

Universidad CEU San Pablo

**CEINDO - CEU Escuela Internacional
de Doctorado**

Programa de Medicina Traslacional



**COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS
RADIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD
HIPERPROGRESIVA A LA INMUNOTERAPIA**

Tesis Doctoral

Presentada por Ana Luiza Gomes de Morais Wiermann

Dirigida por: Dr. Emiliano Calvo Aller

MADRID-2020

Resumen

La enfermedad hiperprogresiva (HPD) es una preocupante aceleración paradójica del crecimiento del tumor inducida por las inmunoterapias. La falta de criterios radiológicos estándar hace que su estudio sea particularmente difícil. Revisamos la literatura y comparamos los principales criterios para la HPD propuestos por Ferté, Le Tourneau, Garralda y Caramella para abordar este relevante fenómeno de la Inmuno Oncología. De los 182 pacientes consecutivos con cáncer avanzado tratados con inmunoterapia en ensayos clínicos de fase temprana, 71 con enfermedad progresiva en la primera evaluación fueron elegibles. Se estudiaron los pacientes de HPD en relación con la dinámica de crecimiento del tumor y el impacto clínico. Se produjo HPD en 17 (23,9%), 17 (23,9%), 23 (32,4%) y 6 (8,4%) pacientes, según la definición de Ferté, Le Tourneau, Garralda y Caramella, respectivamente. La asociación más fuerte se encontró entre los criterios de Ferté y Le Tourneau ($Kappa = 0,61$), y el índice de similitud de Jaccard varió entre el 55% (Ferté y Le Tourneau) y el 21% (Le Tourneau y Caramella). Los criterios de Ferté y Le Tourneau mostraron diferencias estadísticamente significativas entre las tasas de crecimiento del tumor antes y después de la evaluación basal en pacientes con HPD, que no pudieron ser confirmadas con los criterios de Caramella y Garralda. Se observaron diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión entre los no hiperprogresores y los hiperprogresores, al largo de todos los criterios. La proporción de pacientes que no pudieron recibir líneas de tratamiento adicionales fue mayor en el grupo con HPD. El HPD es una aceleración de la cinética de crecimiento del tumor relacionada con la inmunoterapia, con un consiguiente impacto clínico negativo. Para identificar el HPD se requieren tomografías computarizadas previas a la línea de base y evaluaciones de la tasa de crecimiento del tumor. Nuestro análisis favorece el uso del método de Le Tourneau, ya que captura adecuadamente el fenómeno del HPD y es más conveniente de usar.

Abstract

Hyperprogressive disease (HPD) is a concerning paradoxical acceleration of cancer growth induced by immune drugs. The lack of standard radiological criteria makes its study challenging. We reviewed the literature and compared the main criteria for HPD proposed by Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella to address this relevant unmet need in Immune Oncology. Among 182 consecutive patients with advanced cancer treated with immunotherapy in early-phase clinical trials, 71 with progressive disease at the first evaluation were eligible. HPD patients were studied regarding tumor growth dynamics and clinical impact. HPD occurred in 17 (23.9%), 17 (23.9%), 23 (32.4%) and 6 (8.4%) patients, as defined by Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella, respectively. The strongest association was found between the Ferté and Le Tourneau criteria (Kappa = 0.61), and the Jaccard similarity index varied from 55% (Ferté and Le Tourneau) to 21% (Le Tourneau and Caramella). The Ferté and Le Tourneau criteria showed statistically significant differences between pre-baseline and post-baseline tumor growth rate in patients with HPD, which could not be confirmed with the Caramella and Garralda criteria. Significant differences in progression-free survival were observed between non-hyperprogressors and hyperprogressors, with all criteria. The proportion of patients that could not receive additional lines of therapy was higher in the HPD group. HPD is an immunotherapy-related acceleration of tumor growth kinetics, with a consequent negative clinical impact. Pre-baseline CT scans and tumor growth rate evaluations are required to identify HPD. Our analysis favors the use of the Le Tourneau method, as it captures adequately the HPD phenomenon and is more convenient to use.

AGRADECIMIENTOS:

Mis agradecimientos a todos los que han hecho posible este trabajo, especialmente a:

Dr. Emiliano Calvo, por infundirme motivación y compartir sus conocimientos de manera generosa.

Dra. María de Miguel, por su paciencia, ilusión y confianza en mi trabajo.

Prof. Dr. Cárdenas, por su gran disponibilidad en aclararme tantas dudas, a todos momentos.

Dra. Verónica de Miguel, por sus importantes contribuciones a la investigación.

A la Universidad San Pablo CEU, a todos los miembros del programa de doctorado en medicina traslacional de la escuela de doctorado CEINDO y a los profesores y organizadores de todas las jornadas y formaciones al largo de estos años.

A la Unidad de Ensayos Clínicos de Fase Temprana START Madrid-CIOCC, y al Hospital HM Sanchinarro.

A todos los pacientes que han depositado en mi confianza para afrontar sus enfermedades al largo de todos estos años a los que me he dedicado a la oncología.

A José Carlos Vicente Diaz, por todas las ideas y correcciones que ha hecho, siempre con paciencia y amor.

A mi hermana, Luciana Gomes y especialmente a mis hijas, Sofia y Alice, mi gran equipo y mis verdaderos tesoros.

Muchas gracias a todos.

Índice:

Resumen	2
Abstract.....	3
AGRADECIMIENTOS	4
ABREVIATURAS:.....	8
1. Introducción	12
1.1. Historia de la Inmunoterapia contra el cáncer	14
1.2. Mecanismos de acción de la inmunoterapia.....	19
1.3. Criterios de valoración de respuesta en la inmunoterapia.....	24
1.3.1. Criterios de respuesta inmunitaria (irRC)	27
1.3.2. RECIST relacionado con la inmunidad (irRECIST)	28
1.3.3. Inmune RECIST (iRECIST)	28
1.3.4. ImRECIST	29
1.3.5. Criterios de PET/CT para la predicción temprana de respuesta a la inmunoterapia (PERCIST).....	32
1.3.6. Criterios de respuesta PET para inmunoterapia (PERCIMT).....	33
1.4. Hiperprogresión como respuesta singular a la inmunoterapia.....	34
1.5. Criterios radiológicos de diagnóstico de la hiperprogresión	36
2. Materiales y Métodos	39
2.1. Objetivos.....	39
2.1.1. Objetivo Principal.....	39
2.1.2. Objetivos Secundarios.....	39
2.2. Selección de Pacientes	40
2.3. Variables.....	42
2.3.1. Variables demográficas.....	42
2.3.2. Scores	43
2.3.3. Variables laboratoriales	44
2.3.4. Variables relacionadas al tratamiento experimental	45
2.3.5. Variables genómicas.....	47
2.4. Criterios de diagnóstico de hiperprogresión utilizados.....	50

2.4.1.	Definición de HPD basada en los criterios de Ferté	51
2.4.2.	Definición de HPD basada en los criterios de Garralda.....	52
2.4.3.	Definición de HPD basada en los criterios de Le Tourneau.....	52
2.4.4.	Definición de HPD basada en los criterios de Caramella	53
2.5.	Análisis estadístico.....	53
3.	Resultados	56
3.1.	Características de los pacientes	56
3.2.	Evaluación del HPD y concordancia entre los criterios.....	60
3.3.	Aceleración de la Tumor Growth Rate (TGR).....	62
3.4.	Criterios de HPD e impacto clínico.....	63
4.	Discusión	67
5.	Conclusiones	71
6.	Anexos	73
7.	Bibliografía	90

ABREVIATURAS:

ALK: Anaplastic lymphoma kinase fusión gen, gene ALK

APC: Antigen presenter cell, célula presentadora de antígeno

BRAF: gen que codifica la proteína B-RAF

CB: Clinical Benefit, Beneficio Clínico

cig: cigarrillos

CR: Complete Remission, Remisión Completa

CTLA-4: Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4, también conocido como CD152, Receptor de proteínas que funciona como un punto de control inmunológico y regula las respuestas inmunológicas.

D0: Initial tumor volume, Volumen inicial del tumor

dNLR: Derived Neutrophils/Lymphocytes Rate, Tasa derivada de la razón entre neutrófilos y linfocitos

Dt: Tumor volume at the time t, Volumen tumoral al tiempo t.

ECOG: Escala de Performance Estatus del Eastern Cooperative Oncology Group

EGFR: Epidermic Growth Factor Receptor

exp: Exponencial

FGFR1: Fibroblast growth factor receptor 1 gene, el gen del receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 1.

HER-2: Human epidermal growth factor receptor 2, el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano.

HPD: Hyperprogressive Disease, Hiperprogresión

ICI: Immune Control Inhibithors, Inhibidores de Punto de Control Inmune

iCPD: Immune Confirmed Progressive Disease, Enfermedad progresiva inmune confirmada

iCR: Immune Complete Response, Respuesta Completa Inmune

IO: Immunotherapy, Inmunoterapia

iPD: Immune Progressive Disease, Enfermedad en Progresión Inmune

iPR: Partial Response Immune, Respuesta Parcial Inmune

irAE: Immunotherapy adverse effects efectos adversos específicos de la inmunoterapia

iRECIST: RECIST inmunológico

irND: No disease, categoría específica para pacientes sin enfermedad medible al inicio del tratamiento del criterio irRECIST de evaluación de respuesta

irPD: Progressive disease dentro del criterio irRECIST de evaluación de respuesta

irRECIST: Criterio RECIST relacionado con la inmunidad

irRC: Criterios de respuesta relacionados con la inmunidad

iUPD: Immune Unconfirmed Progressive Disease, Progresion no confirmada inmune

KRAS: Kirsten Rat Sarcoma virus gene, gene KRAS

LAG-3: Lymphocyte activation gene-3, Gene 3 de activación de linfocitos

LDH: Lactate Deshidrogenase, Lactato Desidrogenasa

LIPi: Lung Immune Prognostic Index

SUL: Standardized uptake value (SUV) corrected for lean body mass unit

MDM2: Mouse double minute 2 homolog gene, gen MDM2

MDM4: Mouse double minute 4 homolog gene, gen MDM4

MET: El gen del receptor MET, también conocido como receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGFR)

MHC: Major histocompatibility complex

NRAS: Neuroblastoma RAS viral oncogene, gene NRAS

PD: Progressive Disease, Enfermedad Progresiva

PD-1: Programmed cell death protein 1, Proteína de muerte celular programada 1

PD-L1: Programmed death-ligand 1, Ligando de la proteína de la muerte programada 1

PI3K: Phosphoinositide 3-kinase receptor gene, gen del receptor de la fosfoinositida 3-cinasa

PR: Partial Response, Respuesta Parcial

RECIST: Response evaluation criteria in solid tumors

RET: Rearranged during transfection gene, Gen "Reorganizado durante la transfección"

RGMb: Repulsive guidance molecule B (RGMb), también conocido como DRAGON (DRG11)

RMH: Royal Marsden Hospital

ROS1: Proto oncogene ROS1

SD: Stable Disease, Enfermedad Estable

SG: Supervivencia Global

SLP: Supervivencia Libre de Progresion

T o t: tiempo

TAC: Tomografía Axial Computadorizada

TCR: T-cell receptor. receptor de células T

TG: Tumor Growth, Crecimiento tumoral

TGK: Tumor Growth Kinetics, Cinética de Crecimiento Tumoral

TGR: Tumor Growth Rate, Tasa de Crecimiento Tumoral

TIM-3: T cell immunoglobulin-3, Inmunoglobulina 3 de células T

TIGIT: Inhibitory immunoreceptor expressed on T-lymphocytes, Inmunorreceptor inhibidor expresado en los linfocitos T

TMB: Tumor Burden Mutational, Carga Mutacional del Tumor

TP53: Tumor Protein 53 gene, Gene TP 53

μL: microlitros

Para facilitar su reconocimiento se utilizan las abreviaturas en inglés cuando sea esta la forma en que se emplean más habitualmente.

1. Introducción

La inmunoterapia está cambiando radicalmente el manejo de los pacientes con cáncer. A la vanguardia de esta nueva clase de agentes anticancerosos se encuentran los anticuerpos inhibidores del punto de control inmune anti-PD-1 y PDL-1, que restauran una respuesta antitumoral eficiente de las células T(1).

La vigilancia inmune juega un papel importante en el origen y la patogénesis del cáncer. En este sentido la dinámica entre el tumor y el sistema inmunitario es crucial.

En los últimos años, la identificación de moléculas clave en esta interacción ha llevado a un gran avance en la terapéutica del cáncer, con el desarrollo de nuevos medicamentos dirigidos al sistema inmune en lugar de a las células tumorales(2).

Así como los mecanismos de acción son distintos, los patrones de respuesta de la enfermedad, de estabilidad y también de progresión a la inmunoterapia pueden ser muy distintos de los observados con otras drogas, como quimioterapias y terapias dirigidas a dianas moleculares tumorales, dando como resultado el hallazgo de respuestas singulares.

