unter 10 mm Kurzsachsendurchmesser (SAD).
2. partielle Remission (iPR = „partial response“): Reduktion der Tumorlast der Target-Läsionen um mindestens ≤ 30 % verglichen mit der Ausgangsuntersuchung oder bei kompletter Remission der Target-Läsionen, jedoch fortbestehender Abgrenzbarkeit 1 oder mehrerer Non-Target-Läsionen.
3. stabiler Krankheitsverlauf (iSD = „stable disease“): Weder die Kriterien der iCR noch die der iPR wurden erfüllt.

Gemäß iRECIST ist bei bildgebend zunehmender Tumorlast und klinisch stabilen Tumorleiden zur Differenzierung eines echten Tumorprogresses von einem Pseudoprogess mit potenziell für den Patienten vorteilhaftem Krankheitsverlauf initial zu attestieren ein:

1. unbestätigter Tumorprogress (iUPD = „unconfirmed progressive disease“) bedingt durch eine Zunahme der Summe aller TL um mindestens ≥ 20 % (mindestens ≥ 5 mm) im Vergleich zum Zeitpunkt mit der geringsten TL-Summe im Verlauf (sogenannter „Nadir“; bei fehlender Tumorreduktion mitunter identisch mit der Baseline), einem eindeutigen Progress der Non-TL („unequivocal progression“) oder durch das Auftreten von neuen messbaren und/oder nicht messbaren Tumorkläsionen.



► **Abb. 3** Schematische Darstellung der Response-Evaluation mittels iRECIST.

Ein unbestätigter Tumorprogress sollte bei klinisch möglichem Pseudoprogress in der nächsten Verlaufskontrolle innerhalb eines verkürzten Intervalls von 4–8 Wochen reevaluiert werden, um diesen Pseudoprogress von einem „echten“ Progress zu differenzieren:

1. bestätigter Tumorprogress („confirmed progressive disease“, iCPD), wenn die Target-Läsionen-Summe weiter steigt (mindestens ≥ 5 mm) und/oder die Non-Target-Läsionen progredient sind und/oder die in der Voruntersuchung neu abgrenzbaren messbaren bzw. nicht messbaren Läsionen in Größe und Anzahl zunehmen.

Falls sich der Tumorprogress in der anschließenden Verlaufskontrolle nicht bestätigt, bleibt der Patient im Stadium des unbestätigten Tumorprogresses (iUPD = „unconfirmed progressive disease“), bis er einen weiteren Progress zeigt (iCPD) oder eine Reduktion auf das Ausgangsniveau aufweist im Sinne eines iSD, eine Reduktion von über 30 % im Vergleich zur Baseline im Sinne des iPR oder

eine komplette Remission (iCR) erreicht. Die anschließenden weiteren Verlaufskontrollen sollten dann wieder innerhalb der regulären Intervalle erfolgen, beispielsweise nach 8, 16 und 24 Wochen.

Response-Evaluation unter Immuntherapie: Empfehlungen und Orientierung für die klinische Praxis

Onkologische Bildgebung außerhalb von Studienprotokollen

In Anlehnung an RECIST 1.1 und iRECIST stellt die hochauflösende CT den Standard für onkologische Staging-Untersuchungen des Körperstamms dar; die Bildgebung des Neurokraniums oder der Extremitäten hingegen erfolgt standardmäßig durch die MRT. Grundsätzlich sollte die entsprechende aktuelle AWMF-Leitlinie für die entsprechende Tumorentität als Orientierungshilfe für In-

dikationsstellung, Wahl der Bildgebungsmodalität sowie des Untersuchungsprotokolls und -intervalls dienen. Da moderne MR-Tomografen die intermodale Vergleichbarkeit zwischen MRT und CT zunehmend verbessern, kann in der Nachsorge, insbesondere bei langen, rezidivfreien Verläufen, ein Wechsel von der CT zur MRT erwogen werden. Als Bildgebungsintervalle unter Immuntherapie können orientierend an iRECIST folgende Zeitpunkte angedacht werden (siehe hierzu auch die Expertenmeinung weiter unten), bei klinischer Verschlechterung jederzeit, sonst:

- bei iSD, iPR und iCR reguläres Follow-up-Intervall nach 8–12 Wochen und
- bei iUPD verkürztes Follow-up-Intervall von 4–8 Wochen.

Hierbei ist zu beachten, dass der „Tag 0“ der initialen Bildgebung häufig nicht dem Tag des realen Therapiestarts entspricht. Diesbezüglich ist zu empfehlen, dass die Bildgebung, die als Baseline-Untersuchung dient, so aktuell wie möglich, zumindest nicht älter als 4 Wochen sein sollte, da sonst bis zum Therapiestart ggf. Tumorgrößenveränderungen und/oder neue, durch diese dann nicht erfasste Tumorkläsionen auftreten, die im ersten Follow-up zu Fehlinterpretationen führen können.

