



CRITERIOS DE RESPUESTA A LA INMUNOTERAPIA DE LA IMAGEN MOLECULAR AVANZADA

Antonio Maldonado Suarez, Eric Alexander
Rodriguez Gallo, Claudia Pascual Montero,
Paloma Arias Baldo, Johanna Marcela
Vasquez Veloza, Paula Orenes Castrillo, Clara
Maria Romero Martinez, Vicente Martinez De
Vega Fernandez
Hospital Universitario Quirónsalud Madrid, Pozuelo
de Alarcón

OBJETIVO DOCENTE

Valorar la respuesta a la terapia de un paciente incluido en un ensayo clínico usualmente está sujeto a unos criterios de respuesta estandarizados para ese contexto.

La introducción de las nuevas terapias moleculares de inmunoterapia conlleva un reto en la práctica diaria.

Describiremos los diferentes criterios de respuesta a la inmunoterapia en PET-TC con FDG

REVISION DEL TEMA

Durante décadas, la acción de los tratamientos sistémicos en oncología ha sido la destrucción de las células tumorales con mecanismos citotóxicos. Sin embargo, a medida que se han ido conociendo mejor los mecanismos por los que se desarrollan las neoplasias, han ido surgiendo nuevos tratamientos basados en el sistema inmune.

La inmunoterapia es uno de los tratamientos que más se ha extendido en los últimos años. La inmunoterapia pasiva, en la que al paciente se le administran anticuerpos preformados contra antígenos relacionados con el tumor (trastuzumab, bevacizumab, rituximab), es un tratamiento establecido en varios tipos de tumores.

Desafortunadamente, las células tumorales desarrollan resistencia, disminuyendo la expresión de estos antígenos. Una aproximación para evitar esta resistencia es aplicar lo que se denomina inmunoterapia activa, que utiliza el sistema inmune del paciente que puede, potencialmente, detectar y adaptarse a los cambios del tumor evitando que eluda al sistema inmune.

La inmunoterapia activa utiliza tanto la inmunidad humoral como la celular para luchar contra el tumor. Estos tratamientos incluyen citoquinas recombinantes, bioquimioterapia, vacunas y anticuerpos monoclonales inmunomoduladores. Esta aproximación es radicalmente diferente de las estrategias habituales e induce la respuesta inmune del paciente frente al tumor. Sus efectos pueden producir respuestas que no se manifiesten con disminución del tamaño y de la actividad metabólica, como lo hacían los tratamientos quimioterápicos tradicionales

Desde la introducción de la inmunoterapia activa en el tratamiento de tumores en ensayos clínicos se han observado nuevos patrones de respuesta que no se manifiestan únicamente con la disminución de volumen o de actividad metabólica de los tumores, como sucede con los tratamientos citotóxicos. Se han descrito tres nuevos patrones de respuesta, además de los observados habitualmente.

El primero de los patrones observados en tratamientos con inmunoterapia es la estabilidad de la enfermedad después de completar el tratamiento. Esta estabilidad clásicamente se consideraba como un fallo del tratamiento; sin embargo, tras el tratamiento con inmunoterapia se han observado disminuciones de la extensión tumoral después de un largo periodo de estabilidad.

El segundo patrón, poco habitual, es que la respuesta a la terapia esté precedida por un aumento del tamaño y de la actividad metabólica de las lesiones. Este crecimiento puede ser explicado por el crecimiento tumoral que se produce mientras el sistema inmune es capaz de organizar una respuesta suficiente, o bien puede corresponder a un crecimiento secundario a la infiltración de células inflamatorias.

El tercer patrón es la aparición de nuevas lesiones antes de responder a la terapia en los siguientes estudios. Al realizar imágenes de forma precoz es posible que algunas lesiones que estuvieran por debajo del límite de resolución del equipo de imagen se hagan visibles como consecuencia del infiltrado inflamatorio. Estos dos últimos patrones de respuesta se han incluido dentro de un concepto denominado «pseudoprogresión»,

