



CORSO DI IMMUNOTERAPIA  
IN ONCOLOGIA  
"CARCINOMA DEL RENE  
E DELLA VESCICA"

NEGRAR (VR)  
28/29 Novembre 2017

Cancer Care Center  
"Sacro Cuore - Don Calabria"  
Centro Formazione - Aula 1



# I criteri di risposta immunocorrelati

Giuseppe Lo Russo

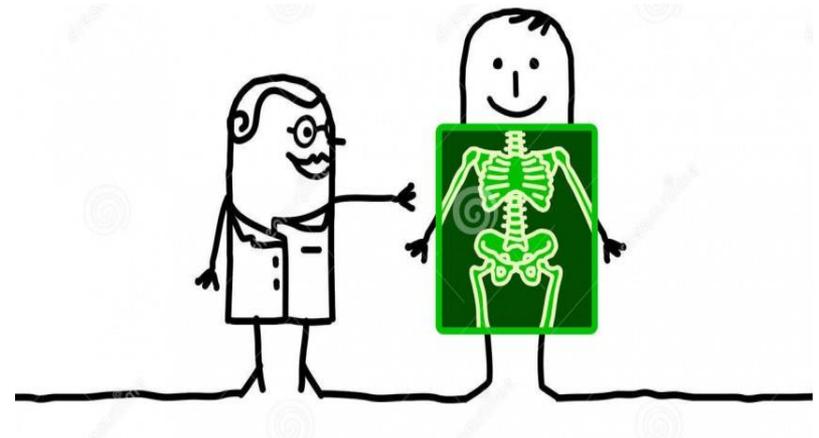
*Fondazione IRCCS  
Istituto Nazionale dei Tumori  
Milano*

# Criteria di risposta

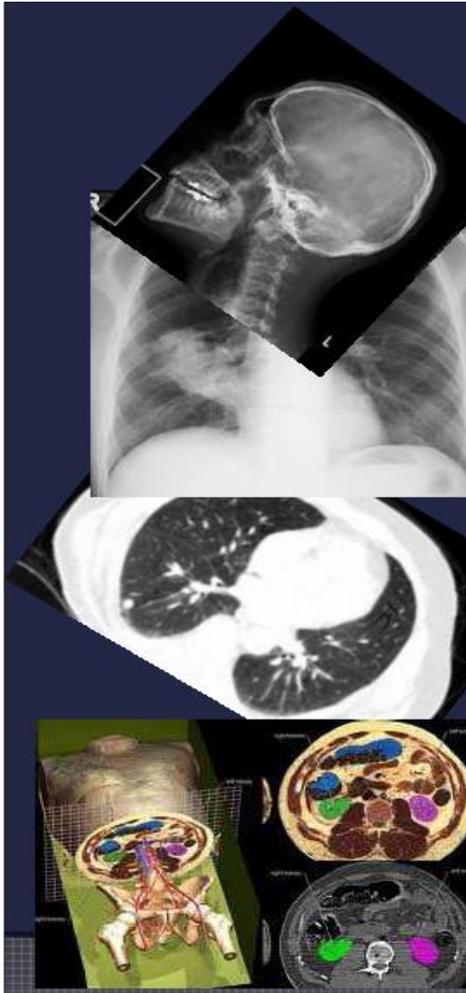
- Gruppo di regole atte ad identificare il comportamento di una neoplasia durante un trattamento
- Linguaggio comune standardizzato per la misurazione della risposta dei tumori al trattamento
- Mirano a garantire l'obiettività ed a ridurre la variabilità tra osservatori
- Indispensabili per comparare risultati di studi differenti

# Criteria radiologici di risposta

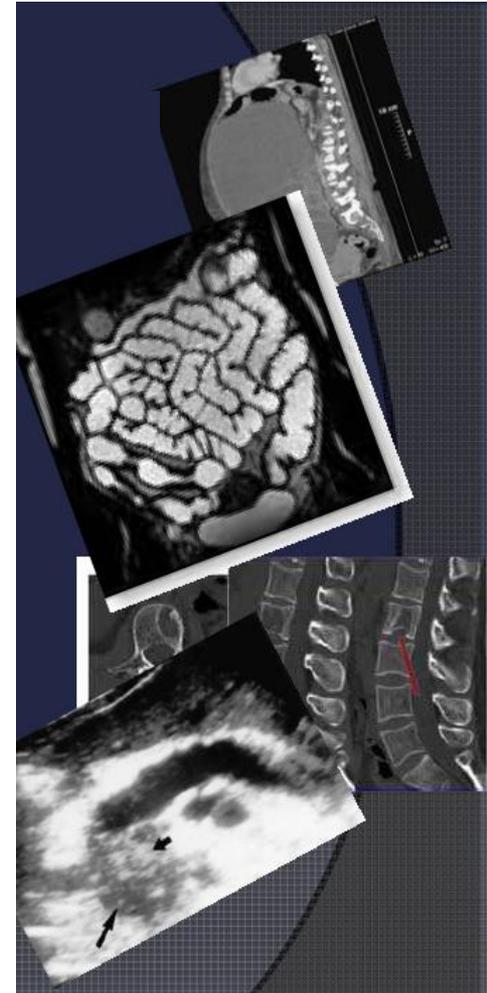
- Registrano le variazioni (principalmente dimensionali) di un tumore primario e delle sue lesioni secondarie al fine di valutare l'attività delle terapie antineoplastiche



# CRITERI RECIST



**R**esponse  
**E**valuation  
**C**riteria  
**I**n  
**S**olid  
**T**umor



**Karnofsky 1961**



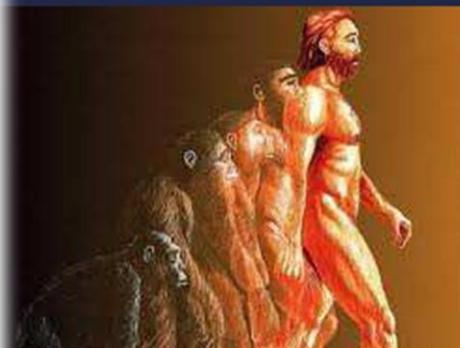
**Criteria WHO 1981**

**RECIST 1.0 2000**

**CHOI 2007**

**RECIST 1.1 2009**

**m-RECIST 2010**



THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR  
THE STUDY OF THE LIVER