Bei im Verlauf möglichem Pseudoprogresses und klinisch stabilen Patienten oder mangelnden Therapieoptionen erscheint ein verkürztes Intervall von 4–8 Wochen nach Feststellung eines iUPD vertretbar. Der konkrete Zeitpunkt sollte sich nach hiesiger Expertenmeinung am Patientenbefinden und der vermuteten Diagnose richten: Bei vermutetem echtem Progress eher nach 4 Wochen, bei vermutetem Pseudoprogress eher nach 6–8 Wochen, um ein mögliches späteres Ansprechen nicht zu verpassen. Bei klinischer Verschlechterung sollte aber unverzüglich eine erneute Bildgebung durchgeführt werden.

Response-Evaluation im Verlauf

Grundlegend wäre eine Verwendung von iRECIST in der Routinebefundung unter Immuntherapien als wünschenswert zu erachten, doch ist im klinischen Setting eine direkte Übertragung häufig, bedingt durch vielfältige Limitationen, leider nicht möglich. So stellen fehlende klinische Informationen (z. B. zu Therapiestart- oder -pausen), personalisierte Therapiekonzepte, Paralleleffekte (wie Abscopal-Effekt bei paralleler Strahlentherapie an einer anderen Lokalisation) oder fehlende und unzureichende Voraufnahmen ein inhärentes Problem des langfristigen Therapiemonitorings für Radiologen dar. So könnte beispielsweise ein Patient bei nicht vorliegender Diagnostik zum Zeitpunkt des besten Therapieansprechens mit der geringsten Tumorlast (sogenannter „Nadir“) im Vergleich zur vorherigen Bildgebung fälschlich als „stable disease (SD)“ gewertet werden, obwohl er unter Kenntnis der nicht vorliegenden Bildgebung eigentlich eine relevante Zunahme der Tumorlast im Sinne eines „progressive disease (iUPD)“ aufweisen würde.

Nach hiesiger Expertenmeinung sollte das Therapiemonitoring unter Immuntherapie wenn möglich dennoch auch im klinischen Alltag möglichst in Anlehnung an die iRECIST-Kriterien in Bezug auf die Definition und Anzahl der Target-Läsionen und Non-Target-Läsionen, die Dokumentation der TL und Non-TL und das Verfahren mit neuen Läsionen durchgeführt werden. Dies würde

konkret im klinischen Alltag eine Messung von den maximal 5 Target-Läsionen und Nennung der weiteren TL und Non-TL-Läsionen, ggf. in Gruppen zusammengefasst, bedeuten. Dies ist zwar aktuell in den meisten Befunden schon enthalten, jedoch häufig in einer wenig strukturierten und nicht immer RECIST-konformen Art und Weise (z. B. Messung von Läsionen < 10 mm mit konsekutiv hoher Messvarianz, Messung jeweils unterschiedlicher, teils abweichender oder mehr als 5 Läsionen). Dieses Problem würde sich durch eine strukturierte Auflistung der TL und Non-TL minimieren lassen. Dies würde in den Folgeuntersuchungen bei erneuter Messung der vordefinierten Läsionen und Angabe der aktuellen Messwerte eine zeitliche Einsparung und Vereinfachung gegenüber einer Befunderstellung bedeuten, bei der abweichende, mitunter auch mehr als 5 Läsionen selektiert und jeweils erneut gemessen werden und mit Seriennummer und Tischposition in Prosabefunden aufgelistet werden. Hierzu erscheinen spezielle onkologische Softwarelösungen vorteilhaft, die eine vereinfachte und zeitlich effizientere, iRECIST-konforme Response-Evaluation ermöglichen. Alternativ sind heute schon semi-automatische Analysen des Ansprechens auf „time-point“-Basis mithilfe von kostenlosen RECIST-Kalkulatoren online durchführbar (wie Deutsche Röntgengesellschaft (DRG) unter www.befundung.drg.de/). Den Experten ist hierbei bewusst, dass diese optimierte Befunderstellung mit onkologischen Softwarelösungen aktuell aber noch zahlreiche Limitationen ausweist, wie mitunter nicht mögliche oder nur suboptimale IT-Integration in vorhandene radiologische Befundungssysteme, und dass die hohen Anschaffungskosten nicht in der Vergütung durch die Krankenkassen berücksichtigt werden, sodass dies nicht als Standard für die Routinebefundung vorausgesetzt werden kann.