Algunos pacientes experimentan una rápida progresión en los primeros meses de tratamiento con inmunoterapia que incluso ha comprometido la supervivencia global en ensayos clínicos. Es posible que la inmunoterapia tenga efectos negativos. No existen claros criterios para definir la «hiperprogresión», aunque si se sospecha clínica y metabólicamente, es necesario interrumpir el tratamiento. Estos patrones de respuesta, que son independientes de la técnica de imagen empleada, pueden dificultar la valoración de respuesta a la terapia. En los ensayos clínicos, si se utilizan los mismos criterios de valoración de respuesta a la terapia de tumores sólidos que en los tratamientos citotóxicos (RECIST), es posible interpretar como un fallo al tratamiento algo que, en realidad, corresponda a una respuesta. Para evitar esto, durante los últimos años se han desarrollado criterios de respuesta específicos para pacientes tratados con inmunoterapia.

PET-CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy (PECRIT)

En 2017 se publicaron los primeros criterios de respuesta a inmunoterapia que tienen en cuenta el comportamiento metabólico de los tumores, valorando la respuesta precoz. Al igual que los criterios RECIST, los criterios metabólicos de respuesta aplicados hasta el momento (PET Response Criteria In Solid Tumors[PERCIST]) pueden no identificar correctamente las respuestas a la inmunoterapia. Por ello era necesario crear una adaptación de estos criterios a este escenario. Los criterios PECRIT son realmente una combinación de parámetros, incluyendo la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana de los criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta PERCIST midiendo el SUL pico, utilizando como umbral un aumento del 15,5% del SUL pico que calcularon de forma retrospectiva.

Un aumento precoz del SUL pico en pacientes con enfermedad estable (SD) según criterios RECIST 1.1 parece estar asociado con un beneficio clínico. Este estudio plantea el concepto de utilizar diferentes criterios de respuesta dependiendo del momento de realización del estudio y divide a los pacientes según se observa beneficio clínico (CB) del tratamiento o no.

Los que no obtienen beneficio clínico de la inmunoterapia serían, por tanto, los pacientes que presentan progresión y los pacientes con enfermedad estable morfológicamente cuya actividad metabólica no aumenta en el primer estudio.

PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy (PERCIMT)

El desarrollo de los criterios PERCIMT, basado en los análisis de respuesta a inmunoterapia de pacientes con melanoma metastásico, cambia varios paradigmas clásicos de la respuesta a quimioterapia. Por un lado, estos criterios ahondan en el concepto de beneficio clínico, proponen clasificar la respuesta completa, la respuesta parcial y la enfermedad estable en un subgrupo de pacientes que obtienen beneficio clínico (CB) del tratamiento. Representa una forma de valorar la respuesta en su contexto, ya que, en el caso del melanoma metastásico, la enfermedad estable es un signo claro de respuesta y beneficio del tratamiento debido a que, sin tratamiento, estos pacientes tienen mal pronóstico a corto plazo y previsiblemente una evolución rápida.

Proponen una clasificación de respuesta basada en la aparición de nuevas lesiones en el estudio metabólico, clasificando como progresión (PD) la aparición de cuatro lesiones subcentimétricas, tres o más mayores de un centímetro o dos mayores de un centímetro y medio.

Con estos criterios se clasifica con mucha exactitud la respuesta de los pacientes con melanoma metastásico, rompiendo con el criterio clásico en el que la aparición de nuevas lesiones, independientemente de su número y tamaño, clasificaba a la enfermedad como progresiva

Criterios de respuesta en la práctica clínica

Todos los criterios de respuesta expuestos han sido desarrollados para ser utilizados en ensayos clínicos. Difieren tanto en las categorías como en las definiciones de respuesta. Basándonos en la evidencia científica disponible resulta difícil elegir unos criterios para valorar la respuesta tumoral a la inmunoterapia en la práctica clínica. Sin embargo, lo que parece claro, y es una conclusión constante en estos estudios, es que no deben utilizarse los mismos criterios que al valorar la respuesta a tratamientos quimioterápicos convencionales. Utilizar criterios convencionales puede hacernos interpretar erróneamente que el paciente no está obteniendo beneficio del tratamiento. Por un lado está la pseudoprogresión que, lejos de tener mal pronóstico, podría incluso ayudarnos a predecir el beneficio clínico del paciente.