## **Criteria di valutazione clinica secondo Karnofsky**

### **Categoria 0- Nessun effetto clinico sul decorso della malattia**

0-0: Progressione della malattia; nessun miglioramento soggettivo

0-A: Progressione della malattia; miglioramento soggettivo, senza regressione oggettiva

0-B: Regressione oggettiva senza miglioramento soggettivo

0-C: Miglioramento soggettivo e regressione oggettiva, nei parametri misurabili, di durata inferiore ad 1 mese; quindi progressione della malattia

### **Categoria I-Regressione oggettiva in tutti i parametri misurabili**

I-A: Miglioramento soggettivo e regressione oggettiva, in tutti i parametri misurabili, per 1 mese o più

I-B: Regressione oggettiva di tutte le lesioni palpabili e misurabili per 1 mese o più. La regressione deve essere di almeno il 50% del volume iniziale. Il paziente deve essere relativamente asintomatico ed in grado di esercitare senza sforzo la sua normale attività

I-C: Scomparsa completa dei sintomi, se presenti, e regressione di tutti i segni di malattia

# WHO → RECIST

Caratteristica	WHO	RECIST
Misurabilità delle lesioni pre-terapia	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Misurabilità <u>bidimensionale</u> (prodotto dei due DLM perpendicolari)</li><li>2. Non misurabile/valutabile (per es. linfangite neoplastica polmonare)</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Misurabile <u>unidimensionale</u> (solo DLM, dimensioni <math>\geq 20</math> mm con tecniche convenzionali o <math>\geq 10</math> mm con tecnica TC spirale)</li><li>2. Non misurabile: tutte le altre lesioni, comprese quelle piccole. Il termine valutabile non è raccomandato</li></ol>

## Caratteristica

## WHO

## RECIST

Risposta oggettiva

- ❖ Malattia misurabile (variazioni nella somma del prodotto dei due DLM, cioè dell'area del tumore, senza limitazioni di numero massimo di lesioni)
  - RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per  $\geq 4$  settimane
  - RP: Regressione  $\geq 50\%$  in tutte le lesioni misurabili per  $\geq 4$  settimane
  - PD: Aumento  $\geq 25\%$  in una o più lesioni o comparsa di nuove lesioni
  - NC: né RP, né PD
  
- ❖ Malattia non misurabile
  - RC: Scomparsa di ogni segno e sintomo di malattia per  $\geq 4$  settimane
  - RP: Regressione stimata  $\geq 50\%$  delle dimensioni del tumore per  $\geq 4$  settimane
  - PD: Aumento stimato  $\geq 25\%$  delle lesioni esistenti o comparsa di nuove lesioni
  - NC: né RP, né PD

- ❖ Lesioni target [variazioni nella somma del DLM, per un massimo di 5 per organo e fino a 10 in totale (più di un organo)]
  - RC: Scomparsa di tutte le lesioni target per  $\geq 4$  settimane
  - RP: Regressione  $\geq 30\%$  rispetto alla condizione base per  $\geq 4$  settimane
  - PD: Aumento  $\geq 20\%$  rispetto alla somma più piccola del DLM osservata durante il trattamento o comparsa di nuove lesioni
  - NC: né RP, né PD
  
- ❖ Lesioni non target
  - RC: Scomparsa di tutte le lesioni target e normalizzazione dei marcatori tumorali
  - PD: Progressione inequivocabile delle lesioni non target esistenti e/o comparsa di nuove lesioni
  - Non-PD: Persistenza di un ao più lesioni non target e/o marcatori tumorali al di sopra della norma

# RECIST 1.0 → RECIST 1.1

	RECIST 1.0	RECIST 1.1
Measuring tumor burden	10 targets 5 per organ	<u>5 targets</u> <u>(2 per organ, <math>\geq 10</math> mm)</u>
Lymph node	Measure long axis as for other lesion. Silent on normal size	Measure <u>short axis</u> Define normal size (10 mm)
Progression Definition	20% increase in sum	20% increase and <u>at least 5 mm absolute increase</u>
Non- measurable disease PD	Must be unequivocal	Expanded definition to convey impact on overall burden of disease
Confirmation	Required	Required when response primary endpoint but not PFS
New lesions	--	New section which includes comment on FDG PET interpretation

# Limitazioni dei criteri RECIST

- I criteri RECIST considerano solo le dimensioni dei tumori
- Le variazioni di dimensioni di un tumore non sempre corrispondono alla reale risposta alla terapia
- Necessità di criteri semplici, facilmente riproducibili, di rapida elaborazione che tengano in considerazione anche delle caratteristiche fisiologiche e funzionali del tessuto neoplastico per poter valutare in maniera standardizzata la risposta alla terapia oncologica

# RECIST → CHOI

	RECIST	Choi criteria
CR	Disappearance of all lesions No new lesions	Disappearance of all lesions No new lesions
PR	Decrease in tumor size $\geq 30\%$  No new lesion No PD of non-target lesions	<u>Decrease in tumor size <math>\geq 10\%</math> or decrease in tumor density <math>\geq 15\%</math> on CT</u> No new lesions No PD of non-measurable lesions
SD	Does not meet criteria for CR, PR or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression	Does not meet criteria for CR, PR, or PD No symptomatic deterioration attributed to tumor progression
PD	Increase in tumor size $\geq 20\%$  New lesions	Increase in tumor size $\geq 10\%$ and does not meet PR criteria by tumor density New lesions