Als weiteres elementares Problem bleibt aber bestehen, dass bei der Mehrzahl der Patienten in der ambulanten und stationären Krebstherapie kein uniformes Therapieschema wie im Studien-Setting vorliegt sowie nicht immer eine vollständige Übermittlung aller notwendigen klinischen Informationen in der Breite zu gewährleisten ist. In der Folge ist mitunter ein Therapiemonitoring mit einer langfristigen Evaluation analog zu den iRECIST-Kriterien nicht konsistent und für jeden Tumorpatienten möglich. Dennoch erscheinen zumindest Bestimmung und Dokumentation der Gesamttumorlast zum jeweiligen Scanzeitpunkt und eine Beurteilung im Vergleich zur letzten vorliegenden Voruntersuchung in Anlehnung an iRECIST ohne relevante Zusatzarbeit möglich. Bei diesem Prozedere würde der Zuweiser eine strukturierte Auswertung für jeden Zeitpunkt erhalten („time point“ basiert im Vergleich zur letzten Voruntersuchung), hätte aber auch die Möglichkeit, den langfristigen Verlauf anhand der jeweils auf gleiche Weise erhobenen und dokumentierten Gesamttumorlast (inklusive „Nadir“) zu analysieren und zu bewerten.

Befundterminologie: Vorsicht mit Schlagwörtern aus dem Studien-Setting

Bei der Befundung onkologischer Untersuchungen von Patienten unter Immuntherapie sollte beachtet werden, dass die Begriffe „progressive disease“, „partial response“ oder „stable disease“ innerhalb der etablierten Kriterien eindeutig definiert sind und eine unkritische Verwendung Fehleindrücke in der interdisziplinären

Kommunikation hervorrufen kann. Um Missverständnisse zwischen onkologisch involvierten klinischen Disziplinen und Radiologen mit möglicherweise hieraus folgenden ungerechtfertigten Therapieänderungen vorzubeugen, sollten diese Begriffe nach Meinung der Autoren im radiologischen Befundbericht außerhalb von Studien vermieden werden. Stattdessen sollte eine Festlegung hinsichtlich der Krankheitsdynamik in Anlehnung an bestehende Kriterien (bei Immuntherapie nach iRECIST und bei konventioneller Chemotherapie nach RECIST 1.1) getroffen werden, beispielsweise wie folgt:

- Im Vergleich zu Monat/Jahr zeigt sich ein „stabiles Tumorleiden“ oder ein „stabiler Befund“, statt iSD.
- Im Vergleich zu Monat/Jahr zeigt sich „sehr gutes Therapieansprechen“ oder ein „signifikanter Rückgang der Tumorgroße“, statt iPR.
- Im Vergleich zu Monat/Jahr zeigt sich erstmalig eine „deutliche Zunahme der Tumorgroße“ oder „in Anzahl und/oder Größe progrediente Tumorläsionen“; optional bei bildgebendem Verdacht auf Pseudoprogress: „Im Vergleich zu Monat/Jahr zeigt sich eine „deutliche Zunahme der Tumorgroße, möglicherweise im Rahmen eines Pseudoprogesses“, statt iUPD.
- Im Vergleich zu Monat/Jahr zeigt sich eine „weitere Zunahme der Tumorgroße“ oder „in Anzahl und/oder Größe weiter progrediente Tumorläsionen“, statt iCPD.

Hierzu sollte mit den jeweiligen zuweisenden Kollegen je nach lokaler Präferenz ein gemeinsamer Sprachgebrauch besprochen und angewandt werden.

Krankheitsprogress versus Pseudoprogress

RECIST 1.1 und iRECIST sind für den Einsatz unter definierten klinischen Studienbedingungen konzipiert worden. Dennoch ist es aufgrund zunehmender Verbreitung der immunmodulatorischen Therapien auch im praxiseradiologischen Alltag relevant, die Möglichkeit eines atypischen Ansprechens bei der Befundung von Kontrolluntersuchungen zu kennen und bei der Befundinterpretation zu berücksichtigen. Das Konzept der „unconfirmed progression (iUPD)“, welches in iRECIST neu eingeführt wurde, um der Möglichkeit eines Pseudoprogesses unter Immuntherapie Rechnung zu tragen, kann hierbei als Orientierung dienen.