La aplicación de la inmunoterapia ha cambiado el curso de la enfermedad en muchas patologías. El melanoma metastásico, como ejemplo destacado, ha conseguido aumentar la supervivencia y muchos pacientes se benefician de la terapia sin necesidad de que las lesiones disminuyan de tamaño o de actividad metabólica.

La enfermedad estable debe ser considerada como una forma de respuesta. Por último, tampoco existen criterios de viabilidad tumoral en la respuesta parcial, ya que la actividad inflamatoria puede persistir tras la respuesta tumoral. Teniendo todo esto en cuenta parece razonable ser cautos en la interpretación de la respuesta, tanto de la inmunoterapia como en la multitud de nuevos tratamientos que van aplicándose en ensayos y en la práctica clínica, y tratar de describir con detalle las modificaciones que han experimentado las lesiones tumorales con la terapia sin entrar a clasificar a los pacientes en categorías de respuesta

En este contexto, debemos evitar aplicar conceptos clásicos de respuesta a la quimioterapia ya que, como han demostrado diversos estudios, pueden no ser aplicables a la inmunoterapia.

Debemos también prestar atención a los hallazgos de los estudios de imagen que pudieran ayudar a diagnosticar efectos adversos que pueden comprometer la vida del paciente y estudiar con detalle los órganos más frecuente-mente implicados en la activación inmune que nos pueden aportar información en la valoración o en la predicción de la respuesta



FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy

Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature

Nicolas Aide^{1,2,3,4} · Rodney J. Hicks^{5,6} · Christophe Le Tourneau^{7,8} · Stéphanie Lheureux⁹ · Stefano Fanti^{4,10} · Egesta Lopci^{4,11}

irRC

(Immune Related Response Criteria)

irCR Immune Related Complete Response

irPR Immune Related Partial Response

irSD Immune Related Stable Disease

irPD Immune Related Progressive Disease

irRECIST

(Immune Related Response Evaluation Criteria for Solid Tumors)

irCR Immune Related Complete Response

irPR Immune Related Partial Response

irSD Immune Related Stable Disease

irPD Immune Related Progressive Disease

irND Immune Related No Disease

iRECIST

(Immune Response Evaluation Criteria for Solid Tumors)

iCR Immune Related Complete Response

iPR Immune Related Partial Response

iSD Immune Related Stable Disease

iUPD Immune Related Unconfirmed Progressive Disease

iCPD Immune Related Confirmed Progressive Disease

PECRIT

(PET/CT Criteria for Early Prediction of Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy)

CB Clinical Benefit

- CR
- PR
- SD con aumento de 15,5% SUL pico

NCB No Clinical Benefit

- PD
- SD sin aumento del SUL pico

PERCIMT

(PET Response Evaluation Criteria for Immunotherapy)

