



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 3

Evaluación de la respuesta inmunológica

**Material
Formativo**

Introducción

La evaluación de la respuesta es esencial para una correcta estrategia terapéutica, a fin de evitar tratamiento innecesario en caso de que ésta no se produzca o continuar el tratamiento en caso de observar beneficio para el paciente. Se hizo necesario desarrollar un lenguaje común para la evaluación de la respuesta tumoral debido a que los avances en la terapia del cáncer se realizan mediante la investigación y evaluación continua de los resultados del tratamiento y su incorporación en la práctica de la oncología.

Como podéis ver, al principio se utilizaban los criterios de la WHO que se basaban en el producto de los diámetros de la lesión. Posteriormente en el año 2000, se establecieron los criterios RECIST basado en la medición de una dimensión:

Tumor Response Assessment on Imaging

- **WHO Criteria**

- Introduced in 1979
- Bi-dimensional measurement

- **Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)**

- Introduced in 2000
- Revised in 2009
- Uni-dimensional measurement



WHO: $A \times B \text{ cm}^2$

RECIST: A cm

*J Natl Cancer Inst 2000;92:205-16.
AJR Am J Roentgenol.2010;195:281-9*

Tanto en los WHO como en los RECIST se asignaron 4 categorías de respuesta:

- Respuesta completa (RC): desaparición de todas las lesiones
- Respuesta parcial (RP): reducción $\geq 30\%$ del sumatorio de las lesiones medibles y ausencia de progresión de las no medibles.
- Enfermedad estable (EE): reducción $< 30\%$ del sumatorio de las lesiones medibles o aumento $< 20\%$ de las lesiones medibles.
- Progresión de la enfermedad (PE): aumento 20% del sumatorio de las lesiones medibles y/o aumento de las lesiones no medibles.

A continuación, podréis ver los cambios mayores que se adaptaron en la enmienda 1.1 de RECIST:

Cambios mayores en RECIST 1.1

- Reducción del número de lesiones diana
- De un máximo de 10 a 5 en total
- De un máximo de 5 a 2 por órgano
- Valoración de la medida de los ganglios linfáticos
- Eje menor ≥ 15 mm para lesiones diana
- Verificación de la progresión de la enfermedad
- Aumento de $\geq 20\%$ Y aumento del tamaño en ≥ 5 mm
- FDG-PET para detectar nuevas lesiones

*Eisenhauer, EA, et al. Eur J Cancer 2009;45:228–47.
Nishino M, et al. AJR Am J Roentgenol.2010;195:281-9*

Desde antes de iniciarse los tratamientos con fármacos dirigidos a puntos de control inmunológico, éramos conocedores de que la inmunoterapia podía producir respuestas atípicas, que eran difícilmente valoradas por los criterios convencionales de RECIST.

La llegada de los tratamientos dirigidos a los puntos de control inmunológico, ha conducido al establecimiento de unos criterios de respuesta inmunológica para una correcta evaluación clínica de esas respuestas atípicas.

Hasta la aparición de inmunoterapias efectivas, los tratamientos disponibles en oncología estaban destinados a producir destrucción de células tumorales, y los métodos de evaluación de respuesta se diseñaron con el objetivo de medir esta destrucción. La inmunoterapia promueve una respuesta antitumoral por parte del sistema inmune, y es el propio sistema inmune el que se encarga de la destrucción del tumor.

Importante

Este característico mecanismo de acción se ha asociado a unas características clínicas diferenciales, que se observan en la clínica y que son las siguientes:

- La activación del sistema inmunológico puede precisar de tiempo, y esto puede conllevar un retraso en la aparición del efecto terapéutico.
- Los linfocitos T, al infiltrar el tumor, pueden llegar a producir un aumento de su tamaño, que preceda a su reducción.
- La relación entre el sistema inmune y el tumor puede hacer que la respuesta tumoral pueda ser lenta e, incluso, ondulante a lo largo del tiempo.

Estas características de la respuesta inmunológica fueron ya reseñadas por el Cancer Immunotherapy Consortium, en el año 2004, y se apuntó la posibilidad de que las respuestas a la inmunoterapia pudieran ser mixtas (con crecimiento de algunas lesiones y reducción de otras) o no convencionales, proponiéndose que se crearan unos nuevos criterios de evaluación de respuesta para los pacientes que recibían inmunoterapia.

Importante

- La aparición de un efecto citotóxico medible puede demorarse mucho más que con quimioterapia convencional.
- Las respuestas a inmunoterapia pueden ocurrir tras una enfermedad progresiva inicial (Pseudo-progresión).
- No se debería interrumpir un tratamiento inmunológico sin verificar la progresión, igual que se hace con la respuesta.
- La progresión (por ejemplo, nuevas lesiones de pequeño tamaño en el contexto de respuesta del resto de lesiones) debería ser tolerada.
- Algunos pacientes pueden presentar una progresión rápida y precoz tras iniciar la inmunoterapia (Hiper-progresión).

La estabilización prolongada puede significar actividad antitumoral.

Estos principios sentaban las bases para definir unos criterios, pero estos criterios necesitaban ser desarrollados en base a datos clínicos; por ello, su creación se retrasó hasta que el desarrollo clínico de Ipilimumab permitió tener un conjunto importante de pacientes tratados dentro de ensayos clínicos de inmunoterapia. En estos ensayos se realizaban evaluaciones de respuesta tras la progresión y en algunos casos se obtuvieron biopsias de los pacientes que experimentaban progresión, con el objetivo de conocer mejor las características de la respuesta inmunológica.