# mRECIST

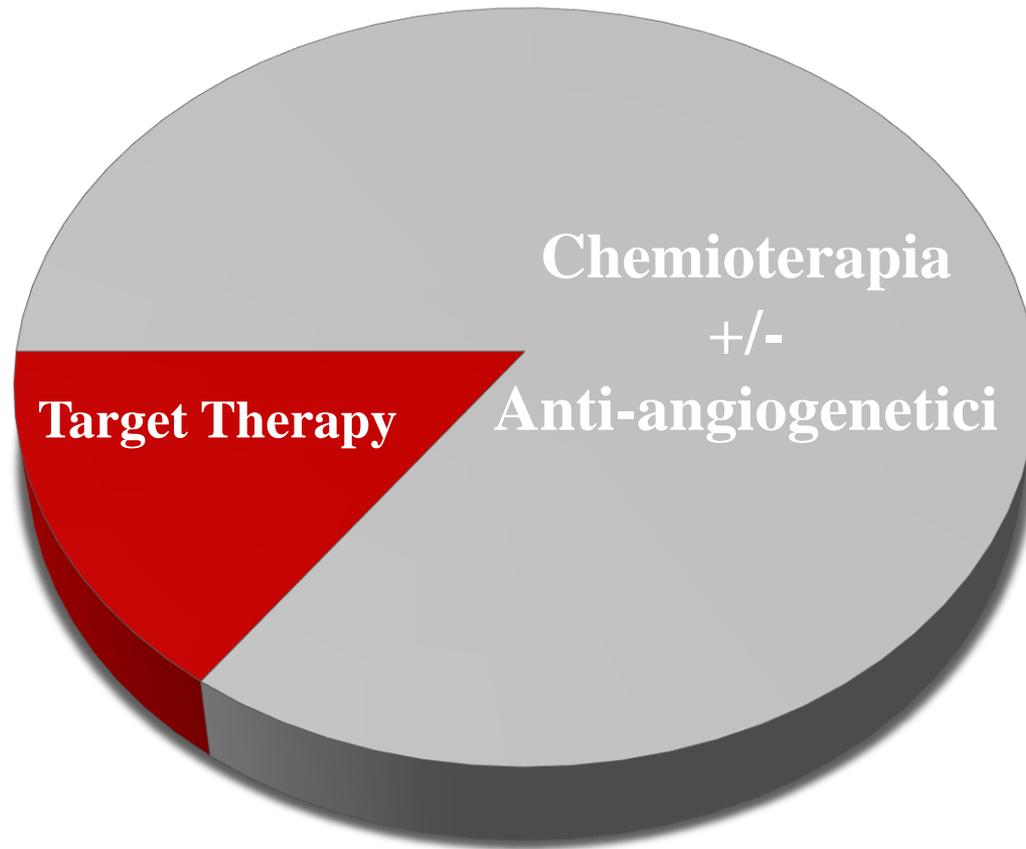
**Table 2 Assessment of Target Lesion Response: Conventional RECIST and mRECIST Assessment for HCC Following the AASLD-JNCI Guideline**

RECIST	mRECIST for HCC
CR = Disappearance of all target lesions	CR = Disappearance of any <u>intratumoral arterial enhancement</u> in all target lesions
PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions	PR = At least a 30% decrease in the sum of diameters of viable <u>(enhancement in the arterial phase)</u> target lesions, taking as reference the baseline sum of the diameters of target lesions
SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease	SD = Any cases that do not qualify for either partial response or progressive disease
PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of target lesions recorded since treatment started	PD = An increase of at least 20% in the sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions, taking as reference the smallest sum of the diameters of viable (enhancing) target lesions recorded since treatment started

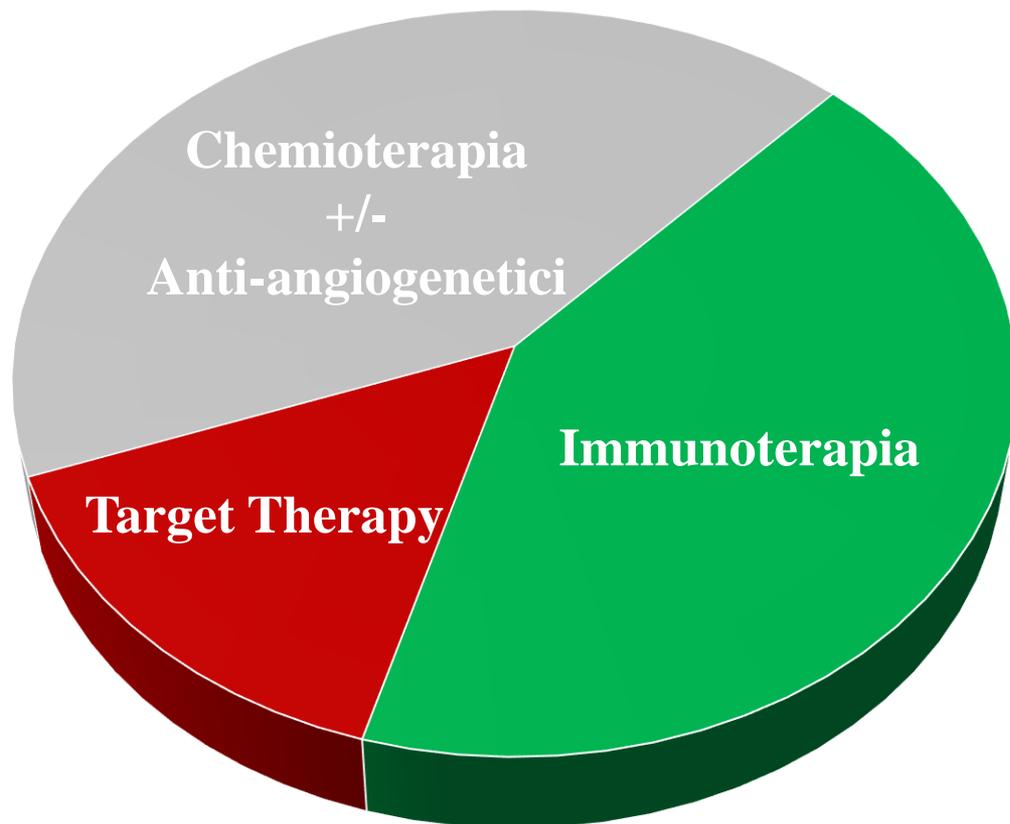
AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; HCC, hepatocellular carcinoma; mRECIST, modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

Cosa cambia con l'avvento  
dell'immunoterapia?