CB Clinical Benefit

- CR
- PR
- SD

NCB No Clinical Benefit

- PD



FDG PET/CT for assessing tumour response to immunotherapy

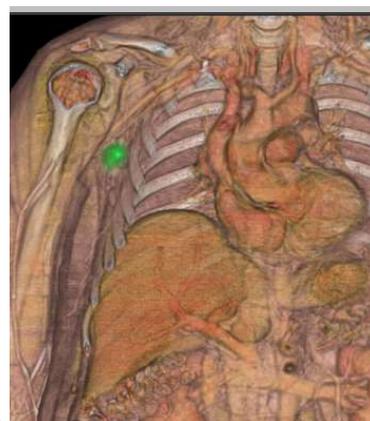
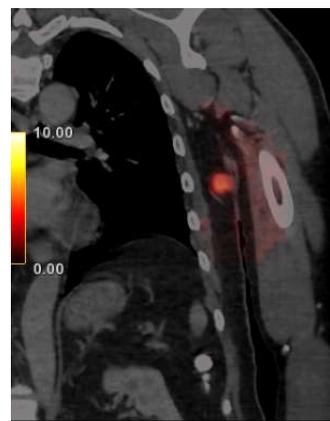
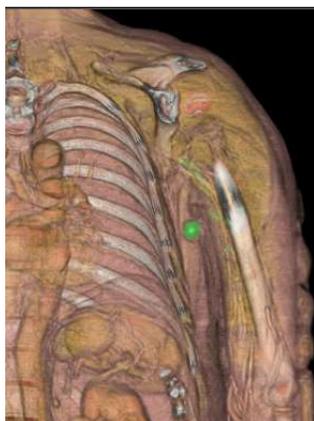
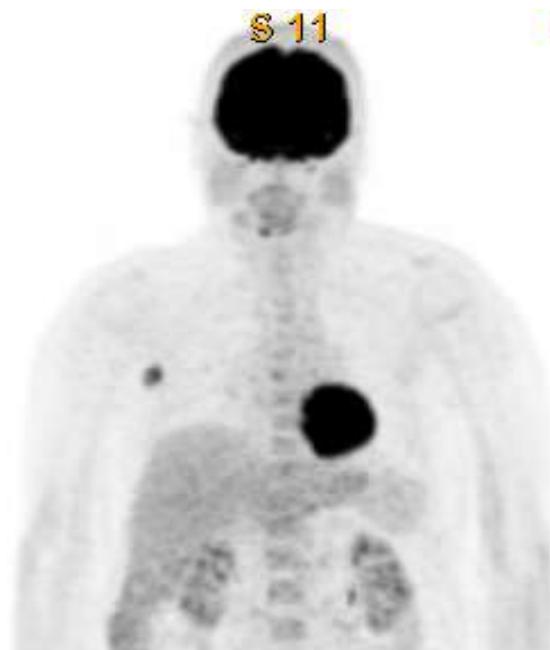
Report on the EANM symposium on immune modulation and recent review of the literature

Nicolas Aide^{1,2,3,4} · Rodney J. Hicks^{5,6} · Christophe Le Tourneau^{7,8} · Stéphanie Lheureux⁹ · Stefano Fanti^{4,10} · Egesta Lopci^{4,11}

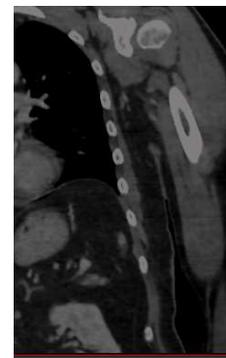
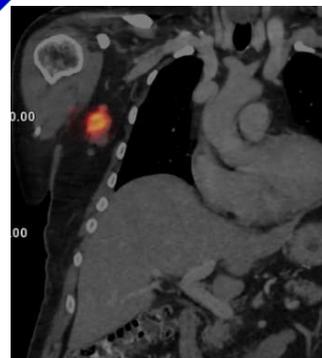
Study type	Number of patients	Tumour	Treatment	Response criteria	Results
Prospective	22	Melanoma	Ipilimumab	EORTC after two cycles of treatment (early) and at the end of treatment after four cycles (late)	Early response evaluation after (two cycles) is predictive of final treatment outcome in patients with PMD and SMD
Prospective	27	Melanoma	20 pembrolizumab, 7 nivolumab	Visual analysis (qualitative visual inspection, positive when FDG uptake greater than background activity or hepatic uptake; Deauville score)	43% of patients who had residual disease by CT criteria, either PR or SD, were FDG-negative
Prospective	31	Melanoma	Ipilimumab	Fractal and multifractal analysis before and after two and after four cycles of treatment	Operator-independent method with a correct classification rate of 83.3%
Prospective	20	Melanoma	16 Ipilimumab, 1 nivolumab, 3 BMS-936559	RECIST 1.1 and PERCIST at early (4 weeks) and late assessment (4 months)	Combined anatomical and functional data at 21–28 days (PECRIT) criteria predicted response with 100% sensitivity, 93% specificity and 95% accuracy. Introduction of clinical benefit in response criteria
Prospective	24	NSCLC	Nivolumab	RECIST 1.1 versus PERCIST; additional semiquantitative analyses (SUVmax, MTV, TLG)	Metabolic response on PET (especially TLG) associated with therapeutic response and survival at 1 month after nivolumab
Prospective	27	NSCLC	23 nivolumab, 4 pembrolizumab	Baseline semiquantitative analysis	SUVmax ≤ 17.1 (sensitivity 88.9%) or a SUVmean ≤ 8.3 (sensitivity 100%) identified fast progression after 8 weeks of therapy
Prospective enrolment, retrospective PET analysis	41	Melanoma	Ipilimumab	RECIST and appearance of new FDG-avid lesions (PERCIMT); patients were dichotomized into those with and those without clinical benefit	A cut-off of four newly emerged FDG-avid lesions on posttreatment PET/CT gave reliable indication of treatment failure