Folgende Aspekte sollten bei der Einschätzung einer möglichen Pseudoprogredienz bedacht werden:

1. Unter allen bisher zugelassenen Immuntherapeutika kann es prinzipiell zu Pseudoprogredienzen kommen. Dies kann sich sowohl in einem Größenprogress bestehender Läsionen als auch in neu aufgetretenen Läsionen gegenüber der Baseline-Untersuchung äußern [25]. Bislang existiert noch kein nichtinvasiver Biomarker (laborchemisch, morphologisch oder metabolisch), der ad hoc eine sichere, routinemäßige Differenzierung eines Pseudoprogesses von einem echten Tumorprogress unter Immuntherapie ermöglicht; das radiologische Follow-up im Verlauf ist hier maßgebend.
2. Die Wahrscheinlichkeit eines Pseudoprogesses ist insgesamt als deutlich geringer einzuschätzen als das Vorliegen eines realen Tumorprogresses: beim malignen Melanoms bis zu 10 %, beim

Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region bis zu 2 %, beim NSCLC zwischen 3 und 5 % sowie beim Nierenzellkarzinom zwischen 1 und 4 % [6, 15, 16, 19, 26–28]. Da die Response-Raten der Immuntherapien je nach Grunderkrankung zwischen 20 und 40 % liegen, sollte bei der Erwägung der Diagnosestellung eines Pseudoprogesses a priori die Wahrscheinlichkeit hierfür deutlich geringer eingeschätzt werden als für einen realen Krankheitsprogress; für den individuellen Tumorpatienten kann aber das Auftreten eines initial unwahrscheinlicheren Pseudoprogesses langfristig von maßgeblichem Vorteil für sein Leben mit dem Tumorleiden sein [26, 29, 30].

3. Das Ausmaß des Progesses ist kein valider Prädiktor dafür, ob es sich um einen Pseudoprogress oder einen echten Progress handelt. Insbesondere beim malignen Melanom und NSCLC kann bei initial ausgeprägtem Tumorprogress einerseits ein Pseudoprogress mit langfristig günstigem Verlauf, andererseits aber auch ein fulminanter Tumorprogress vorliegen (sogenannte „Hyperprogression“) [31–33]. So wurden in Einzelfällen im Kontext eines später bestätigten Pseudoprogesses Größenzunahmen um bis zu 163 % mit konsekutivem Größenregress beschrieben [34].
4. In der Regel tritt eine Pseudoprogredienz zu Beginn der Therapie auf, nach Meinung des Expertenpanels in den ersten 6 Monaten bzw. in den ersten beiden Verlaufskontrollen nach Therapiestart. Späte Befundprogredienzen, die sich erst mehrere Monate nach Therapiestart oder nach stattgehabtem Therapieansprechen äußern, sind sehr wahrscheinlich als „echte“ Krankheitsprogredienz zu werten.
5. Die verfügbare Gerätetechnik ermöglicht die Darstellung kleinster Läsionen, teils in Verlaufskontrollen auch kleinster vormals okkultierter Läsionen. Es sollte bedacht werden, dass nicht jede neu detektierte Läsion suspekt auf einen Krankheitsprogress ist und ggf. eine inflammatorische Genese oder autoimmunologische Nebenwirkung im Rahmen der Tumortherapie zugrunde liegt (Finding bzw. Therapie Nebenwirkung). Die Feststellung eines Progesses sollte in Anlehnung an die ausgeführten RECIST 1.1- bzw. iRECIST-Kriterien erfolgen, die unter Berücksichtigung biologischer und apparativer Messvarianzen definiert wurden.
6. Bei initial progredienten Läsionen sollte vor allem die klinische Evaluation des Patienten bei der Entscheidung über eine Therapiefortführung eine zentrale Rolle einnehmen. In der iRECIST-Guideline wird hierzu klar empfohlen, dass eine Weiterführung der Immuntherapie zum erstmaligen Zeitpunkt eines Tumorprogresses (iUPD) sehr sorgfältig abgewogen werden muss und mit dem Patienten nur bei subjektiv stabiler klinischer Situation zu diskutieren ist.
7. Die Indikationsstellung zur Biopsie zur Differenzierung eines Pseudoprogesses von einem echten Progress sollte in Anlehnung an iRECIST insbesondere im kurativen Setting erfolgen, um so eine frühzeitige Therapieadaptation im Falle eines realen Progesses zu ermöglichen. Es muss aber auch attestiert werden, dass es mitunter für den Pathologen sehr schwierig bis unmöglich sein kann anhand der Gewebeproben eine sichere Differenzierung vorzunehmen.

Zusammenfassend: Moderne Immuntherapien besitzen mittlerweile einen festen klinischen Stellenwert in der personalisierten Krebstherapie. In der onkologischen Bildgebung stellen atypische Therapieansprechmuster sowie ein verändertes Nebenwirkungsspektrum der Immuntherapeutika mitunter eine Herausforderung dar. Hierbei können jedoch die in iRECIST implizierten Empfehlungen hilfreich sein und als Richtschnur in der klinischen Praxis und außerhalb von Studien dienen.