# Pratica clinica fino a pochi anni fa



# La rivoluzione di oggi

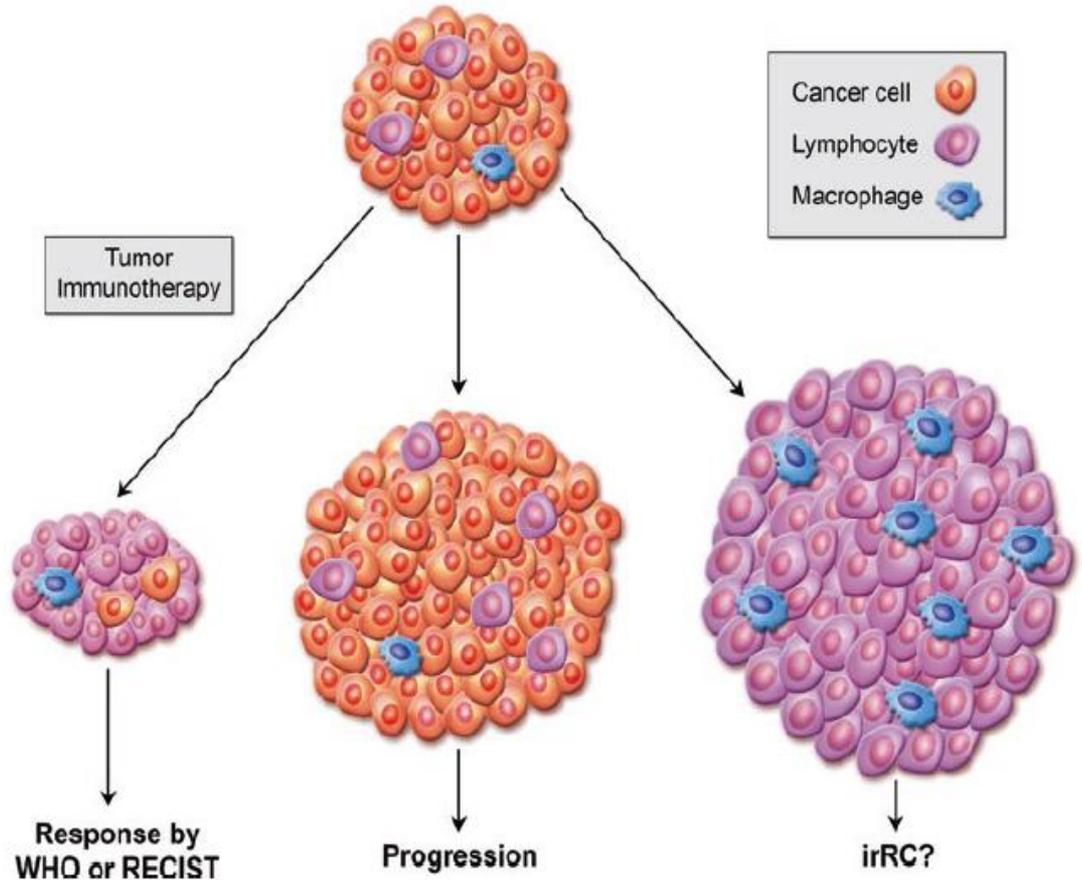


# Immunoterapia e risposta al trattamento

- Il tempo di risposta può essere più lungo con l'immunoterapia
- Ci può essere una risposta dopo una iniziale pseudoprogressione
- La sospensione del trattamento in caso di progressione può essere inappropriata se questa non viene riconfermata a distanza (minimo un mese)
- Una progressione clinicamente non significativa, anche in presenza di nuove lesioni, specie se c'è risposta su altre lesioni, non va considerata
- Le lunghe stabilità di malattia sono un segno di efficacia del trattamento

Tre possibili spiegazioni del  
fenomeno  
“Pseudo-progressione”

1. Richiamo dei linfociti T citotossici all'interno del tumore dopo trattamenti immunoterapici. La massiva infiltrazione del tumore da linfociti T è dimostrata da varie osservazioni



2. Aumento del milieu infiammatorio tumorale, che può essere indotto dai linfociti T attivati contro le cellule tumorali, che a loro volta possono indurre un allargamento transitorio della massa tumorale con conseguente pseudo-progressione

## Ipilimumab: An Example of Response



**3. Progressione transitoria: Tumori in rapida crescita, che possono aumentare la loro massa fino ad una chiara progressione durante l'intervallo tra l'inizio del trattamento ed il suo effetto biologico**

Tumeh PC et al. Nature 2014

Pre-treatment



During treatment (3 weeks)



Post-treatment (1 year)



## ***Cancer Therapy: Clinical***

---

# **Guidelines for the Evaluation of Immune Therapy Activity in Solid Tumors: Immune-Related Response Criteria**

Jedd D. Wolchok,<sup>1</sup> Axel Hoos,<sup>2</sup> Steven O'Day,<sup>3</sup> Jeffrey S. Weber,<sup>4</sup> Omid Hamid,<sup>3</sup> Celeste Lebbé,<sup>5</sup> Michele Maio,<sup>6</sup> Michael Binder,<sup>7</sup> Oliver Bohnsack,<sup>8</sup> Geoffrey Nichol,<sup>9</sup> Rachel Humphrey,<sup>2</sup> and F. Stephen Hodi<sup>10</sup>

- I nuovi criteri di risposta (irRC) sono elaborati partendo da dati provenienti da pazienti affetti da melanoma trattati con ipilimumab