PERCIMT: PET-CT Response evaluation Criteria for IMmunoTherapy

Response	EORTC ^a	PERCIST ^b	PECRIT ^c		PERCIMT ^d		
Complete response (CR)	Complete resolution of FDG uptake	Disappearance of all metabolically active tumours	RECIST 1.1 (disappearance of all target lesions; reduction in short axis of target lymph nodes to <1 cm; no new lesions)		Clinical benefit	Complete resolution of all preexisting ¹⁸ F-FDG-avid lesions; no new ¹⁸ F-FDG-avid lesions	Clinical benefit
Partial response (PR)	Minimum reduction of $\pm 15-25\%$ in tumour SUV after one cycle of chemotherapy, and $>25\%$ after more than one treatment cycle	Decline in SULpeak by 0.8 unit ($>30\%$) between the most intense lesion before treatment and the most intense lesion after treatment	RECIST 1.1 (decrease in target lesion diameter sum $>30\%$)		Clinical benefit	Complete resolution of some preexisting ¹⁸ F-FDG-avid lesions. No new, ¹⁸ F-FDG avid lesions.	Clinical benefit
Stable disease (SD)	increase in SUV of less than 25% or a decrease of less than 15%	Does not meet other criteria	Does not meet other criteria	Change in SULpeak of the hottest lesion of $>15\%$	Clinical benefit	Neither PD nor PR/CR	Clinical benefit
				Change in SULpeak of the hottest lesion of $\leq 15\%$	No clinical benefit		
Progressive disease (PD)	Increase in tumour FDG uptake of $>25\%$; increase in maximum tumour of $>20\%$; new metastases	Increase in SULpeak of $>30\%$ or the appearance of a new metabolically active lesion	RECIST 1.1 (increase in target lesion diameter sum of $>20\%$ and at least 5 mm or new lesions)		No clinical benefit	Four or more new lesions of <1 cm in functional diameter or three or more new lesions of >1.0 cm in functional diameter or two or more new lesions of more than 1.5 cm in functional diameter	No clinical benefit

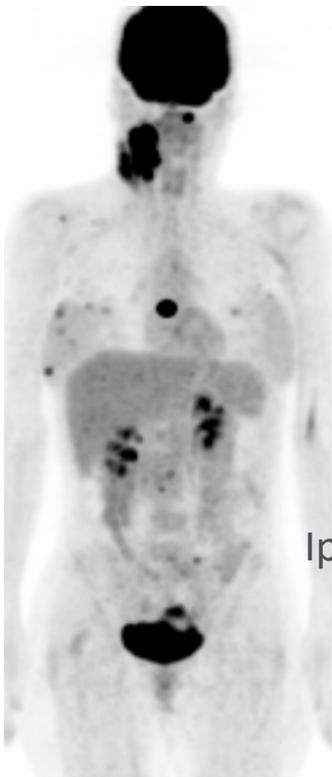


4 months

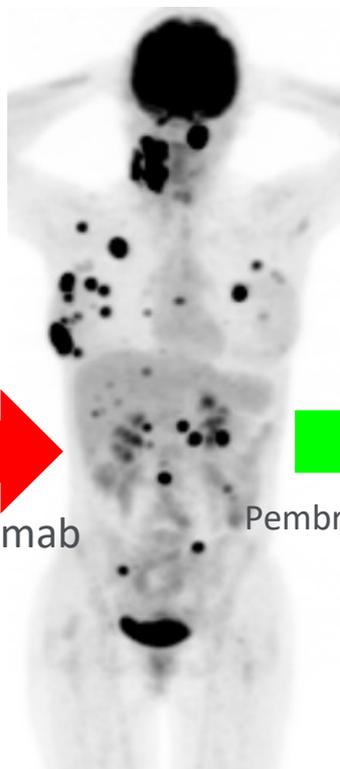
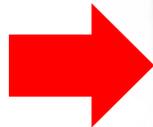