De hecho, algunos pacientes experimentan una respuesta tumoral después de una progresión inicial, a lo que llamamos pseudoprogresión, y que ha llevado al desarrollo de criterios de respuesta específicos de las inmunoterapias, que permiten que el tratamiento pueda usarse más allá de una progresión evaluada de acuerdo con los criterios de respuesta en tumores sólidos tradicionales (RECIST) (3).

En el otro extremo, existe un subconjunto de pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmune que experimenta una tasa acelerada de crecimiento tumoral

(TGR) inducida por dicho tratamiento, que también caracteriza un tipo de respuesta singular a la inmunoterapia, y que se conoce actualmente como hiperprogresión o enfermedad hiperprogresiva (HPD), que puede tener gran impacto en el pronóstico de cada paciente que la experimenta.(4)

Aunque los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) sean más seguros, en general que la quimioterapia citotóxica, no se trata de fármacos exentos de efectos secundarios, los cuales se suelen manifestar en forma de toxicidad autoinmune derivado de la excesiva estimulación del sistema defensivo del paciente a través de estos medicamentos. Estos efectos adversos específicos de la inmunoterapia (irAE) suelen detectarse, a menudo, por los síntomas que producen al paciente o por las alteraciones analíticas que reflejan un mal funcionamiento orgánico.

Pero también, en algunas ocasiones, son las pruebas de imagen las que, incluso antes de la aparición de síntomas en el paciente, detectan dichas toxicidades, o, en otros casos, las confirman. Ese es el caso de la neumonitis por ICI o de, como contenido fundamental de esta tesis, la hiperprogresión a la inmunoterapia.

Dicho fenómeno verdaderamente preocupante de la HPD que en ocasiones surge con los ICIs, a pesar de haberse descrito inicialmente en el año 2016 a día de hoy todavía no se ha avanzado de manera significativa en las preguntas iniciales al respecto en cuanto al origen de la misma como efecto secundario de dichos medicamentos, o sobre la mejor manera de identificarla y evaluarla radiológicamente (5,6). Se trata de una necesidad no cubierta en Inmuno-Oncología, de gran potencial relevancia ya que se estima que dicho fenómeno ocurre en un pequeño porcentaje, pero real, de pacientes con estos tratamientos tan extendidos hoy en día, que se verían perjudicados y amenazados en sus expectativas vitales precisamente debido a la administración de dichos ICIs.

Por ello, nos proponemos en este trabajo de investigación clínica avanzar en la identificación de dicho fenómeno de HPD a la inmunoterapia a través de la comparación de los distintos criterios radiológicos de evaluación de la misma que han sido descritos

hasta la actualidad. Adicionalmente, y según los resultados de nuestro estudio, propondríamos unas pautas para el manejo adecuado de este fenómeno en nuestros pacientes oncológicos.

1.1. Historia de la Inmunoterapia contra el cáncer

Aunque la acreditación de la inmunoterapia como una de las ramas principales del tratamiento de los pacientes oncológicos es reciente, la modulación del sistema inmune del enfermo con cáncer como herramienta terapéutica se ha investigado durante muchos años con diferentes estrategias. De hecho, los últimos avances en el desarrollo de estas terapias no se hubieran producido sin un avance previo en el campo de la Inmunología, la comprensión de la interacción del sistema inmune con las células tumorales y su microambiente, además del innegable desarrollo en el entendimiento de los cambios genéticos del tumor.

Para comprender la antigüedad de las bases de este tipo de terapia, es importante explicar brevemente la historia de su desarrollo.

Desde el antiguo Egipto, hace unos 3.000 años, hasta principios del siglo XIX, se ha descrito la existencia de tumores que desaparecieron espontáneamente o después de una infección con fiebre alta concomitante(7,8)

La similitud entre cáncer e inflamación fue descrita por primera vez en los primeros siglos después de Cristo por el médico griego Galeno de Pérgamo, quien observó que el cáncer puede evolucionar a partir de lesiones inflamatorias (9).

Los primeros intentos científicos de modular el sistema inmunitario de los pacientes para curar el cáncer se pueden atribuir a dos médicos alemanes, Fehleisen (en 1868) y Busch, en 1882, quienes objetivaron de forma independiente una regresión tumoral significativa

después de una infección por erisipela. Ambos describieron sus observaciones e intentaron repetirlas más tarde, con poco éxito. Finalmente, Fehleisen pudo identificar adecuadamente la cepa bacteriana responsable de la erisipela y la retracción tumoral como *Streptococcus pyogenes* (10).

Posteriormente, en la última década del siglo XIX, William Bradley Coley logró avances significativos al intentar aprovechar el sistema inmunitario del paciente para tratar el cáncer de hueso(11), por lo que ahora es reconocido como padre de la inmunoterapia. En sus trabajos iniciales, observó de forma directa una serie de casos en los que algunos pacientes con cáncer presentaron espontáneamente una remisión tumoral después del desarrollo de erisipela (11). A partir de ahí, también investigó los registros y la literatura médica accesible en aquella época, incluidos trabajos de sus predecesores, y descubrió hasta 47 informes de casos de pacientes con tumores potencialmente incurables que presentaron remisión de su enfermedad después de una infección bacteriana aguda concomitante (11).

La regresión espontánea de un tumor es extremadamente rara, ocurre en cerca de 1 de 60.000 a 100.000 pacientes con cáncer en todo el mundo. Sin embargo, se trata de un fenómeno ampliamente reconocido, con informes de casos publicados regularmente en todo el mundo en revistas médicas contemporáneas (12).

A partir de 1891, Coley llevó la investigación de la regresión espontánea un paso más allá. Comenzó a inyectar diferentes mezclas de *Streptococcus pyogenes* y *Serratia marcescens* vivas e inactivadas en los tumores de los pacientes y, por lo tanto, se podría decir que desarrolló el primer tratamiento inmunológico para el cáncer(11). Coley logró una remisión duradera y completa en varios tipos de neoplasias, como sarcomas, linfomas y tumores testiculares e informó de más de 1.000 regresiones y pacientes que consideró curados. Aunque sus éxitos se describieron por primera vez en mayo de 1893, sus resultados no fueron estimados por la sociedad médica de la época(13).

A pesar de todo, la falta de un mecanismo de acción conocido para las "toxinas de Coley" (disponible comercialmente desde 1899), así como los riesgos de infectar el tumor de

pacientes con bacterias altamente patógenas, llevaron a los oncólogos a continuar sus investigaciones y terapias en otros campos de desarrollo, como la cirugía o la radioterapia. En consecuencia, el legado de Coley se pasó por alto en gran medida e incluso se negó durante algunas décadas(14).

En 1908, Paul Ehrlich confirmó las observaciones de Coley, informando también sobre regresiones espontáneas de diferentes tumores por la acción del sistema inmune(15).

Al mismo tiempo, Murphy y Morton del American Rockefeller Institute, a través de sus experimentos en modelos murinos formularon una hipótesis en 1915 sobre la estimulación inespecífica de las células inmunes, particularmente los linfocitos, como una potencial forma de tratamiento para el cáncer.

En paralelo, Clarence Little propuso en 1914 una explicación genética para el rechazo de los tumores trasplantados en modelos animales, que fue la base para que, varias décadas después, se identificasen los antígenos de histocompatibilidad involucrados en el rechazo de trasplantes (16).

Sin embargo, los ensayos clínicos en los años siguientes fueron muy infructuosos, lo que terminó conduciendo al rechazo y al abandono de toda la idea de la inmunoterapia contra el cáncer durante décadas(17).

El interés en el sistema inmune se incrementó a partir de 1945 tras el logro de muchos avances en la investigación de inmunidad y cáncer, como el descubrimiento del Interferón, o el trabajo muy exitoso de Ruth y John Grahams en la primera vacuna antitumoral. El trabajo de este último pasó desapercibido, a pesar de obtener un resultado prometedor con dicho tratamiento en el 22% de sus pacientes, que obtuvieron una estabilización de su enfermedad o incluso una remisión de la misma (18,19).

La idea de usar bacterias para tratar el cáncer surgió nuevamente en 1959, en un estudio realizado por Old y su equipo, que demostró los efectos antitumorales de la bacteria BCG en ratones con cáncer de vejiga. Sobre esa base, en 1976, se realizó un estudio clínico

para examinar el uso del *Bacille Calmette-Guérin* (BCG), la vacuna contra la tuberculosis, como una forma de prevenir la recurrencia del cáncer de vejiga. Dicha vacuna BCG está hecha de bacterias vivas atenuadas, estrechamente relacionadas con las que causan tuberculosis. De hecho, esta vacuna se considera actualmente un ejemplo de terapia inmune contra el cáncer exitosa en el tratamiento de pacientes con cáncer de vejiga superficial, a través de la modulación de macrófagos con actividad antitumoral en el paciente, como confirmación de los principios originales de Coley.(20)

La teoría de la vigilancia inmune contra el cáncer fue demostrada en 1974, cuando Stutman objetivó que los ratones “desnudos”, es decir, con inmunodeficiencia desarrollan cáncer más rápidamente que aquellos sin dicha deficiencia (17). Al mismo tiempo, se identificaron las células Natural Killers (NK), proporcionando apoyo teórico adicional para dichos experimentos(21). Previamente, en 1957, Thomas y Burnet sentaron las bases de la teoría de la inmunovigilancia contra el cáncer al sugerir que los linfocitos podrían actuar como centinelas para identificar y posiblemente eliminar las células somáticas transformadas por mutaciones (22). Fue ya a finales del siglo XX, cuando Schreiber, Dunn, Old y sus equipos demostraron de manera indubitable que las células T también podían proporcionar vigilancia antitumoral y respuesta inmune antitumoral (23). Posteriormente, otros avances siguieron a estos descubrimientos, incluidos los mecanismos de inmunoedición, la prevención del cáncer por mecanismos inmunológicos celulares y el reconocimiento de que los pacientes inmunodeprimidos tienen un riesgo significativamente más grande de desarrollar cáncer (24).

En 1991, Van der Bruggen y sus colegas identificaron el primer antígeno tumoral humano en ser reconocido por los linfocitos T. Este descubrimiento dio lugar a la posibilidad de que dicho antígeno se convirtiera en la primera molécula diana a la que dirigir de manera precisa los ataques contra el cáncer desde un punto de vista terapéutico. Dicha molécula diana se obtuvo clonando el gen que codifica dicho antígeno del melanoma, que es reconocido por las células T citotóxicas (25). Esto abrió la puerta a la aplicación de la tecnología y conocimientos acumulados previamente sobre los anticuerpos en el tratamiento del cáncer(26). Se trata de un hito de la inmunoterapia, que se apoyó en los

trabajos iniciales de Paul Ehrlich, Emil Von Behring y Kitasato Shibasaburo, que los describen por primera vez en 1890. Y, a su vez, Milstein y Köhler fueron los pioneros en su producción en el laboratorio en la década de 1970 a través con la utilización de "hibridomas", que venían a ser líneas celulares secretoras de anticuerpos obtenidas mediante la fusión de linfocitos y líneas celulares de mieloma (27).

A partir de ahí, la investigación de terapias antitumorales basadas en anticuerpos contra antígenos presentes en las células malignas floreció durante los siguientes años y finalmente condujo al desarrollo del rituximab, un anticuerpo monoclonal que se une a la proteína CD20 presente en la superficie de las células B inmaduras. En 1997, el rituximab se convirtió en el primer anticuerpo monoclonal aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) para el tratamiento del linfoma no Hodgkin, que precedió a otros muchos aprobados durante el siglo XXI. El rituximab es un fármaco que se dirige a las células B inmaduras para su eliminación por las células NK (28).

En paralelo, se fue desarrollando otra línea de tratamientos oncológicos basada en anticuerpos que, en lugar de neutralizar directamente las células tumorales, buscaban modular el sistema inmune del paciente para que pueda reconocer el tumor y destruirlo. Posiblemente, el receptor de las células T conocido como 4-1BB (CD137), descubierto a fines de la década de 1980 e inicialmente llamado la molécula de "activación inducida de linfocitos en humanos" (ILA), fue uno de los primeros hallazgos en esta área que permitió desarrollos específicos que continúan a día de hoy(29). Se trata de un miembro de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral, que, una vez que esta glicoproteína de la célula T se une a su ligando (4-1BBL, también conocido como CD137L) expresado en varios tipos de células, incluidas las células presentadoras de antígeno, las células B activadas, los macrófagos y también algunas células tumorales, tiene un papel significativo en la amplificación de la respuesta inmune mediada por las células T.