# Quattro patterns di attività clinica evidenziati

1. Shrinkage delle lesioni iniziali senza comparsa di nuove lesioni
2. Risposta ottenuta dopo un aumento del carico iniziale di malattia (total tumor burden)
3. Risposta in presenza di nuove lesioni
4. Lunga stabilità di malattia

➤ Con tutti e 4 i patterns i pazienti avevano una sopravvivenza globale favorevole

# Principi base irRC

- Si basano sui criteri WHO
- Minore importanza delle lesioni target, maggiore considerazione del carico totale di malattia “Total Tumor Burden” (TTB)
- Ogni risposta, diversa dalla stabilità di malattia richiede di essere confermata con un altro accertamento radiologico ad almeno 1 mese di distanza
- Le nuove lesioni non necessariamente rappresentano una progressione. Queste vanno incluse nel calcolo del TTB ed il loro significato è subordinato alla successiva conferma radiologica

Summary of immune-related response criteria (irRC)	
Method of assessment of lesion	The <u>largest bidimensional diameters</u> are used to evaluate each lesion
Total tumor burden evaluation	The total tumor burden is the sum of <u>products of diameters (SPD) of target lesions and new lesions</u>
New target lesions	If the new lesions fulfill the criteria of target lesion assessment, the <u>two diameters are determined and the product of these diameters is incorporated into the SPD</u> and contributes to the evaluation of total tumor burden
New nontarget lesions	If the new lesions fail to fulfill the criteria of target lesions, they do not contribute to total tumor burden
	However, complete remission of such lesions is essential for establishing a complete response
Imaging modalities	Almost all current imaging modalities could be used to assess tumors in a longitudinal manner. This includes CT, MRI, and PET-CT
Target lesions criteria	<u>Target lesions should measure at least 5 × 5 mm. A maximum of five cutaneous lesions and ten visceral lesions</u> could be selected. No more than <u>five lesions</u> could be selected <u>per organ</u>

Time-point response assessment	The growth kinetics of target and new lesions are determined. Percentage change of tumor growth is then calculated referencing baseline assessment as well as the smallest reported tumor burden (nadir)
Types of overall response	Complete response (irCR), partial response (irPR), stable disease (irSD), and progressive disease (irPD)
Complete response (irCR)	irRC requires for complete response the total (100%) remission of all target, nontarget, and new lesions for two consecutive evaluations at least 4 weeks apart
Partial response (irPR)	irRC requires for partial response <u>a decrease of at least 50% of the tumor burden compared to the baseline. This percentage change must be confirmed</u> by a consecutive scan after no less than 4 weeks
Progressive disease (irPD)	irRC requires a total <u>increase of tumor burden of at least 25% from the smallest reported tumor burden (nadir)</u> . However, irRC advice against evaluation of progressive disease after just one cycle of immunotherapy as immune response requires more duration to establish a true and measurable antitumor effect. Also, immune response might mimic tumor flare and exaggerate the target lesion diameters, thus enhancing the percentage increase
Stable disease (irSD)	If percentage change shows an increase less than 25% from smallest recorded tumor burden (nadir) or a decrease less than 50% from baseline, patient status is recorded as stable disease and patient is usually followed for several cycles

Criterion	WHO	RECIST 1.1	irRC
Method of measurement	SPD	<u>Longest diameter</u> (except in lymph nodes)	<u>SPD</u>
Measurable lesions	Should be measurable in two dimensions, <u>no minimum lesion size</u>	Minimum size = <u>10 mm</u> at CT	Minimum size of the lesion is <u>5 mm × 5 mm</u>
Number of lesions measured	No assessment	<u>Five lesions</u> ( $\leq 2$ in any one organ)	<u>Ten lesions</u> ( $\leq 5$ in any organ)
Progressive disease	<u><math>\geq 25\%</math></u> increase in SPD	<u><math>&gt;20\%</math></u> increase in SLD; <u><math>\geq 5</math>-mm increase in size;</u> <u>new lesions;</u> detailed description of unequivocal progression	At least <u><math>25\%</math></u> <u>increase in tumor burden</u> compared with nadir (at any single time point) in <u>two consecutive observations</u> <u>at least 4 weeks apart</u>
Lymph nodes	Unspecified	<u>Short axis: target lesions</u> $\geq 15$ mm, nontarget lesions = 10–15 mm, nonpathologic lesions $< 10$ mm	Unspecified
New lesions	No assessment	Provides guidance as to when a lesion is considered new (i.e., representative of progressive disease)	Does not constitute progressive disease in itself, but is rather added to the SPD and contributes to progression
Guidance for imaging studies	No assessment	CT, MRI, FDG PET	CT, MRI, chest radiography, FDG PET

# Limitazioni irRC

- Gli irRC sono basati su dati estrapolati fondamentalmente dal melanoma, dubbia applicabilità per gli altri tumori
- Non viene specificato come misurare le lesioni linfonodali
- La misurazione bidimensionale delle lesioni ed il numero elevato consentito, limita la riproducibilità ed aumenta il tempo speso dall'operatore rispetto alla misurazione unidimensionale dei criteri RECIST 1.1

# Una possibile soluzione adattare gli irRC ai criteri RECIST 1.1

## Nascita degli irRECIST

Wolchok JD, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. Clin Cancer Res. 2009;15:7412–20.

Nishino M et al. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: Immune-Related Response Criteria using unidimensional measurements. Clin Cancer Res. 2013;19:3936–43.

Bohnsack O et al. Adaptation of the immune-related response criteria: irRECIST. Ann Oncol 2014;25 (suppl 4):iv361–iv372.

Hodi FS et al. Evaluation of Immune-Related Response Criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. J Clin Oncol 2016;34:1510–7.