PROGRESION

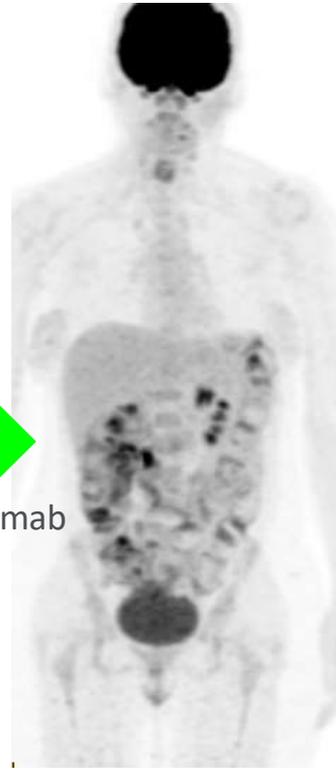
RESPUESTA COMPLETA



Ipilimumab



Pembrolizumab



Noviembre 2011

Febrero 2012

Noviembre 2016

Julio 2018

Efectos adversos

La mayor parte de los efectos adversos del tratamiento con inmunoterapia están relacionados con una activación inmunológica inespecífica. Estos efectos adversos incluyen toxicidad grado y secundaria a inflamación intestinal, pulmonar, hepática, pancreática, cutánea o endocrinopatías. Estas complicaciones usualmente requieren tratamiento con corticoides a dosis altas, y otros tratamientos hormonales. Al tratarse de patologías relativamente frecuentes, se debe prestar atención a los estudios basales y registrar los hallazgos que pudieran enmascarar posteriormente la actividad de la inmunoterapia. Por ejemplo, es necesario registrar en los estudios pre-inmunoterapia la existencia de captación tiroidea, gástrica o incluso la captación intestinal relacionada con la toma de antidiabéticos orales, que podría dificultar el diagnóstico de una colitis, que puede suceder hasta en el 10% de los casos

Hallazgos relacionados con la activación inmune

Los hallazgos metabólicos relacionados con la activación inmune, como el aumento difuso de la captación esplénica o en médula ósea, podrían tener un potencial en la valoración o en la predicción de respuesta a la inmunoterapia. En algunos tumores, como en el linfoma de Hodgkin, se ha demostrado una relación entre el aumento de la actividad metabólica del bazo y la respuesta a la terapia .

También se ha propuesto el aumento de la actividad metabólica tiroidea como un predictor precoz de respuesta favorable a la inmunoterapia. La tiroiditis precoz producida por la inmunoterapia podría ayudar a identificar pacientes que van a obtener un beneficio del tratamiento. La aparición de adenopatías con una distribución similar a la observada en la sarcoidosis se ha descrito hasta en el 5% de los pacientes tratados con inmunoterapia

Conclusiones

La inmunoterapia es uno de los tratamientos que más está creciendo en los últimos años. Sus indicaciones están aumentando y sus resultados hacen previsible que se convierta en un estándar de tratamiento en muchas neoplasias. Los especialistas en imagen tenemos un papel esencial en la introducción de nuevas terapias, valorando sus efectos y sus beneficios en las diferentes situaciones clínicas.

El conocimiento de estos efectos ha llevado a desarrollar nuevos criterios de respuesta que, a pesar de ser aplicables únicamente en ensayos clínicos, nos ofrecen información de cómo interpretar los hallazgos en la práctica clínica.

BIBLIOGRAFIA

Herceptin resistance database for understanding mechanism of resistance in breast cancer patients.

Ahmad S, Gupta S, Kumar R, Varshney GC, Raghava GP. Sci Rep. 2014;4:4483.2.

Trastuzumab: Updated mechanisms of action and resistance in breast cancer. Vu T, Claret FX. Front Oncol. 2012;2:62.3.

CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: New immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients Ott PA, Hodi FS, Robert C.. Clin Cancer Res. 2013;19:5300–9.4.

Cancer immunotherapy: Imaging assessment of novel treatment response patterns and immune-related adverse events Kwak JJ, Tirumani SH, van den Abbeele AD, Koo PJ, Jacene HA.. Radiographics. 2015;35:424–37.5.

Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria

Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al.. Clin Cancer Res. 2009;15:7412–20.6. Ferris RL,

Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. Blumenschein G Jr, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. N Engl J Med. 2016;375:1856–67.7.