En esos mismos años, en 1982, James Allison y sus colegas utilizaron anticuerpos monoclonales para lograr la primera identificación bioquímica y la descripción de un

antígeno específico de tumor en un modelo de linfoma de células T de ratón(30), que sirvió para la identificación del primer receptor de antígeno de Células T(31). Unos años más tarde, este mismo grupo de investigadores, llegaron a un descubrimiento crucial para la inmunoterapia del cáncer. En 1995, identificaron que el antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), molécula de inhibición del punto de control inmune localizada en los linfocitos T y descrita unos años antes por Brunet y su equipo(32), en 1987, tenía un gran potencial como diana terapéutica anticancerígena(33). Por este trabajo, Allison ha sido el galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2018.(34)

La era de la inmunoterapia resurgió, y, a partir de aquí, con éxito. En 2000, se lanzó el primer ensayo clínico de ipilimumab, un anticuerpo anti-CTL-A4, comenzando una avalancha de estudios similares que continúa en la actualidad. La idea de bloquear los puntos de control inmune transformó todo el campo y ha salvado miles de vidas de pacientes oncológicos. El primer inhibidor de punto de control (CTLA-4) aprobado por la FDA fue el ipilimumab, en 2011, para la terapia del melanoma(35). En 2014 siguió otro inhibidor del punto de control, el nivolumab, que fue el primer inhibidor de la molécula PD-1, otro punto de control inmune, aprobado por la FDA, también para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado. Actualmente, hay diferentes fármacos aprobados en todo el mundo que actúan inhibiendo los receptor PD-1 de las células T, o sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), como el pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, cemiplimab y avelumab, para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer (36).

1.2. Mecanismos de acción de la inmunoterapia

El sistema inmunitario está compuesto por una red compleja de células y factores solubles. Esta red está especializada en detectar cambios homeostáticos peligrosos.(37) Desde que un cambio peligroso se detecta, esta red inicia una respuesta inmune para restaurar la homeostasis. Aunque originalmente propuesto en 1970 por Bretcher y Cohn, Schwartz fue el primero en validar la hipótesis de un modelo de dos señales que permite

la activación de Células T: interacción entre el TCR y su antígeno, seguida de la interacción entre un receptor de células T coestimuladoras y su ligando en el APC.

La activación de las células T depende de la interacción entre el receptor de células T (TCR) y un péptido, presentado por las células presentadoras de antígenos (APC), como las células dendríticas, a través del complejo de histocompatibilidad principal (MHC) de clase I o Moléculas II en el caso de las células T CD8 o CD4, respectivamente.

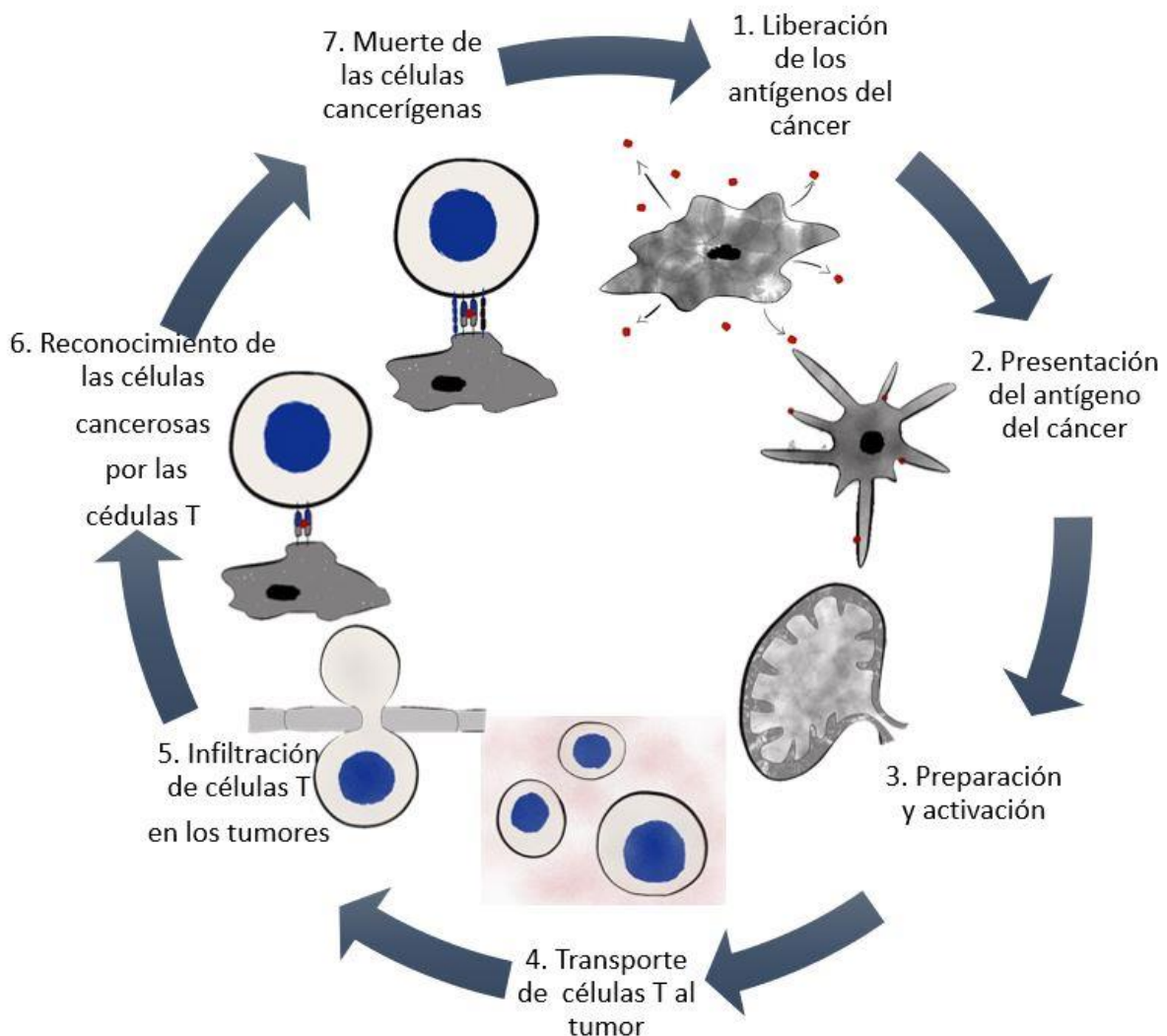


Figura 1: El ciclo inmunario y el cáncer (Figura gentilmente cedida por la Dra. Maria José de Miguel).

Sin embargo, la activación de las células T también requiere un entorno de citoquinas apropiado y una 'segunda señal' para ser efectiva. En las células T "naive", la interacción entre el TCR y su complejo MHC-péptido solo, sin una segunda señal, produce un estado anérgico. Solo las células T de memoria pueden activarse mediante el simple reconocimiento de un complejo MHC-péptido.(38)

El primer receptor coestimulador, CD28, miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas se descubrió poco después. Se expresa constitutivamente en la membrana de las células T vírgenes y se han identificado dos ligandos: CD80 (B7-1) y CD86 (B7-2), ambos expresados por APC. La participación de TCR / CD28 resulta en la activación de varias vías de señalización intracelular lo que lleva a una mayor producción de citocinas, como la interleucina (IL) -2, lo que respalda aún más la activación de las células T.(39)

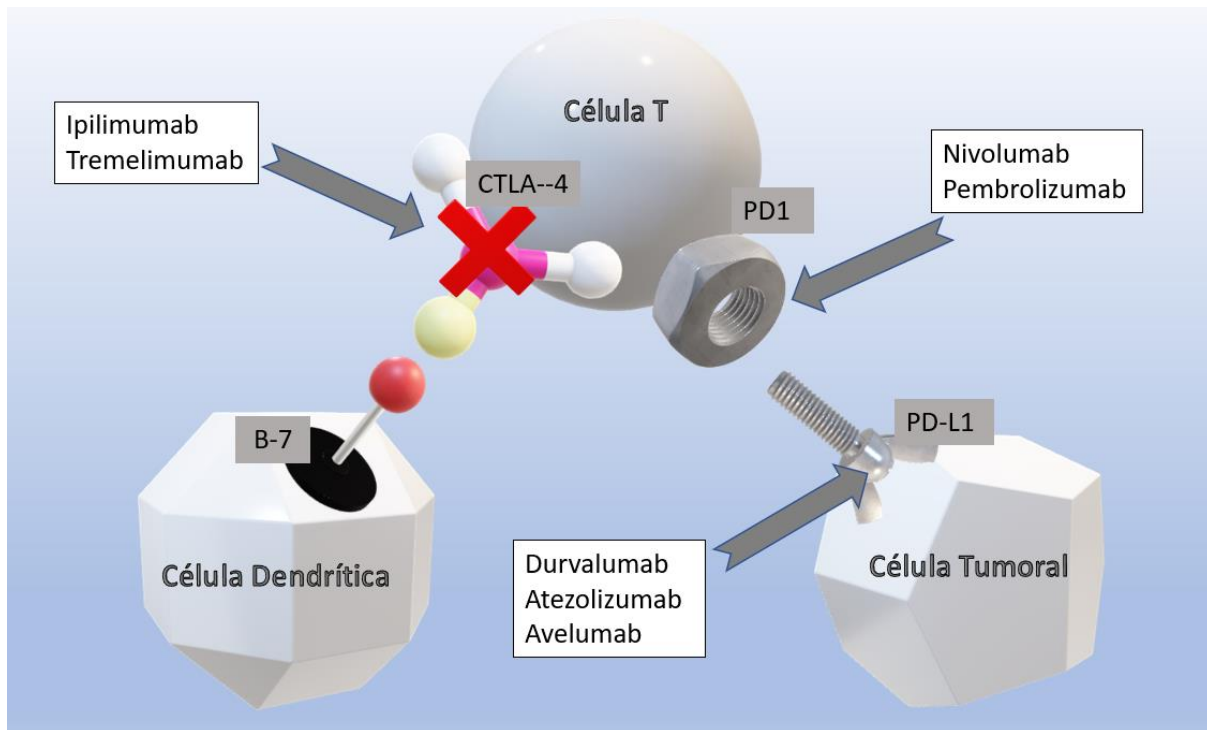


Figura 2: Los anticuerpos que bloquean el PD-1, PD-L1 y CTLA-4, llamados inhibidores de puntos de control inmune se utilizan en la inmunoterapia del cáncer para bloquear las señales de las células tumorales y otras células reguladoras. Esto activa el sistema inmunológico y lleva a un aumento de las células T que luego matan a las células tumorales.

Otros receptores coestimuladores positivos (CD40, OX40, CD137 y otros) también se regulan positivamente en las células T durante la activación, lo que permite un ajuste fino de su diferenciación en las células T de memoria y la polarización de las citocinas. Durante la activación de las células T, también se induce a los receptores inhibitorios como CTLA-4, PD-1, Lag-3, Tim-3, TIGIT y Vista para limitar la sobreestimulación del sistema inmune después del encuentro con el antígeno, lo que resulta en un retorno al estado de reposo.(40)

El CTLA-4 (proteína citotóxica 4 asociada con linfocitos T), como CD28, es miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas. El locus CTLA-4 está muy cerca del locus CD28 y tiene secuencias de proteínas muy similares. La molécula CTLA-4 se induce en las células T Foxp3neg CD4 + y CD8 + después de la activación temprana, mientras que se expresa constitutivamente en las células T reguladoras (Treg). El factor nuclear de las células T activadas (NFAT) y Foxp3 regula la expresión de CTLA-4(41,42). El CTLA-4 se une más ávidamente a los mismos ligandos (CD80 y CD86) que CD28, lo que conduce al vínculo competitivo entre los receptores coestimuladores y coinhibitorios.

La participación de CTLA-4 inhibe la proliferación de células T y la producción de IL-2. Se cree que CTLA-4 actúa en las primeras etapas de los ganglios linfáticos, ya que sus ligandos (CD80 y CD86) se expresan principalmente en APC.

La molécula PD-1 (ligando programado para la muerte celular 1 (o CD279) también es un miembro de la superfamilia de inmunoglobulinas. Se expresa más ampliamente que el CTLA-4 y se puede detectar en células T activadas, células B y células asesinas naturales (NK) y durante un período de tiempo más largo que CTLA-4 (43).

PD-1 se une al ligando de muerte programada 1 y 2, mientras que PD-L1 también interactúa con CD80 y PD-L2 interactúa con RGMb (molécula de orientación repulsiva B)(44). PD-L1 se expresa por células tumorales y células inmunes, mientras que PD-L2 se expresa solo en células dendríticas en tejido normal. Todas estas interacciones transmiten una señal inhibitoria. Tras la ligación, PD-1 se agrupa con receptores de

células T (TCR) y recluta la fosfatasa SHP2 (tirosina fosfatasa 2) y CD28 a través de su inmunoreceptor basado en tirosina, que induce la desfosforilación de las moléculas de señalización y supresión de TCR proximales a partir de la activación de células T.(45)

CTLA-4 y PD-1 pueden participar en la disfunción de las células T, pero no tienen exactamente el mismo impacto en la homeostasis del sistema inmune, como se demuestra en los modelos murinos.