Chiou VL et al. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. J Clin Oncol 2015;33:3541–3543

---

Summary of immune-related RECIST1.1 (irRECIST)

---

Method of assessment of lesion	The single longest diameter is measured except for nodal lesion where shortest diameter is considered for assessment
Total tumor burden evaluation	<u>Sum of single longest diameters of all target lesions</u> is measured and sum of <u>shortest diameters of nodal lesions</u>
New target lesions	<u>If the new lesions fulfill the criteria of target lesion assessment, the single longest diameter is determined and incorporated into total tumor burden</u>
New non-target lesions	If the new lesions fail to fulfill the criteria of target lesions, they do not contribute to total tumor burden  However, complete remission of such lesions is essential for establishing a complete response
Imaging modalities	Almost all current imaging modalities could be used to assess tumors in a longitudinal manner. This includes CT, MRI, and PET-CT
Target lesions criteria	<u>Target lesions should measure at least 10 × 10 mm, and nodal lesions must measure at least 15 mm in shortest diameter. A maximum of five target lesions could be selected. No more than two lesions could be selected per organ</u>

---

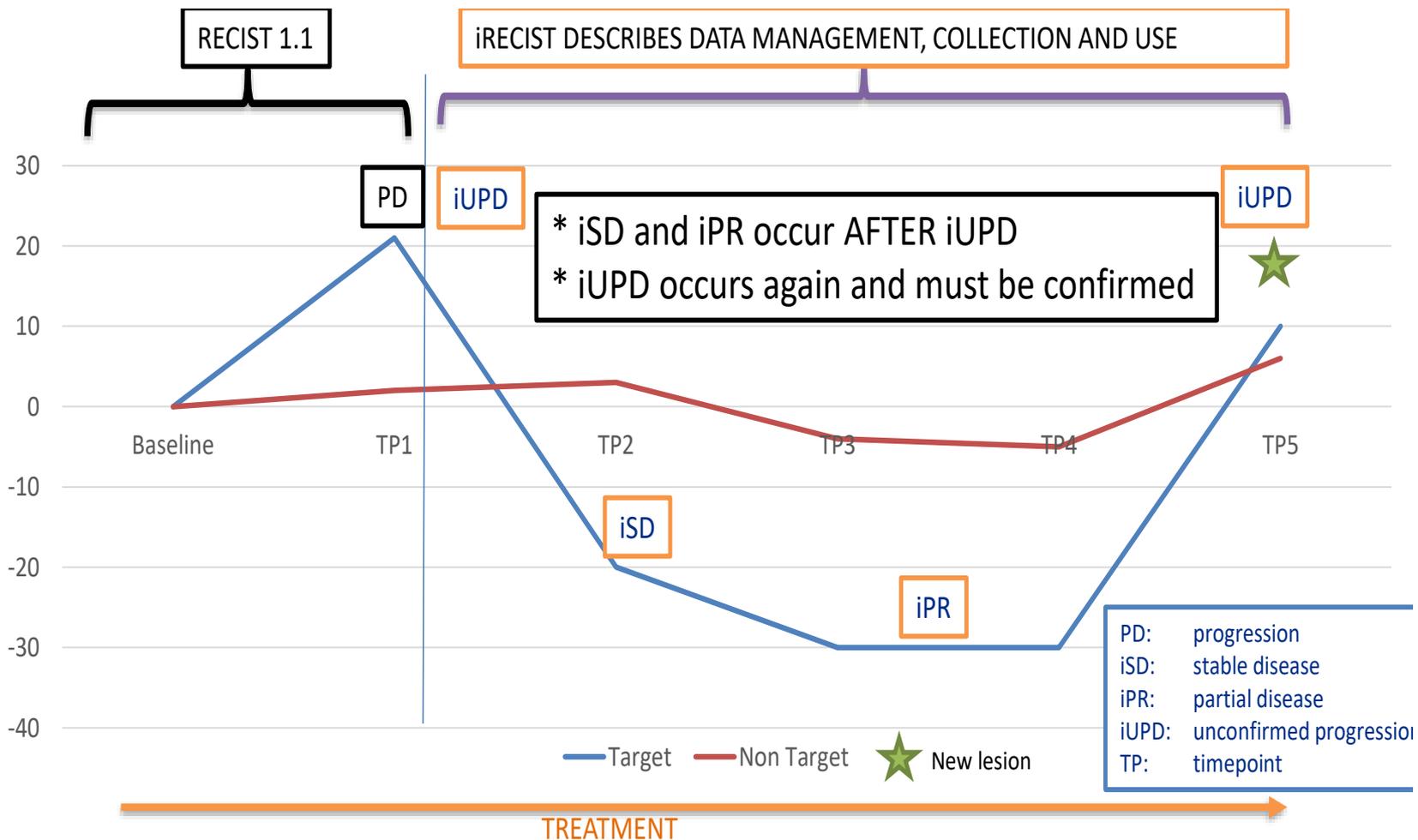
	RECIST	irRECIST	irRC
<b>Lesion assessment characteristics</b>	Unidimensional	Unidimensional	Bidimensional
<b>What is measured for each lesion?</b>	Longest diameter (cm)	Longest diameter (cm)	Longest diameter x longest perpendicular diameter (cm <sup>2</sup> )
<b>Lesion “measurable” if its size is ...</b>	≥10mm	≥10mm	≥5x5mm
 <b>If measurable, the new lesion...</b>	Represents PD	Is incorporated in tumor burden	Is incorporated in tumor burden
<b>What is reported?</b>	Sum of longest diameters (target + new lesions)	Sum of longest diameters (target + new lesions)	Sum of all bidimensional measurements
<b>Response assessment</b>	CR = disappearance of all lesions PR ≥30% decrease from baseline tumor burden PD ≥20% increase in nadir of tumor burden (minimum 5 mm)	CR = disappearance of all lesions PR ≥30% decrease from baseline tumor burden PD ≥20% increase in nadir of tumor burden (minimum 5 mm)	CR = disappearance of all lesions PR ≥50% decrease from baseline tumor burden PD ≥25% increase in the nadir of tumor burden
 <b>Confirmation of response</b>	4 weeks after first assessment if response is primary endpoint	4 weeks after first assessment (up to 12 weeks to confirm PD, to account for potential flare)	4 weeks after first assessment