Interessenskonflikt

Alle Autoren erhielten für die Teilnahmen an dem Expertentreffen in Frankfurt am Main eine Unkosten- und Reisekostenvergütung von Bristol-Myers Squibb.
Wieland Sommer ist Gründer der Smart Reporting GmbH, einer Software für strukturierte Befundung.

Literatur

- [1] Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nature reviews*. Cancer 2012; 12: 252–264
- [2] Seetharamu N, Preeshagul IR, Sullivan KM. New PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer – impact of atezolizumab. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)* 2017; 8: 67–78
- [3] Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine* 2017; 377: 1345–1356
- [4] Hude I, Sasse S, Engert A et al. The emerging role of immune checkpoint inhibition in malignant lymphoma. *Haematologica* 2017; 102: 30–42
- [5] Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 2018–2028
- [6] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 1856–1867
- [7] Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 312–322
- [8] Frederickson AM, Arndorfer S, Zhang J et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for first-line treatment of metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer: A network meta-analysis. *Immunotherapy* 2019; 11: 407–428
- [9] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2018; 378: 2078–2092
- [10] Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 1497–1508
- [11] Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. Targeting T Cell Co-receptors for Cancer Therapy. *Immunity* 2016; 44: 1069–1078
- [12] Shih K, Arkenau HT, Infante JR. Clinical impact of checkpoint inhibitors as novel cancer therapies. *Drugs* 2014; 74: 1993–2013
- [13] Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 3541–3543
- [14] Wolchok JD, Hoos A, O'Day S et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2009; 15: 7412–7420
- [15] Hodi FS, Sznol M, Kluger HM et al. Long-term survival of ipilimumab-naive patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2014; 9002: 9002
- [16] Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2016; 34: 1510–1517
- [17] Tanizaki J, Hayashi H, Kimura M et al. Report of two cases of pseudo-progression in patients with non-small cell lung cancer treated with nivolumab-including histological analysis of one case after tumor regression. *Lung cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2016; 102: 44–48
- [18] Nishino M, Ramaiya NH, Chambers ES et al. Immune-related response assessment during PD-1 inhibitor therapy in advanced non-small-cell lung cancer patients. *Journal for immunotherapy of cancer* 2016; 4: 84
- [19] Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2015; 33: 1430–1437
- [20] Powles T, Eder JP, Fine GD et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 515: 558–562
- [21] Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H et al. Incidence of Programmed Cell Death 1 Inhibitor-Related Pneumonitis in Patients With Advanced Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology* 2016; 2: 1607–1616
- [22] Gedye C, van der Westhuizen A, John T. Checkpoint immunotherapy for cancer: Superior survival, unaccustomed toxicities. *Internal medicine journal* 2015; 45: 696–701
- [23] Seymour L, Bogaerts J, Perrone A et al. iRECIST: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *The Lancet Oncology* 2017; 18: e143–e152
- [24] Ferté C, Marabelle A. iRECIST: A clarification of tumour response assessment in the immunotherapy era. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* 2017; 77: 165–167
- [25] Wang Q, Gao J, Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *International immunopharmacology* 2018; 58: 125–135
- [26] Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England journal of medicine* 2015; 373: 1627–1639
- [27] Kumagai T, Kimura M, Inoue T et al. Delayed pseudoprogression of lung adenocarcinoma accompanied with interstitial lung disease during chemotherapy after nivolumab treatment. *Thoracic cancer* 2017; 8: 275–277
- [28] Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): An open-label, multicentre, phase 1b trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17: 956–965
- [29] Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine* 2015; 372: 320–330

- [30] Herbst RS, Baas P, Kim DW et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *The Lancet* 2016; 387: 1540–1550
- [31] Champiat S, Derle L, Ammari S et al. Hyperprogressive Disease Is a New Pattern of Progression in Cancer Patients Treated by Anti-PD-1/PD-L1. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017; 23: 1920–1928
- [32] Kato S, Goodman A, Walavalkar V et al. Hyperprogressors after Immunotherapy: Analysis of Genomic Alterations Associated with Accelerated Growth Rate. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 2017; 23: 4242–4250
- [33] Saâda-Bouziid E, Defaucheux C, Karabajakian A et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology* 2017; 28: 1605–1611
- [34] Chae YK, Wang S, Nimeiri H et al. Pseudoprogression in microsatellite instability-high colorectal cancer during treatment with combination T cell mediated immunotherapy: A case report and literature review. *Oncotarget* 2017; 8: 57889–57897