La deficiencia de CTLA-4 es letal para los ratones, con un inicio temprano de trastornos linfoproliferativos agresivos y la infiltración de varios órganos por células T policlonales.(46) La deficiencia de PD-1 induce enfermedades autoinmunes más indolentes, como los reumatoides artritis, glomerulonefritis o miocardiopatía dilatada y es compatible con la supervivencia en ratones(47,48).

Estos hallazgos son consistentes con las observaciones clínicas de pacientes que reciben terapia anti-CTLA-4 o anti-PD-1, ya que los eventos adversos inmunológicos son más comunes y generalmente en mayor grado con ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA4, que con terapias anti-PD1.(49)

Hay otros receptores coinhibidores (como Tim-3, Lag-3 y Vista, entre otros) que están actualmente bajo investigación clínica como posibles objetivos terapéuticos, solos o en combinación con anticuerpos anti-PD-1.

Debido a su papel en la reversión de la inhibición de la inmunidad tumoral, la administración de anticuerpos anti-CTLA-4 o anti-PD-1 / PD-L1 conduce a la activación del sistema inmune. En este sentido, se observó un aumento del nivel de quimiocinas circulantes inducidas por IFN-IF e IFN -(CXCL-9 y CXCL-10) en el suero de pacientes tratados con anti-PD-1 y anti-PD-L1(50). También se informó un aumento en la reactividad de las células T contra los antígenos tumorales después de la terapia con ipilimumab.(51)

Dependiendo del par de receptores inhibitorios y sus ligandos, el bloqueo de esta interacción puede generar una señal inhibitoria en las células T CD8 +, pero para otros receptores inhibitorios, como CTLA-4 y TIGIT, que compiten con los receptores activadores (CD28 y CD226), el bloqueo también promovería la vía coestimuladora positiva. Además, CTLA-4 interrumpe la expresión de CD86 y CD80 en APCs y el bloqueo CTLA-4 inhibiría este fenómeno.(52)

Datos preclínicos y clínicos defienden un papel importante para las células T y, especialmente, las células T CD8 + para explicar la actividad terapéutica de los inhibidores. La presencia de células T preexistentes antes de la terapia se correlacionó con la actividad clínica del bloqueo de PD-1 y CTLA-4, ya que la densidad de células TIL en pacientes con melanoma tratados con anti-CTLA-4 se correlacionó con buena respuesta clínica (53) y hay muchas investigaciones tratando de identificar las subpoblaciones de células T CD8 + que proporcionan la explosión proliferativa después de PD-1.

1.3. Criterios de valoración de respuesta en la inmunoterapia

Los criterios de evaluación objetiva de la respuesta a fármacos antitumorales más utilizados para la quimioterapia clásica hasta el siglo XXI eran los Criterios de Respuesta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (54). En 2000 se publicaron los Criterios de Evaluación de Tumores Sólidos (RECIST) 1.0 (55) y su actualización RECIST 1.1, fue publicada en 2009 (3). Ambas clasificaciones tienen en cuenta cambios morfológicos durante la terapia, mientras que un aumento del tamaño del tumor y/o la aparición de nuevas lesiones se consideran como enfermedad progresiva (PD) e indican fracaso del tratamiento.

La diferencia fundamental entre ambas es que los criterios de la OMS se basan en medidas bidimensionales de múltiples lesiones “target” o diana, y los criterios RECIST

en medidas unidimensionales de un número menor de lesiones diana. Para definir la respuesta al tratamiento, el criterio RECIST se distingue también del de la OMS. En el RECIST 1.0, la remisión parcial está definida como un decrecido de $\geq 30\%$ en el diámetro de las lesiones diana y la progresión de la enfermedad como un aumento de $\geq 20\%$.

Estas respuestas se aplican a lesiones predefinidas como diana, pero la respuesta global también considera cambios en las lesiones non-diana. El RECIST 1.1 incluye actualizaciones en cuanto al número de lesiones diana, inclusión de evaluación de ganglios linfáticos y recomendaciones en cuanto a la valoración de cada categoría de respuesta.

Los criterios basados en los cambios en el tamaño del tumor resultaron útiles en el contexto de la quimioterapia convencional, pero no han ofrecido una visión biológicamente significativa de las respuestas a otros tipos de tratamientos. Con las terapias dirigidas a dianas moleculares y con la inmunoterapia, muchas lesiones pueden no reducirse en un 10% a pesar de la muerte sustancial de un tumor o el control de la enfermedad.

Sin embargo, las pautas de respuesta mediante el uso de inmunoterapias pueden diferir significativamente de las de la clásica quimioterapia y un aumento del tamaño del tumor no siempre representa ser la progresión de la enfermedad, pero también puede ser el resultado de la actividad antitumoral impulsada por infiltración de células inmunes y, por lo tanto, respuesta al tratamiento.

Basado en los datos clínicos de 487 pacientes con melanoma tratados con ipilimumab, una respuesta novedosa ha sido descrita e incorporada a los llamados criterios de respuesta relacionados con la inmunidad (irRC) (56). Básicamente, cuatro formas diferentes de respuesta al tratamiento pueden ocurrir con la inmunoterapia:

a. Reducción del tamaño del tumor después del inicio del tratamiento en comparación con la línea de base.

- b. El aumento inicial del tamaño del tumor y/o nuevas lesiones seguida por una disminución que cumpla los criterios de la reducción parcial o respuesta completa en comparación con la línea de base.
- c. El aumento inicial del tamaño del tumor y/o nuevas lesiones seguidas por un curso estable.
- d. El tamaño del tumor es casi estable sin ningún tipo de cambios.

Mientras que el escenario uno no es un desafío para los radiólogos y oncólogos, los escenarios dos y tres pueden ser fácilmente malinterpretados como fracaso del tratamiento, en se utilizando los criterios clásicos de respuesta de la OMS. Estos dos últimos fenómenos a menudo se denominan "pseudoprogresión" y se caracterizan por un aumento inicial de la carga del tumor y/o aparición de nuevas lesiones seguidas de una disminución posterior o la estabilización de la carga del tumor (57).

La pseudoprogresión es un fenómeno relativamente poco común con una incidencia del 4 al 10% en el melanoma pacientes (56–58) y sólo del 0,6 al 5% en los pacientes con NSCLC (59) tratados con inhibidores de puntos de control inmunológicos. Por lo tanto, en la mayoría de los casos, un aumento del tamaño del tumor es debido al fracaso del tratamiento y a la verdadera progresión, más bien que ser una pseudoprogresión. En los pacientes con melanoma se ha demostrado que este fenómeno puede producirse en los ganglios linfáticos, pero más comúnmente en sitios no nodales como en los riñones, el hígado, los pulmones, el peritoneo, glándula suprarrenal (60).

La pseudoprogresión es un desafío para ambos radiólogos y los médicos, y, hasta la fecha, no hay ningún marcador bioquímico o radiológico que puede ayudar a diferenciar entre verdadera progresión o hiperprogresión y la pseudoprogresión (61). Sobre dicha base, para poder capturar mejor el fenómeno de la pseudoprogresión, se desarrolló una serie de criterios inmunológicos de respuesta, todavía no validados a día de hoy

1.3.1. Criterios de respuesta inmunitaria (irRC)

Como resultado de la observación clínica de pacientes que recibieron anti-CDLA4 (ipilimumab) en un estudio multicéntrico en el que participaron 487 pacientes con melanoma avanzado o metastásico, en 2009 se propusieron nuevos criterios de respuesta al tratamiento.

Estos criterios de respuesta se calculan en relación con la carga tumoral utilizando la suma de los productos de los dos diámetros perpendiculares más grandes de todas las lesiones diana (5 por órgano, hasta 10 viscerales y 5 cutáneas).

Sus diferencias con los criterios clásicos son que, a diferencia de ellos, la aparición de nuevas lesiones no siempre es un criterio de progresión, sino que forma parte de la carga tumoral.

La respuesta completa requiere que todas las lesiones desaparezcan en dos estudios separados en al menos 4 semanas; respuesta parcial (irPR), reducción de la carga tumoral $\geq 50\%$ en dos estudios separados de 4 semanas, y progresión, un aumento de al menos el 25% del nadir en dos estudios separados de 4 semanas.

La enfermedad estable q no cumple con ninguno de estos criterios. Uno de los principales problemas con estos criterios de respuesta es el uso del producto de dos diámetros unidimensionales para determinar la carga tumoral, que se ha demostrado que tiene una alta variabilidad (56).

1.3.2.RECIST relacionado con la inmunidad (irRECIST)

En 2014 se publicó una simplificación de estos criterios. El primer cambio introducido es el uso de medidas univariadas para tratar de minimizar la variabilidad entre observadores que se ha producido con los criterios irRC (62).

Esto incluye la necesidad de confirmar la progresión (irPD) mediante un examen al menos 4 semanas después. Una novedad actual es la categoría irND para pacientes que no presentan enfermedad medible al inicio de la terapia, útil en investigaciones dirigidas al tratamiento adyuvante.

Una respuesta parcial (irPR) que no requiere confirmación se define como una reducción de al menos el 30% de la carga tumoral.

El progreso se define como un aumento del 20%, confirmado en dos estudios consecutivos. Como ocurre con los criterios del irRC, la aparición de nuevas lesiones no refleja necesariamente la PIR, pero su tamaño unidimensional se incluye en la masa tumoral total (62).

1.3.3.Inmune RECIST (iRECIST)

El grupo de trabajo que desarrolló los criterios RECIST publicó una modificación en 2017 para aplicar estos criterios a los pacientes sometidos a inmunoterapia (63) .

Los métodos de medición, que también se basan en la masa tumoral, medida como la suma de los diámetros más grandes de las lesiones diana, son similares a los criterios RECIST.

La categoría de progresión de la enfermedad (iPD) se divide en dos, dependiendo de si se confirma (iCPD) o no (iUPD). En el caso de progresión no confirmada, si el tratamiento continúa, se debe realizar un estudio separado durante al menos 4 semanas y no más de 8 semanas (a menos que esta enfermedad se acompañe de pseudoprogresión frecuente con dicho tratamiento o no haya alternativa a la salvación) para confirmar que la enfermedad está progresando y luego asignar una categoría de iCPD.

Si la progresión no se confirma en el siguiente estudio y hay estabilidad (iSD) o respuesta (iCR o iPR) en relación con el estudio original, se necesita un nuevo iUPD para el nadir para el iCPD posterior. En otras palabras, para categorizar un iCPD por imagen, el control anterior debe tener iUPD.

Aunque estos criterios difieren poco de los anteriores y se publicaron más tarde, parece que se utilizarán en más ensayos clínicos a medida que los desarrolle el grupo de trabajo RECIST (63).

1.3.4.ImRECIST

Las modificaciones de imRECIST frente a RECIST 1.1 incluían la concesión de la mejor respuesta general después de la enfermedad progresiva (PD) y cambios en las definiciones de PD por nuevas lesiones (NL) y lesiones no diana. La supervivencia libre de progresión (SLP) del imRECIST no conta con la PD inicial como un evento si la exploración posterior muestra el control de la enfermedad.

Los criterios del RECIST modificado inmunológicamente, como otros, han sido diseñados para captar mejor las respuestas de la IO. Se han descrito tras evaluar los datos de ensayos clínicos en cáncer de pulmón no microcítico, carcinoma urotelial metastásico, carcinoma de células renales y melanoma tratados con inmunoterapia (64).

La SG fue evaluada usando puntos de referencia condicionales en pacientes cuya SLP difería por imRECIST versus RECIST 1.1. Los patrones de análisis de la progresión revelaron que los pacientes que desarrollaron nuevas lesiones sin progresión de las

lesiones diana tuvieron una supervivencia global (SG) similar o más corta en comparación con los pacientes con progresión de las lesiones diana por RECIST 1.1. Actualmente, esta modalidad de evaluación sigue restringida a los ensayos clínicos sin llegar a la práctica diaria. A seguir, una tabla resume y compara los criterios de evaluación.