# Limitazioni irRECIST

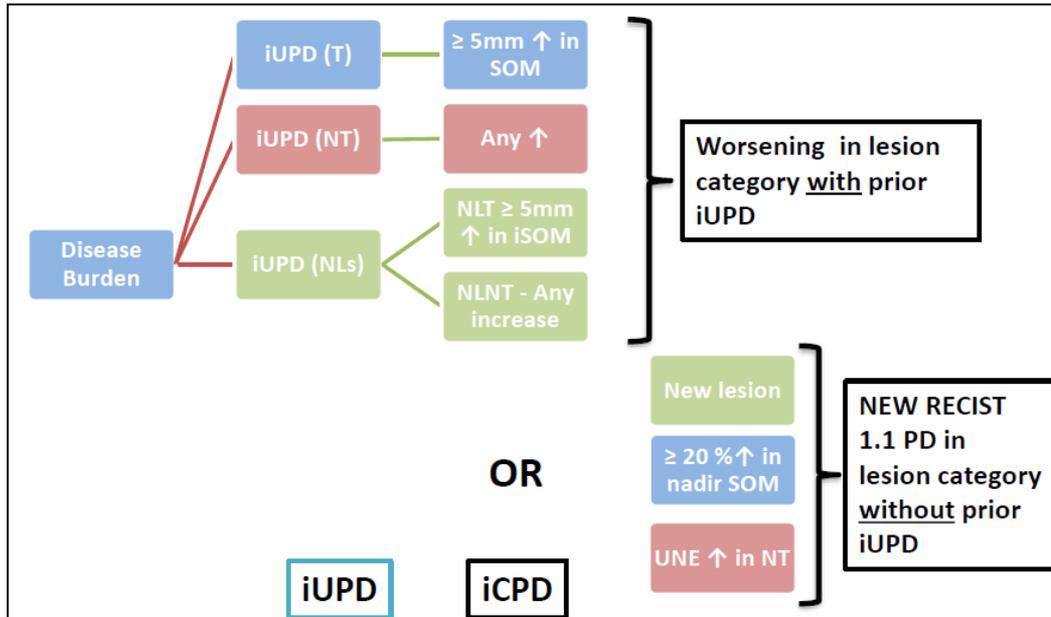
- Sono stati sviluppati basandosi solo su dati provenienti da pazienti trattati con anti CTLA-4 ed anti PD-1/PDL-1, dubbia applicabilità per i nuovi trattamenti immunoterapici (IDO inhibitors , agonist mAbs targeting CD137) e le associazioni chemioterapia-immunoterapia
- Dubbia riproducibilità, accuratezza, applicabilità su tutte le neoplasie
- Necessita di ulteriori studi, non sono standard per FDA e EMA
- La maggioranza dei trials clinici continua ad usare i RECIST1.1 anche per l'immunoterapia, in alcuni casi vengono usate varianti diverse degli irRECIST (iRECIST) e spesso la valutazione della risposta immunocorrelata è un endpoint secondario

# Suggerimenti pratici

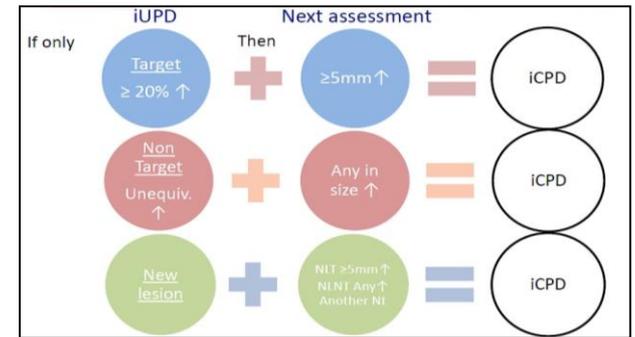
- Importanza di un'attenta valutazione clinica del paziente in progressione alla prima TC
- La TC di conferma va sempre fatta dopo almeno 4 settimane
- Se dopo una iniziale PD sopravviene una PR od SD, anche la seconda PD necessita di conferma radiologica (Stesse regole)
- La PD è confermata sia se le precedenti lesioni in PD continuano ad aumentare di diametro ( $>5$  mm), sia se le lesioni precedentemente in SD vanno in PD RECIST, sia se compaiono nuove lesioni o c'è una inequivocabile PD sulle lesioni non target



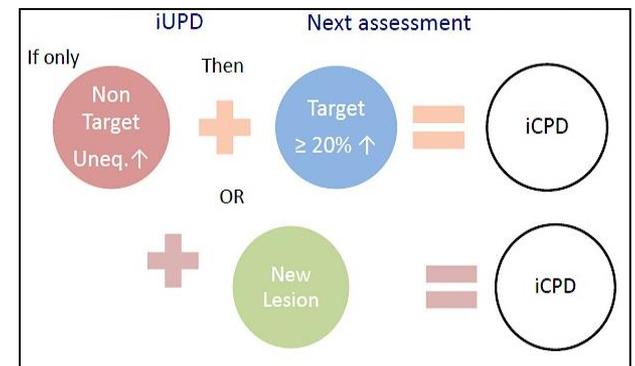
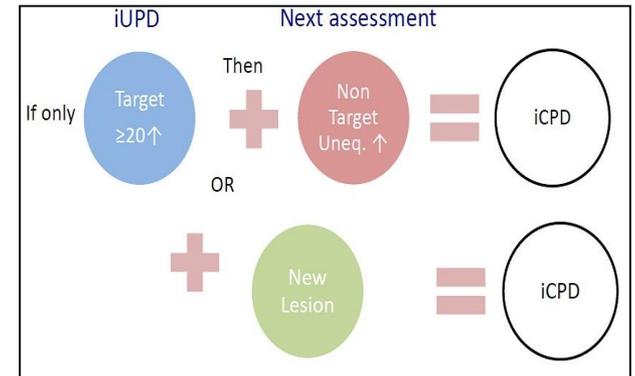
## Confirming progression (iCPD)