Patrones de respuesta a Inmunoterapia

Hay dos patrones de respuesta más frecuentes, que son captados por los medios de evaluación de respuesta convencionales; consisten en:

- Respuesta objetiva de las lesiones basales.
- Enfermedad estable.
- Progresión de la enfermedad.

Importante

Hay otros dos tipos de patrón de respuesta, que se presentan con menos frecuencia y que no son bien evaluados por medios de evaluación de respuesta convencionales; se podrían interpretar como progresiones:

- Respuestas objetivadas tras un incremento inicial en las lesiones basales o
- Reducción de la masa tumoral total, durante o después de la aparición de nuevas lesiones.

La pseudoprogresión puede ser precoz, apareciendo antes de la semana 12, pero que también puede haber pseudoprogresiones tardías, que aparecen con posterioridad a la semana 12.

Otro patrón de respuesta es la hiperprogresión que consiste en una rápida progresión tumoral con aumento del volumen de enfermedad, generalmente suele ser precoz y se acompaña de deterioro clínico y funcional del paciente.

Criterios de respuesta inmunológica

El conocimiento de los patrones de respuesta anteriormente referidos, permitió el desarrollo de los criterios de respuesta inmunológica, de forma que identificaran los patrones atípicos de respuesta. Estos criterios de respuesta se basan en dos principios:

- Las nuevas lesiones, si son medibles, se incorporarán a la masa tumoral global y no se considerarán directamente progresión, como ocurre en los criterios de la

OMS y RECIST.

- Se requiere confirmar las progresiones con una segunda evaluación radiológica, que se realizará un mínimo de 4 semanas después de la que identificó la progresión.

Para la evaluación de la respuesta se usa el producto de los dos diámetros perpendiculares de la lesión, de forma que los criterios de respuesta inmunológica son:

- irRC: Desaparición de todas las lesiones, sin aparición de nuevas, que se confirma no antes de 4 semanas.
- irRP: Reducción de al menos un 50% de la masa tumoral (basal + nuevas), respecto a la medición basal, y que se mantiene al menos 4 semanas después.
- irEE: No cumple criterios de irRC, irRP o irEP.
- irEP: Incremento de un 25% de la masa tumoral total (basal + nuevas), que se confirma no antes de 4 semanas.

Los criterios de respuesta inmunológica en la práctica clínica deben utilizarse en conjunción con los criterios habituales de respuesta, ya que aún no los podemos considerar definitivamente desarrollados y aplicables. Debemos recordar que se han desarrollado en base a la experiencia con ipilimumab y en la patología melanoma. En los próximos años, estos criterios se tendrán que ir adaptando a las nuevas inmunoterapias que van apareciendo y se irá comprobando su utilidad en las diferentes patologías neoplásicas.

Dentro de los patrones de respuesta inmunológica, está la respuesta progresiva mantenida a lo largo del tiempo y que puede acabar en una respuesta completa. Se postula que esta forma de respuesta refleja la forma de actuar del sistema inmunológico, que mantiene su memoria y es capaz de producir destrucción del tumor de forma permanente a lo largo del tiempo, hasta conseguir erradicarlo. La consecución de cualquier tipo de respuesta, especialmente las completas, se ha asociado a larga supervivencia en los pacientes tratados con inmunoterapia.

A modo de resumen, os adjuntamos la siguiente tabla en la que podréis distinguir las diferencias entre Recist 1.1 e irRC:

RECIST v1.1 vs Immune-Related Response Criteria

Category	RECIST v1.1	irRC
Measurement of tumor burden	<ul style="list-style-type: none"> Unidimensional (longest diameter) 	<ul style="list-style-type: none"> Bidimensional (longest diameter x longest perpendicular diameter)
Target lesions	<ul style="list-style-type: none"> Maximum, 5 	<ul style="list-style-type: none"> Maximum, 15 index lesions
New lesion	<ul style="list-style-type: none"> Results in progressive disease at first appearance 	<ul style="list-style-type: none"> Up to 10 new visceral lesions and 5 cutaneous lesions may be added to the sum of the product of diameters at any time point
Complete response (CR)	<ul style="list-style-type: none"> Disappearance of all target and non-target lesions Nodes must regress to <10 mm short axis No new lesions Confirmation required 	
Partial response (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ≥30% decrease in tumor burden compared with baseline Confirmation required 	<ul style="list-style-type: none"> ≥50% decrease in tumor burden compared with baseline^a Confirmation required
Progressive disease (PD)	<ul style="list-style-type: none"> ≥20% + 5 mm absolute increase in tumor burden compared with nadir Appearance of new lesions or progression of non-target lesions 	<ul style="list-style-type: none"> ≥25% increase in tumor burden compared with baseline, nadir, or "reset" baseline^a New lesions added to tumor burden Confirmation required
Stable disease (SD)	<ul style="list-style-type: none"> Neither PR nor PD 	

^aIf an increase in tumor burden is observed at the first scheduled assessment, baseline is reset to the value observed at the first assessment.

Conclusiones

- Las terapias dirigidas a los inhibidores del punto de control inmunitario se asocian con patrones atípicos de respuesta tumoral.
- Por un lado, la pseudo-PD es rara y en la mayoría de los casos, se trata de progresión, pero por otro lado, algunos pacientes pueden tener una respuesta atípica y aun así beneficiarse de la inmunoterapia (especialmente cuando tienen beneficio clínico).

Bibliografía

Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, Weber JS, Daud A, Hamid O, et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in Patients With Advanced Melanoma Treated With Pembrolizumab. J Clin Oncol. 2016.

Nishino M, Giobbie-Hurder A, Gargano M, Suda M, Ramaiya NH, Hodi FS. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res. 2013;19(14):3936-43.