	Mensuración y elección de lesiones diana	CR	PR	SD	PD	Confirma PD
RECIST 1.1 (65)	Unidimensional ≥10mm, 2 por órgano, 5 en total.	Desaparecimiento de todas las lesiones	≥30% de reducción del basal	Ni remisión Completa ni respuesta parcial	≥20% de aumento en el nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo de 5mm)	No se aplica
irRC (56)	Bidimensional 5mm x 5mm 5 por órgano, 15 en total	Desaparecimiento de todas las lesiones	≥50% de reducción del basal	Ni remisión Completa ni respuesta parcial	≥25% de aumento en el nadir de la suma de las lesiones diana	Después de 4 semanas

<i>irRECIST</i>	Unidimensional	Desaparecimiento	≥30% de	Ni	≥20% de	Después
(66)	≥10mm, 2 por órgano, 5 en total.	de todas las lesiones	reducción del basal	remisión Completa ni respuesta parcial	aumento en el nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo de 5mm)	de 4 semanas y hasta 8 semanas
<i>iRECIST</i>	Unidimensional	Desaparecimiento	≥30% de	Ni	≥20% de	Después
(63)	≥10mm, 2 por órgano, 5 en total.	de todas las lesiones	reducción del basal	remisión completa ni respuesta parcial	aumento en el nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo de 5mm)	de 4 semanas y hasta 8 semanas

imRECIST (64)	Unidimensional ≥10mm, 2 por órgano, 5 en total.	Desaparecimiento de todas las lesiones	≥30% de reducción del basal	Ni remisión completa ni respuesta parcial	≥20% de aumento en el nadir de la suma de las lesiones diana (con un mínimo de 5mm)	Después de 4 semanas
-------------------------	---	--	-----------------------------------	--	---	----------------------------

Tabla 1: Resumen de los criterios de respuesta relacionados con la inmunidad específica que se han publicado en la literatura. RECIST: criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos; irRC: criterios de respuesta relacionados con la inmunidad; irRECIST: RECIST relacionado con la inmunidad; iRECIST: RECIST inmunológico; imRECIST: RECIST modificado con la inmunidad; CR: respuesta completa; PR: respuesta parcial; SD: enfermedad estable; PD: enfermedad progresiva; iUPD: enfermedad progresiva inmune no confirmada; iCPD: enfermedad progresiva inmune confirmada. Adaptada de Borcoman et al. *Annals of Oncology* 30: 385–396, 2019

1.3.5. Criterios de PET/CT para la predicción temprana de respuesta a la inmunoterapia (PERCIST)

También en 2017 se publicaron los primeros criterios de respuesta a la inmunoterapia, que tienen en cuenta el comportamiento metabólico de los tumores, evaluando la respuesta precoz.

Al igual que con los criterios RECIST, los criterios de respuesta metabólica utilizados hasta la fecha (los criterios de respuesta PET para tumores sólidos [PERCIST] 13) pueden malinterpretar las respuestas a la inmunoterapia (67).

Por tanto, era necesario adaptar estos criterios a este escenario. Los criterios PERCIST son en realidad una combinación de parámetros que incluyen la suma de los diámetros más grandes de la lesión objetivo de los criterios RECIST 1.1 y los criterios de respuesta que miden el SUL pico, utilizando un aumento del 15,5% en el SUL pico como valor de corte(67) .

Como describen los autores, un aumento temprano del SUL pico en pacientes con enfermedad estable (SD) de acuerdo con los criterios RECIST 1.1 parece estar asociado con un beneficio clínico.

Este estudio plantea el concepto de utilizar diferentes criterios de respuesta durante el tiempo de estudio y clasifica a los pacientes en función de si se observa un beneficio clínico (BC) del tratamiento.

Así, los que no reciben beneficio clínico de la inmunoterapia son pacientes con progresión y pacientes con enfermedad morfológicamente estable, cuya actividad metabólica no se incrementa en el primer estudio (68).

1.3.6.Criterios de respuesta PET para inmunoterapia (PERCIMT)

El desarrollo de los criterios PERCIMT, basados en un análisis de la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico (68,69), cambia modelos clásicos de respuesta.

Por un lado, estos criterios profundizan en el concepto de beneficio clínico, proponen clasificar respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable en el subconjunto de pacientes que reciben beneficio clínico (BC) del tratamiento.

Es una forma de valorar la respuesta en su contexto, ya que, en el caso del melanoma metastásico, la enfermedad estable es un claro signo de respuesta y beneficio del tratamiento, ya que sin tratamiento estos pacientes tienen un mal pronóstico a corto plazo y previsiblemente una rápida evolución.

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

Con estos criterios, la respuesta de los pacientes con melanoma metastásico se clasifica con gran precisión, violando el criterio clásico según el cual la aparición de nuevas lesiones, independientemente de su número y tamaño, clasifica la enfermedad como progresiva (70).

1.4. Hiperprogresión como respuesta singular a la inmunoterapia

La hiperprogresión es un fenómeno de respuesta singular a la inmunoterapia que consiste en la aceleración del crecimiento tumoral inducido precisamente por el tratamiento que recibe el paciente. Se trata de un fenómeno no completamente validado en el presente momento y de potencial trascendencia práctica.

Se definió inicialmente por Champiat et al (4) como la progresión de acuerdo con los Criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos (RECIST) en la primera evaluación y un aumento de 2 veces o más en la tasa de crecimiento tumoral, como se

verá en la siguiente sección, durante la terapia con inhibidores de punto de control en comparación con dicha cinética de crecimiento de pretratamiento.

La HPD en pacientes tratados con inhibidores de punto de control PD-1 y PD-L1 se ha informado en diferentes series de casos con una incidencia del 9% en tumores sólidos mixtos,(4) 14% en cáncer de pulmón de células no pequeñas,(71) y 29% en cáncer de cabeza y cuello.(72)

Sin embargo, la variabilidad en el cálculo de TGR y la variabilidad en la definición de HPD por diferentes grupos limita el progreso en su conocimiento y las potenciales consecuencias de su validación, identificación, medidas preventivas y correctoras de la misma.

Como ejemplo de dicha variabilidad en su definición, algunos grupos calculan el cambio en las dinámicas de crecimiento tumoral sobre la base de medidas tridimensionales volumétricas del tumor en relación con el tiempo (4,71) , mientras que otros calculan el cambio bidimensionales sobre la base de la suma de los diámetros más grandes de las lesiones diana a lo largo del tiempo.(72)

La mayor parte de los grupos, a la hora de definir HPD como un crecimiento acelerado relativo con respecto al crecimiento tumoral previo a la inmunoterapia, consideran esencial las medidas tumorales pre basales, es decir, previas a las medidas basales del inicio de la inmunoterapia(73). Pero hay otros grupos que prescinden de dichas medidas pre basales y categorizan la HPD como un crecimiento acelerado en términos absolutos durante dicho tratamiento de inmunoterapia. (74)

En común a todos estos diferentes criterios de valoración de HPD es que se ha asociado con una supervivencia general más baja, como cabría esperar de una aceleración del ritmo de crecimiento del cáncer del paciente (71,75,76).

1.5. Criterios radiológicos de diagnóstico de la hiperprogresión

Un parámetro clave para identificar a los pacientes con HPD es la tasa de crecimiento del tumor (TGR), es decir, el aumento del volumen del tumor con el tiempo. El análisis de la TGR, descrito por primera vez por Gómez-Roca et al en 2011, combina las sumas de los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) de las lesiones diana y el tiempo entre las evaluaciones de los tumores, lo que permite una evaluación dinámica y cuantitativa de la cinética del volumen tumoral(77), descritos en la fórmula del Tumor Growth Rate $(TGR) = 100 (\exp (TG=3 \text{ Log } (Dt / D0) / t) - 1)$, donde Dt es el volumen tumoral final, D0 es el volumen tumoral inicial y t es el tiempo entre D0 y Dt. Así, calculados los TGRs del periodo pre tratamiento experimental (TGRpre) y post tratamiento experimental (TGRpost) se puede calcular el incremento o no entre el periodo pre tratamiento y el periodo post tratamiento.

Más tarde, Ferté et al. (4), de la misma institución, utilizaron por primera vez la TGR para definir la HPD relacionada con la IO, explorando la diferencia en la TGR de antes y después de la inmunoterapia. En su serie, se identificó que el 9% de los pacientes con tumores sólidos tenían HPD. Sin embargo, la medición de la TGR no siempre es fácil de adoptar en la práctica clínica, lo que ha conducido a intentos de encontrar otro tipo de medidas que reflejen el crecimiento tumoral cuya aplicación práctica sea más sencilla.

Le Tourneau et al. (78), han propuesto una manera más sencilla de calcular la dinámica tumoral en el tiempo, a través únicamente de la suma de las medidas de las lesiones diana, expresada por la fórmula del Tumor Growth Kinetics (TGK). La TGK se definió como la diferencia de la suma (S) de los mayores diámetros de las lesiones diana (según RECIST) por unidad de tiempo (T) entre la imagen final y la inicial: $(S_{\text{final}} - S_{\text{inicial}}) / (T_{\text{final}} - T_{\text{inicial}})$. Así, calculados los TGks del periodo pre tratamiento experimental (TGKpre) y post tratamiento experimental (TGKpost) se puede calcular la relación entre las TGKpost y TGKpre $(TGK_{\text{post}}/TGK_{\text{pre}})$, que se ha llamado TGKratio (TGKR).

Los criterios de identificación de HPD más habituales son los siguientes:

I.Ferté et al: La hiperprogresión se definió inicialmente por Ferté et al (4) como la progresión de acuerdo con los criterios de evaluación de respuesta de tumores sólidos (RECIST) en la primera evaluación y un aumento de 2 veces o más en TGR durante la terapia con inhibidores de punto de control en comparación con la cinética de pretratamiento.

II.Le Tourneau et al: En consonancia con el concepto de la comparación de la cinética de crecimiento tumoral (TGK) antes y durante el tratamiento con IO, tal como lo definieron por primera vez Le Tourneau et al. en 2012(78), Saâda-Bouزيد et al simplificaron la definición de la HPD, y la basaron únicamente en los cambios en la dinámica bidimensional del tumor a lo largo del tiempo. En este estudio retrospectivo de cohorte, la HPD estaba presente en el 29% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (72).

III.Garralda et al (76) informó una tasa de HPD del 15%, basada en un tiempo de fracaso del tratamiento de menos de 2 meses y un aumento de al menos el 40% en la suma de las lesiones objetivo, o al menos un aumento del 20% con el desarrollo de nuevas lesiones, considerando solo el período de tratamiento con un inhibidor de punto de control, sin compararlo con el ritmo de crecimiento desarrollado antes de la inmunoterapia.(74)

IV.Caramella et al del mismo grupo, realizaron recientemente una comparación exhaustiva de los diferentes criterios de medición del HPD y propusieron sus propios criterios que suponen tanto un gran aumento de la cinética del tumor como un resultado de supervivencia deficiente en los pacientes con cáncer de pulmón. También consideraron un TGR diferencial, pero con un umbral superior a 100, y una enfermedad progresiva por RECIST. En ese estudio, se encontró HPD en el 8,4% de los pacientes (79).

Adicionalmente, otros grupos modificaron levemente dichos criterios radiológicos de HPD principales. Kato et al aplicaron una evaluación de la HPD derivada de Ferté, pero se centraron más en los biomarcadores predictivos moleculares que en los criterios de medición.(80)

Ferrara et al. determinaron la HPD como enfermedad progresiva RECIST en la primera tomografía computarizada durante el tratamiento con un aumento absoluto de la TGR superior al 50% por mes (71).

Por último, Singavi et al. definieron la HPD como una duplicación de la TGR y un aumento del tamaño del tumor del 50%, aunque en una población de pacientes muy pequeña (81). Kas et al., después de comparar estos estudios ha propuesto un modelo de medición mejorado que además de medir la TGR, establece una diferencia mínima entre las TGR previa y posterior al tratamiento con IO para la definición de HPD en pacientes de cáncer de pulmón (79).

Una barrera que se impone en el uso de estos criterios en la práctica diaria es que no siempre se dispone de imágenes previas a las basales de inicio de la inmunoterapia (imágenes pre basales) y, por consiguiente, la dinámica de crecimiento del tumor antes de la IO puede ser difícil de determinar, salvo en el caso de los criterios de Garralda et al.

Aunque muchas terapias IO han sido aprobadas o están en desarrollo, todavía no hay criterios radiológicos estándar para la evaluación y estudio de la HPD. La falta de una definición adecuada de la HPD y las importantes diferencias conceptuales y prácticas entre los criterios comunicados hacen difícil determinar el impacto preciso de esta respuesta paradójica a los medicamentos IO, de consecuencias prácticas de gran trascendencia para nuestros pacientes oncológicos y el desarrollo y uso de los fármacos de inmunoterapia. Esta tesis pretende avanzar en esta importante línea de desarrollo en una necesidad actualmente no cubierta, comparando los diferentes criterios radiológicos principales de HPD en una serie propia de pacientes tratados con inmunoterapia en nuestro centro.

2. Materiales y Métodos

2.1. Objetivos

2.1.1. Objetivo Principal

- Investigar la incidencia y el impacto clínico de Hiperprogresión en los pacientes reclutados para ensayos clínicos de fase 1 basados en inmunoterapia en los años 2017 y 2018, por 4 distintos criterios de diagnóstico de HPD.

2.1.2. Objetivos Secundarios

- Investigar la asociación de las características clínicas y genómicas con la aparición de la hiperprogresión.
- Analizar la concordancia entre los distintos criterios de Hiperprogresión en los pacientes incluidos.
- Comparar el comportamiento de la Tasa de Crecimiento Tumoral (TGR) pre basal y post basal de los pacientes con enfermedad en progresión, los considerados hiperprogresores versus los no hiperprogresores por cada criterio de HPD.
- Evaluar la supervivencia libre de progresión de los pacientes del estudio que tienen HPD con respecto a los que tienen enfermedad progresiva no-HPD
- Evaluar la supervivencia global de los pacientes del estudio que tienen HPD con respecto a los que tienen enfermedad progresiva no-HPD

2.2. Selección de Pacientes

Los pacientes tratados con inmunoterapia, como agentes únicos o en combinación, han sido inscritos secuencialmente en ensayos clínicos de fase I en START Madrid-CIOCC en el Hospital HM Sanchinarro entre enero de 2017 y diciembre de 2018, y se analizaron retrospectivamente (n = 182).