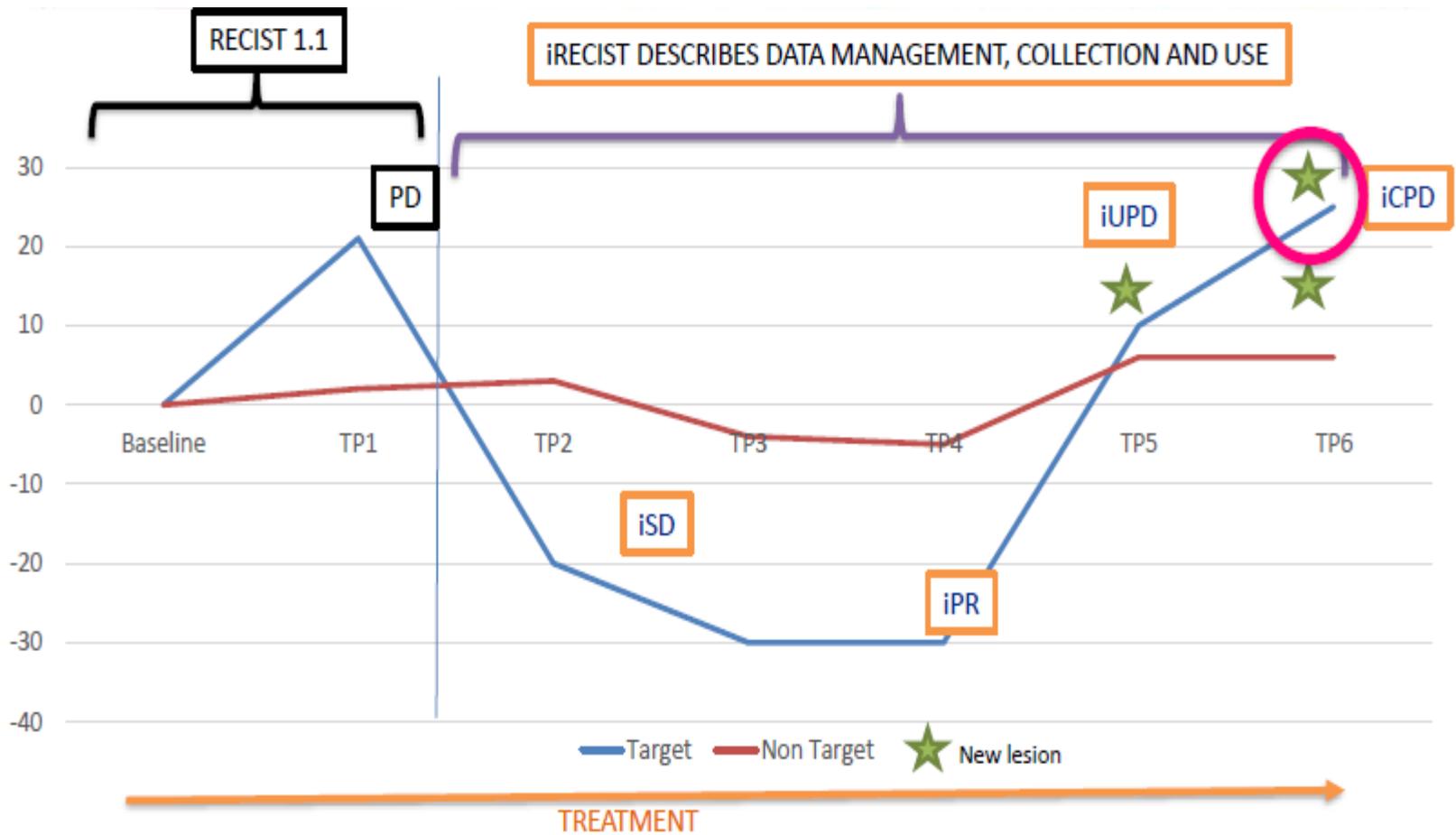


## Worsening in lesion category with prior iUPD



## New RECIST PD in another lesion category





# Pseudoprogressione o vera progressione?

Se è vera progressione, la prosecuzione dell'immunoterapia ritarderà di parecchie settimane o renderà impossibile l'avvio di una terapia di salvataggio potenzialmente efficace

Non ci sono chiare linee-guida che ci aiutino a decidere quando fermarci con l'immunoterapia



# Iperprogressione ed Hyperprogressors

- Dati recenti sembrano dimostrare l'esistenza di un sottogruppo di pazienti in cui l'uso dell'immunoterapia sarebbe detrimentalmente
- In genere questi pazienti hanno un Time-to-Treatment Failure (TTF) < 2 mesi, un aumento >50% del carico di malattia rispetto alla TC pre-immunoterapia con un aumento  $\geq 2$  volte del ritmo di progressione "Tumor Growth Kinetics ratio" (TGK ratio)
- L'iperprogressione non è correlata né col carico iniziale di malattia, né con le dimensioni del tumore, né con la presenza o meno di metastasi a distanza
- Non è associata a pseudo-progressione
- Possibile associazione con età e presenza di mutazioni EGFR o amplificazioni MDM2/MDM4
- Riguarda una percentuale di pazienti che va dal 9 al 29%
- Correla negativamente con PFS ed OS

# Conclusioni

- Necessità di validare l'uso dei criteri di risposta immunocorrelati attraverso il loro impiego all'interno dei trial clinici (tutte le neoplasie, nuove immunoterapie, associazioni immunoterapia/ chemioterapia)
- Il trattamento oltre progressione deve essere considerato solo se il paziente è clinicamente stabile (ECOG PS), se non si registra aumento dei sintomi correlati alla malattia e non c'è necessità di aumentare le terapie accessorie per il controllo dei sintomi stessi (RT, Analgesici, terapia di supporto)
- Utile re-biopsia a progressione al fine di cercare di comprendere meglio i meccanismi biologici alla base della pseudo-progressione e dell'iper-progressione

**GRAZIE**