Todos los pacientes considerados con enfermedad progresiva (EP) como su mejor respuesta al tratamiento experimental fueron seleccionados (n = 145). Se excluyeron 2 pacientes que retiraron su consentimiento antes de la primera reevaluación por Tomografía Axial Computadorizada (TAC) y uno que fue reevaluado con un PET-TAC. Diez (5,49%) pacientes experimentaron progresión clínica o toxicidad antes de la primera reevaluación del tumor y también han sido excluidos del análisis. También excluimos a 58 pacientes debido a la ausencia de tomografía computadorizada previa a la tomografía basal disponible.

Los 74 pacientes restantes tienen al menos 3 TACs realizados en la misma institución en 3 períodos diferentes: pre basal, basal y primera reevaluación. Para su análisis, en primer lugar, evaluamos los 74 TACs basales (o imágenes basales), tomadas al inicio del tratamiento de inmunoterapia y que sirve como referencia para evaluar su actividad, para determinar todas las lesiones diana de dichos pacientes

El trabajo de evaluación de las medidas radiológicas de los diferentes pacientes consistió en la revisión de la primera reevaluación por TAC tras el inicio de la inmunoterapia (también llamadas “imágenes post basales” a lo largo de esta tesis), así como de las tomografías previas al basal en las que se hubo diagnosticado progresión de la enfermedad al tratamiento previo a la inmunoterapia (llamadas aquí “imágenes pre basales”, para un mejor entendimiento del trabajo).

Se procedió a la identificación y medición de las mismas lesiones diana predeterminadas en las TACs basales, así como de la presencia de lesiones no diana y de las nuevas

lesiones, en la primera tomografía de reevaluación o “post basales” así como en las “pre basales”, de acuerdo con criterios RECIST.

Las tomografías computarizadas pre basales solo se consideraron para evaluación cuando cumplían los requisitos de adquisición de imágenes según RECIST y se realizaron en la misma institución de la tomografía realizada como basal.

Se recogieron los diámetros de las lesiones objetivo antes de comenzar el tratamiento. Las fechas de las tomografías computarizadas también se recopilaron para calcular el tiempo entre exploraciones.

Tras la valoración de las tomografías previas al basal, hemos excluido 3 pacientes adicionales que no presentaban las mismas lesiones diana del basal en las tomografías previas, impidiendo el cálculo de la TGR pre basal y de la diferencia de la TGR.

La TGR y TGK (pre basal y post basal) han sido calculadas para los 71 pacientes restantes y cuatro criterios de diagnóstico diferentes para HPD se aplicaron a estos mismos pacientes.

2.3. Variables

Las variables recogidas son descritas a continuación.

2.3.1. Variables demográficas

<i>Variables demográficas</i>	
<i>Sexo</i>	Mujer Varón
<i>Edad</i>	En años
<i>Fecha de nacimiento</i>	dd/mm/aaaa
<i>Tabaquismo</i>	Fumador leve <15 cig-día Fumador Pesado >15 cig-día No Fumador
<i>Sitio primario</i>	Colorrectal Pulmón Mama Próstata Riñón Melanoma Vías Biliares Vejiga Páncreas Gástrico Endometrio Esófago Cabeza y Cuello Canal Anal Ovario Otros sitios primarios
<i>Tipo histológico</i>	Tipo principal

<i>Fecha del diagnóstico</i>	dd/mm/aaaa
<i>Tumor primario operado</i>	Si o No
<i>Número de sitios metastásicos</i>	
<i>Estatus de Supervivencia</i>	Vivo
	Muerto

Tabla 2: Variables demográficas

2.3.2.Scores

<i>Performance Estatus ECOG(82)</i>	
0	Completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el rendimiento previo a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en la actividad físicamente extenuante pero ambulante y capaz de llevar a cabo
2	Ambulatorio y capaz de todo auto cuidado pero incapaz de realizar ningún trabajo
3	Capaz de cuidarse solo de forma limitada, confinado a la cama o a la silla más del 50% de horas de vigilia
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún tipo de autocuidado. Totalmente confinado a la cama o silla.

Tabla 3: Performance Estatus ECOG

<i>Royal Marsden Hospital (RMH) Score(83)</i>		
		Puntos
<i>Albúmina</i>	<3.5 g / dL	0
	≥3.5 g / dL	1
<i>Lactato Deshidrogenasa (LDH)</i>	≤ULN	0
	> ULN	1
<i>Número de sitios de metástases</i>	≤2 sitios	0
	≥3 sitios	1
Score Pronóstico Bueno		0 o 1 punto
Score Pronóstico Malo		2 o 3 puntos

Tabla 4: RMH Score

<i>LIPI Score(84)</i>		
		Puntos
<i>dNLR= neutrófilos totales / [leucocitos totales- neutrófilos totales]</i>	<3	0
	>3	1
<i>Lactato Deshidrogenasa</i>	≤valor normal	0
	> valor normal	1
Score de buen pronóstico		0 puntos
Score Intermedio- 1 punto		1 punto
Score de malo pronostico		2 puntos

Tabla 5: LIPI Score

2.3.3. Variables laboratoriales

<i>Variables laboratoriales</i>	
<i>Fecha de la analítica previa al Tratamiento Experimental</i>	Valores de referencia de la normalidad dd/mm/aaaa
<i>Hemoglobina previa</i>	12.3 a 15.3 g-dl
<i>Leucocitos totales previos</i>	4.4 a 11.3 x10e3/μL

<i>Neutrófilos previos</i>	1.5 a 7.5 x10e3/μL
<i>Linfocitos previos</i>	1.2 a 3.4 x10e3/μL
<i>Basófilos previos</i>	0.0 a 0.3 x10e3/μL
<i>Eosinófilos previos</i>	0.1 a 0.6 x10e3/μL
<i>Monocitos previos</i>	0.1 a 0.8 x10e3/μ
<i>Plaquetas previas</i>	150 a 450 x10e3/μL
<i>Deshidrogenase láctica previa</i>	210 a 480 Unidades por litro
<i>Albumina previa</i>	3.5 a 5.2 gramos por decilitro

Tabla 6: Variables laboratoriales

2.3.4. Variables relacionadas al tratamiento experimental

<i>Variables relacionadas al tratamiento experimental</i>	
<i>Tipo de tratamiento sistémico previo-</i>	0=quimioterapia, 1=terapia dirigida a diana, 2= inmunoterapia, 3=otro, 4=sin terapia previa
<i>Fecha de la última terapia sistémica anterior</i>	dd/mm/aaaa
<i>Clase del agente del tratamiento en caso de inmunoterapia previa</i>	0=anti-PD-1, 1= anti-PD-L1, 2=anti-CTLA-4 3= otro
<i>Performance Estatus ECOG al empezar el tratamiento previo</i>	0,1,2,3,4
<i>Fecha del Ciclo 1 Día 1 del tratamiento previo</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha del último tratamiento previo</i>	dd/mm/aaaa
<i>Mejor Respuesta obtenida con el tratamiento previo</i>	0-Remission Completa 1- Remisión Parcial 2- Enfermedad Estable 3-Enfermedad en Progresión
<i>Fecha de la progresión al tratamiento previo</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha de inicio del tratamiento Basal</i>	dd/mm/aaaa
<i>Tipo de tratamiento experimental- Monoterapia o Combinación</i>	1-Monoterapia 2- Combinación
<i>Clase del agente del tratamiento experimental</i>	0=anti-PD-1, 1= anti-PD-L1, 2=anti-CTLA-4 3- otro

<i>Performance Estatus de acuerdo con escala ECOG al empezar tratamiento experimental</i>	0,1,2,3,4
<i>Fecha del Primer día de tratamiento experimental</i>	dd/mm/aaaa
<i>Fecha del último día de tratamiento experimental</i>	dd/mm/aaaa
<i>Discontinuación del tratamiento</i>	0- Progresión de la enfermedad, 1- Toxicidad, 2- Deterioro Clínico, 3- Otro
<i>¿Toxicidad Grado 3 o 4?</i>	Si o No
<i>Fecha de la toxicidad</i>	dd/mm/aaaa
<i>Terminología para la toxicidad presentada</i>	Nombre de acuerdo con CTCAE v4.3
<i>Fecha de Progresión de la enfermedad por RECIST 1.1</i>	dd/mm/aaaa
<i>Performance Estatus ECOG +/- 2 semanas después de la progresión confirmada por RECIST</i>	0,1,2,3,4
<i>¿Presencia de Pseudoprogresión?</i>	Si o No
<i>¿Presencia de nuevas lesiones metastásicas en el momento de la progresión?</i>	Si o No
<i>Fecha de la primera evaluación de respuesta de acuerdo con RECIST 1.1</i>	dd/mm/aaaa
<i>Mejor respuesta en la primera evaluación de acuerdo con RECIST 1.1</i>	0-Remission Completa 1- Remisión Parcial 2- Enfermedad Estable 3-Enfermedad en Progresión
<i>¿Presencia de tratamiento posterior al experimental?</i>	Si o No
<i>Fecha del Ciclo 1 Día 1 del tratamiento posterior</i>	dd/mm/aaaa
<i>Tipo de tratamiento posterior</i>	0=quimioterapia, 1=terapia dirigida a diana, 2= inmunoterapia, 3=otro
<i>Fecha de progresión al tratamiento posterior</i>	dd/mm/aaaa

<i>Suma de los diámetros de las lesiones diana en Tomografía Computadorizada Previa al Basal</i>	en centímetros
<i>Fecha de realización de la Tomografía Computadorizada Previa al Basal</i>	dd/mm/aaaa
<i>Suma de los diámetros de las lesiones diana en Tomografía Computadorizada Basal</i>	en centímetros
<i>Fecha de realización de la Tomografía Computadorizada Basal</i>	dd/mm/aaaa
<i>Suma de los diámetros de las lesiones diana en Tomografía de la primera reevaluación de respuesta</i>	en centímetros
<i>Fecha de realización de la Tomografía Computadorizada de la primera reevaluación de respuesta</i>	dd/mm/aaaa

Tabla 7: Variables relacionadas al tratamiento experimental

2.3.5. Variables genómicas

<i>Variables Genómicas</i>	
<i>Expresión de PD-L1</i>	<i>Resultados</i>
	Negativo
	Positivo
<i>Mutational Tumor Burden (TMB)</i>	Desconocido
	Bajo
	Alto
<i>MDM2 (amplificación)</i>	Desconocido
	Negativo
	Positivo
<i>MDM4 (amplificación)</i>	Desconocido
	Negativo
	Positivo

<i>Mutación de EGFR</i>	Desconocido Negativo Positivo Desconocido
<i>Translocación de ALK</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de KRAS</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de BRAF</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de HER2</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de MET</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de PI3K</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de NRAS</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Translocación de ROS1</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Translocación de RET</i>	Negativo Positivo Desconocido

<i>HER 2(amplificación)</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>MET (amplificación)</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>FGFR1(amplificación)</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Mutación de TP53</i>	Negativo Positivo Desconocido
<i>Microsatélites</i>	Estable Inestable Desconocido

Tabla 8: Variables Genómicas

2.4. Criterios de diagnóstico de hiperprogresión utilizados

Han sido utilizados 4 criterios de diagnóstico de HPD distintos que son resumidos en la tabla:

Criterios para HPD				
	Ferté (4)	Le Tourneau (72)	Garralda (85)	Caramella(79)
Definición	Enfermedad progresiva por RECIST y un aumento del doble en el TAC posterior al Basal, comparado con el TAC previo al basal.	TGKR \geq 2, donde TGKR es la proporción de $\frac{TGK_{post}}{TGK_{pre}}$ para	Aumento de las lesiones RECIST de 10 mm más un aumento \geq 40% en comparación con el Basal o un aumento de \geq 20% aparición de nuevas lesiones en al menos 2 órganos diferentes	Aumento del porcentaje de RECIST durante la terapia de más del 20%, y Δ TGR (TGR post basal - TGR pre basal) de más de 100
Basada en	Cálculo del TGR basado en el crecimiento exponencial	TGK basado en la suma de las mediciones de las lesiones por diana	La suma de las mediciones de las lesiones	Cálculo del TGR basado en el crecimiento exponencial

	de Gómez-Roca et al.	RECIST dividido por el tiempo en meses	diana RECIST	por de Gómez-Roca y otros
Tipos de tumores evaluados	Múltiplos	Cabeza y Cuello	Múltiplos	Pulmón
Tasa de HPD en el estudio original	12/131 (9.2%)	10/34 (29.4%)	29/270 (10.7%)	34/207 (16.4%)
Periodo evaluado	Pre y Post basal	Pre y Post basal	Solo basal	Post Pre y Post basal

Tabla 9: Criterios de HPD utilizados

2.4.1. Definición de HPD basada en los criterios de Ferté(4):

Se trata de una definición basada en cambios volumétricos tridimensionales y tiene en cuenta el crecimiento tumoral previo a la administración de inmunoterapia, para lo que son necesarias las imágenes pre basales de la enfermedad.

Este grupo define HPD como Enfermedad progresiva por RECIST y un aumento del doble en el TAC posterior al basal, comparado con el TAC previo al basal.

La TGR se evaluó según la definición de Ferté et al. (como lo hizo Ferté) con un crecimiento tumoral (TG) considerado igual a $TG = 3 \text{ Log } (Dt / D0) / t$, donde D es el tamaño del tumor definido como la suma de los diámetros más largos de las lesiones objetivo según RECIST 1.1.

TGR se expresó como un aumento porcentual en el volumen del tumor durante un mes usando la siguiente fórmula de transformación: $TGR = 100 (\exp (TG) - 1)$, donde $\exp (TG)$ representa el exponencial de TG.

2.4.2. Definición de HPD basada en los criterios de Garralda(85):

Para evaluar HPD por Garralda, definimos HPD basado en un aumento mínimo de las lesiones medibles de 10 mm más un aumento de $\geq 40\%$ en la suma de las lesiones objetivo en comparación con el valor basal y / o un aumento de $\geq 20\%$ en la suma de las lesiones objetivo en comparación con basal más la aparición de nuevas lesiones en al menos 2 órganos diferentes.

Esta definición considera mediciones tumorales unidimensionales y solo basadas en la tasa de crecimiento desde el inicio de tratamiento inmune hasta la primera evaluación por TAC, sin considerar ninguna medición del período previo al inicio del tratamiento experimental.

2.4.3. Definición de HPD basada en los criterios de Le Tourneau(72):

Para evaluar la HPD según los criterios de Le Tourneau, se calculó la cinética de crecimiento tumoral, (tumor growth kinetics o TGK), que es una adaptación de crecimiento bidimensional tumoral, más sencilla de estimar que la de Ferté, de donde deriva, que también tienen en consideración el crecimiento tumoral pre basal.

La tasa de TGK (o TGKR) es la relación de la pendiente del crecimiento tumoral antes del tratamiento y la pendiente del crecimiento tumoral en el tratamiento, cuya fórmula es: $TGKR = TGK_{post} / TGK_{pre}$. TGKPOST se definió como la diferencia de la suma de los

diámetros más grandes de las lesiones objetivo (de acuerdo con RECIST) por unidad de tiempo entre la imagen post basal y la imagen basal (SPOST-S0) / (TPOST-T0). Del mismo modo, TGKPRE se definió como $TGKPRE: (S0-SPRE) / (T0-TPRE)$.

TPRE, T0 y TPOST representan el tiempo de pre basal, basal y primera evaluación, respectivamente. SPRE, S0, SPOST representan la suma del diámetro más grande de las lesiones diana en el TAC pre basal, basal y primera evaluación respectivamente. La relación de TGK (TGKR) se definió como la relación de TGKPOST a TGKPRE. La hiperprogresión (HPD) se definió como $TGKR \geq 2$.

2.4.4. Definición de HPD basada en los criterios de Caramella(79):

Para considerar un paciente HPD por criterios de Caramella, este debería presentar enfermedad progresiva según RECIST 1.1 y una diferencia entre la TGR pre y post basal de más de 100.

2.5. Análisis estadístico

La estadística descriptiva se generó a través de una base de datos en Excel en forma de medianas, rangos y porcentajes, que después fuera analizadas con el software SPSS v20.0.

Los datos se expresaron en tablas y gráficas.

El estudio de las correlaciones entre los distintos factores se llevó a cabo para toda la base de datos, con un análisis univariante inicial.

Los valores que fueron significativos en el análisis univariante, considerando que tenían una $p < 0.05$, se incluyeron posteriormente en análisis multivariante mediante el método de regresión logística step-wise por el mismo software.

Como el objetivo del estudio era determinar respuestas singulares a los tratamientos de inmunoterapia, los datos de las tomografías de los pacientes en que la enfermedad ha progresado después de la primera valoración de respuesta fueran valorados para que se pudiera determinar la Tasa de Crecimiento Tumoral (TGR) e identificar respuestas singulares del tipo Hiperprogresión.

Este análisis se ha llevado a cabo para todos los pacientes con datos previos y mensuraciones de TACs previos y de revaloración de tratamiento, además del basal, disponibles, o sea, 62 pacientes.

El análisis de supervivencia se calculó utilizando el método de Kaplan-Meier y la prueba de rango logarítmico se utilizó para la comparación estadística.

La supervivencia libre de progresión (definida como el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con IO hasta la confirmación de la enfermedad progresiva de los pacientes con EP como mejor respuesta) se evaluó de acuerdo con los cuatro criterios (Ferté, Le Tourneau, Garralda y Caramella) comparando los pacientes clasificados como con HPD y sin HPD para cada definición.

Se realizó el coeficiente de fiabilidad de Kuder-Richardson (KR20) para estudiar la consistencia interna de la variable binaria, en el que un valor inferior a 0,7 se asocia a una baja consistencia.

Se realizó una matriz de similitud por el método Jaccard para evaluar la concordancia entre ellas.

Se compararon y analizaron todos los criterios para evaluar su desempeño con las pruebas exactas de Fisher y la concordancia con el valor Kappa (Kappa) de Cohen.

El Kappa de Cohen es una medida cuantitativa de fiabilidad y los resultados deben interpretarse como 0,01-0,20 como una ligera concordancia, 0,21-0,40 como justo, 0,41-0,60 como moderado, 0,61-0,80 como sustancial y 0,81-1,00 como una concordancia casi perfecta.

Los datos se expresaron como medias (desviaciones estándar, SD) para las variables continuas y las variables categóricas se informaron como número y porcentaje y se analizaron utilizando la prueba de Chi cuadrado y la prueba exacta de Fisher de las muestras apareadas.

La prueba T se utilizó para comparar el TGR antes de la línea de base y el TGR después de la línea de base entre los pacientes clasificados como pacientes con HPD y los que no tienen HPD según los tres criterios diferentes.

Se utilizó un análisis multivariado para evaluar la correlación entre las variables y la EPH. Todos los valores p fueron de dos caras, y los valores inferiores a 0,05 se consideraron estadísticamente significativos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando un programa de software (SPSS para Windows, versión 24; IBM Inc., y el software de Stata, versión 15, para la figura representativa) bajo la supervisión de dos bioestadísticos experimentados.

El comité ético de investigación clínica de HM Hospitales aprobó este estudio y todos los procedimientos siguieron las normas éticas del comité responsable de la investigación en seres humanos (institucional y nacional) y con la Declaración de Helsinki de 1964 y versiones posteriores.

3. Resultados

3.1. Características de los pacientes

En este estudio, 182 pacientes consecutivos incluidos con diferentes tipos de tumores avanzados recibieron tratamiento en el contexto de 27 ensayos clínicos de inmunoterapia en nuestro programa de ensayos clínicos de fase temprana.

Excluimos 10 (5.4%) pacientes que dejaron el tratamiento debido a la progresión clínica o a la toxicidad antes de la evaluación, 2 (1.1%) pacientes que retiraron su consentimiento para seguir el tratamiento convencional antes de la primera reevaluación, y 1 (0.5%) debido a cuestiones de consistencia radiológica, pues había sido revaluado con un PET CT SCAN.

De estos, en 4 (2.2%) se ha detectado pseudoprogresión, 27 (14.8%) tenían enfermedad estable, 6 (3.3%) tenían respuesta parcial y 132 (72.5%) experimentaron enfermedad progresiva como su mejor respuesta.

La tomografía computarizada previa a la línea de base no estaba disponible para 58 (31.8%) pacientes que también han sido excluidos.

No se pudo calcular la TGR para 3 pacientes (4,1%) porque las lesiones objetivo en la línea de base no estaban presentes en la evaluación previa a la línea de base.

Las características clínicas de los 182 pacientes totales y de los 71 pacientes confirmados como población evaluable, o muestra de interés, se resumen en la tabla 10.

		<i>Muestra Total</i> (n: 182)		<i>Muestra Evaluable</i> (n: 71)	
		n	Porcentage	n	Porcentage
Sexo	Mujer	92	50.5	35	49.3
	Varón	90	49.5	36	50.7
Edad mediana (años)	Mujer	56		53	
	Varón	57		55	
Status Fumador	Fumador pesado >15 cig/día	30	16.5	13	18.3
	Fumador leve <15 cig/día	26	14.3	10	14.1
	No Fumador	49	26.9	18	25.4
	No valorable	77	42.3	30	42.3
Sítio Primario	Colorrectal	56	30.8	25	35.2
	Pulmón	25	13.7	6	8.5
	Melanoma	13	7.1	2	2.8
	Mama	13	7.1	4	5.6
	Páncreas	12	6.6	6	8.5
	Vias Biliares	10	5.5	6	8.5
	Gástrico	8	4.4	4	5.6
	Cabeza y cuello	7	3.8	3	4.2
	Ovario	6	3.3	3	4.2
	Endometrio	5	2.7	2	2.8
	Próstata	4	2.2	2	2.8
	Riñón	2	1.1	1	1.4
	Esófago	2	1.1	2	2.8
	Canal anal	2	1.1	1	1.4

	Vejiga	1	0.5	0	0
	Otros sitios mixtos	13	7.1	4	7
Número de líneas previas	1	29	16	10	14.1
	2	69	37.9	30	42.3
	3	43	23.6	14	19.7
	≥4	41	22.5	17	23.9
Tipo de líneas previas	Inmunoterapia	22	12.1	9	12.7
	Otras terapias	160	87.9	62	87.3
RMH score	Score Malo	18	9.9	45	63.4
	Score Intermédio	49	26.9	17	23.9
	Score Bueno	115	63.2	9	12.7
Tipo de terapia experimental recibida	PD1/PDL1 en monoterapia	30	16.6	9	12.6
	PD1/PDL1 en combinación	110	60.4	44	61.9
	Otras Inmunoterapias	42	23	18	25.3

Tabla 10: Características Clínicas

La Tabla 11 muestra la asociación de la enfermedad hiperprogresiva (HPD) con tipos de tumores e inmunoterapias. El cáncer colorrectal fue el tipo de tumor más representado tanto en la muestra total (56 de 182-30,8%) como en la muestra evaluable (25 de 71-35,2%), lo que explica su predominio entre los pacientes de HPD independientemente de los criterios utilizados. Además, la mayoría de los pacientes recibieron combinaciones de PD-1/PDL1 con otros tratamientos IO.

	<i>Criterios de HPD</i>							
	Ferté		Le Tourneau		Garralda		Caramella	
Tumor Primario	N:17	%	N:17	%	N:26	%	N:6	%
<i>Colorrectal</i>	6	35%	5	29%	8	31%	3	50%
<i>Pulmón</i>	3	18%	4	23%	3	12%	1	17%
<i>Mama</i>	0	0%	0	0%	2	8%	0	0%
<i>Melanoma</i>	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%
<i>Páncreas</i>	2	12%	1	6%	3	12%	0	0%
<i>Estómago</i>	0	0%	1	6%	4	15%	0	0%
<i>Biliar</i>	3	18%	2	12%	1	4%	1	17%
<i>Cabeza y Cuello</i>	1	6%	1	6%	1	4%	0	0%
<i>Ovario</i>	1	6%	1	6%	1	4%	0	0%
<i>Endometrio</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Próstata</i>	0	0%	1	6%	0	0%	0	0%
<i>Cérvix</i>	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
<i>Tipos Mixtos</i>	1	6%	1	6%	2	8%	1	17%
Tipos de Tratamiento								
<i>PD1/PDL1 monoterapia</i>	2	12%	7	39%	4	15%	1	17%
<i>PD1/PDL1 combinaciones</i>	10	59%	8	45%	19	73%	4	67%
<i>Otros tipos de inmunoterapias</i>	5	29%	3	17%	3	12%	1	17%

Tabla 11: Tipos de tumor y tratamiento y criterios de HPD

Un total de 14 pacientes se sometieron a estudios de secuenciación genómica de nueva generación (NGS), encontrando algunas variantes y mutaciones no accionables y un paciente con una alta carga tumoral mutacional. Ninguno de ellos tenía inestabilidad de microsatélites.

Un análisis multivariado descartó cualquier correlación de las variables clínicas o genómicas con el HPD (incluyendo variables de factores pronósticos previamente descritos como la edad, LDH, albúmina, más de dos sitios metastásicos y puntuación de RMH).

3.2. Evaluación del HPD y concordancia entre los criterios

De los 71 pacientes evaluables, 17 (23,9%), 17 (23,9%), 23 (32,4%) y 6 (8,4%) tenían HPD según los criterios de Ferté, Le Tourneau, Garralda y Caramella, respectivamente.

De los 132 pacientes que han obtenido enfermedad progresiva como mejor respuesta, la HPD representó el 12,8%, el 12,8%, el 17,4% y el 4,5%, lo que está en consonancia con las publicaciones anteriores (9).

Para los pacientes que tenían una evaluación por tomografía previa a la tomografía basal, el tiempo medio entre la tomografía computada previa y la tomografía Basal fue de 1,4 meses (m).

La mediana del tiempo de tratamiento dentro del ensayo clínico fue de 1,59 m.

El coeficiente de fiabilidad del KR20 para estudiar la asociación interna de los cuatro criterios fue de 0,68.

Se encontró que esta baja consistencia estaba relacionada con los criterios de Garralda como causa de la discrepancia, ya que el coeficiente del modelo aumentó a un nivel consistente (0,71) cuando se excluyó esta definición.

Al estudiar el índice Cohen's-Kappa, la concordancia entre los criterios de Ferté y Le Tourneau fue la más alta (0,613) y 12 de 17 concordancias de los pacientes, mientras

que la concordancia más baja se encontró para Ferté y Garralda (Kappa=0,172, 8 de 23 concordancias de los pacientes).

Caramella mostró una concordancia ligeramente mejor, pero aún baja, con Ferté (Kappa=0,354, 5/17 pacientes), Le Tourneau (Kappa=0,255, 4/17 pacientes) y Garralda (Kappa=0,323, 6/23 pacientes).

Finalmente, el Kappa de Le Tourneau y Garralda fue de 0,241 (9/17 pacientes de acuerdo), mostrando alguna, pero también baja concordancia entre ambas definiciones de HPD.

De la misma manera, la matriz de similitudes de Jaccard mostró la mayor asociación entre los criterios de Ferté y Le Tourneau (55%), seguido de Le Tourneau y Garralda (29%). La menor concordancia se observó entre Le Tourneau y Caramella (21%), seguidos de Ferté y Garralda (25%), como se puede observar en la figura 3.

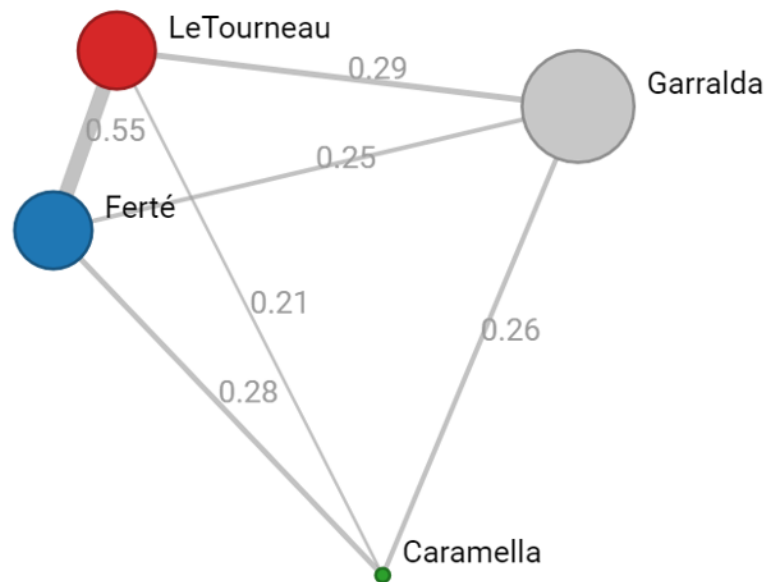


Figura 3. Representación esquemática de las asociaciones Jaccard entre los diferentes criterios. El tamaño de los puntos representa el porcentaje de HPD por las diferentes definiciones. La proximidad y el grosor de las líneas representan la fuerza de la asociación.

3.3. Aceleración de la Tumor Growth Rate (TGR)

Se calculó el TGR previo y posterior a la evaluación basal para determinar el cambio en la cinética del tumor en pacientes con HPD y sin HPD.

Se realizó una prueba t de muestra pareada para comparar el TGR Basal y el post Basal en la población evaluable y luego se estratificó de acuerdo con los cuatro criterios de definición de HPD.

No se observaron diferencias significativas entre el TGR pre basal y el TGR post basal (Pre basal=196,7, SD=565,27, vs Post basal=78,8, SD=137,86, p=.93).

Sin embargo, cuando se seleccionaron los pacientes que tenían la definición de HPD por Ferté, las diferencias de TGR antes y después del periodo basal fueron significativas (Pre basal=20.54, SD=36.70 vs post basal=112.36, SD=89.94, $p < .001$).

Se observaron resultados similares para los criterios de Le Tourneau, con diferencias estadísticamente significativas antes y después del tratamiento con IO (Pre basal=47.15, SD=37.12, vs Post basal=171.92, SD=242.44, $p=.042$).

Por otro lado, para los criterios de Garralda y Caramella no se observaron estas diferencias en la cinética del TGR (pre basal de Garralda=215,79, SD=436,40 vs post basal=177,25, SD=206,78, $p=.7$, y Caramella pre basal=-41,34, SD=58,16 vs post basal=347,14, SD=357,72, $p=.07$) como está representado en la figura 4.

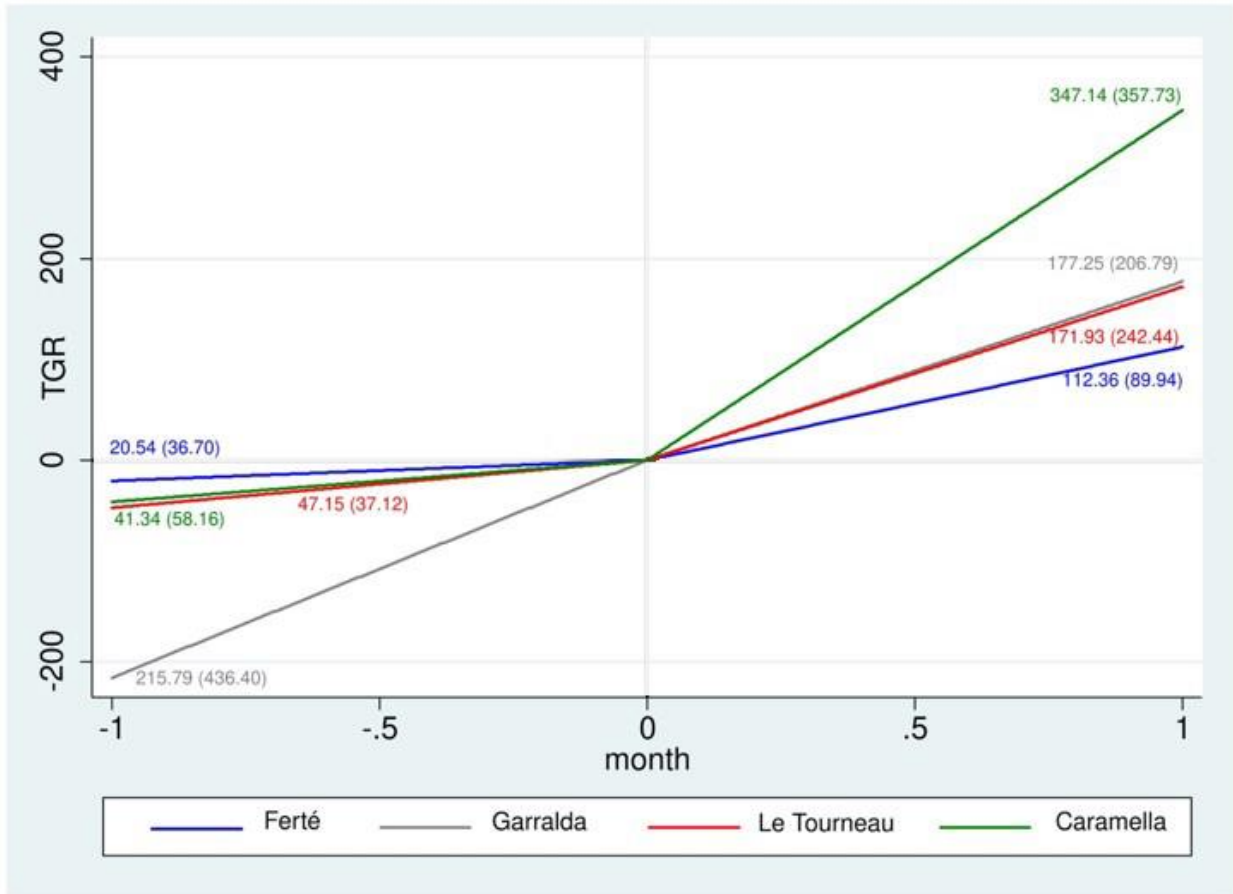


Figura 4. Comparación representativa del TGR pre y post basal entre los pacientes que se considera que tienen HPD según los cuatro diferentes criterios radiológicos evaluados. La mediana del TGR se expresa como la pendiente de la línea y la desviación estándar entre paréntesis.

3.4. Criterios de HPD e impacto clínico

La supervivencia libre de progresión (PFS) fue consistentemente más baja en los pacientes que tenían HPD según cualquiera de los cuatro criterios, reflejando subgrupos de pacientes con peor desarrollo clínico.

La mediana de la PFS para la población con HPD por Ferté fue de 1.4 m ($p=.04$), Saada-Bouزيد 1.1 m ($p=.01$), Garralda 1.4 m ($p=.01$), y Caramella 0.63 m ($p=.01$) comparado con 1.6 m en la población sin HPD (Figura 5).

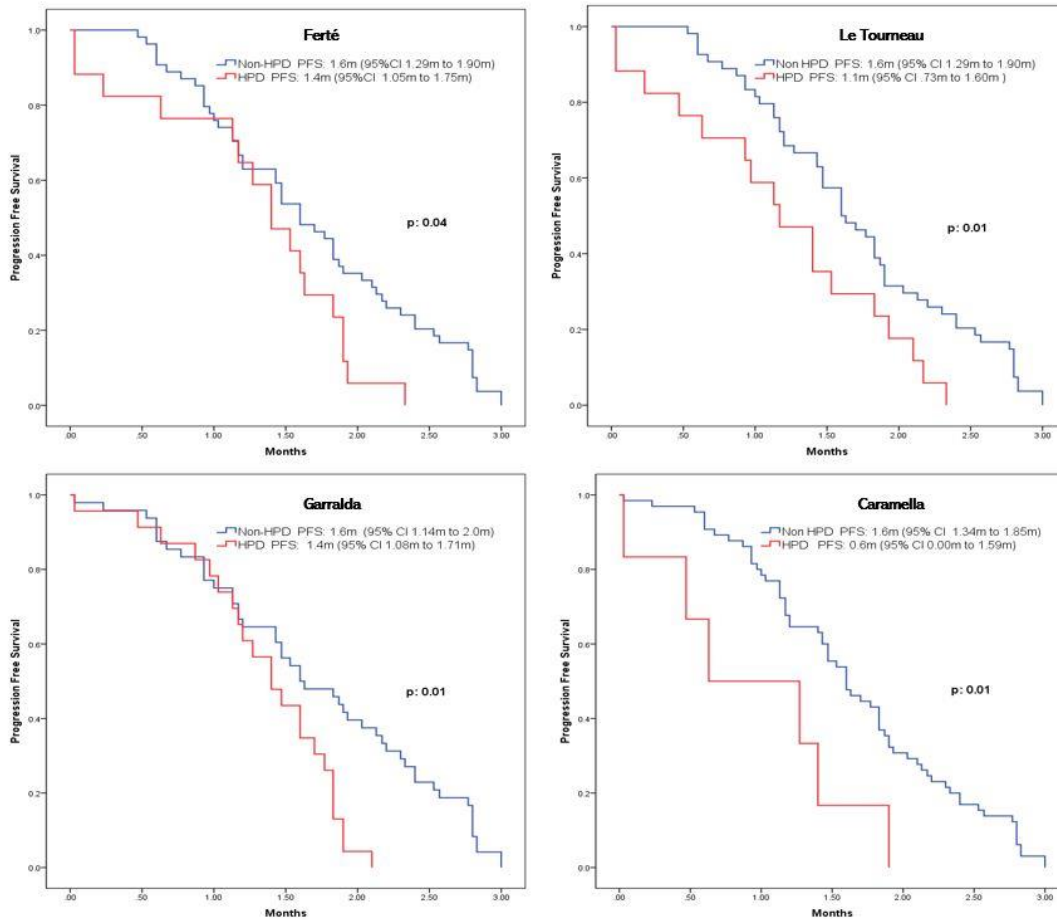


Figura 5: Supervivencia Libre de Progresión por criterio diagnóstico de HPD

En cuanto a la mediana de la SG, sólo el criterio de Caramella evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con HPD y los que no fueron considerados HPD (1,8 m vs 4,1 m, $p=0,038$) (Figura 6).

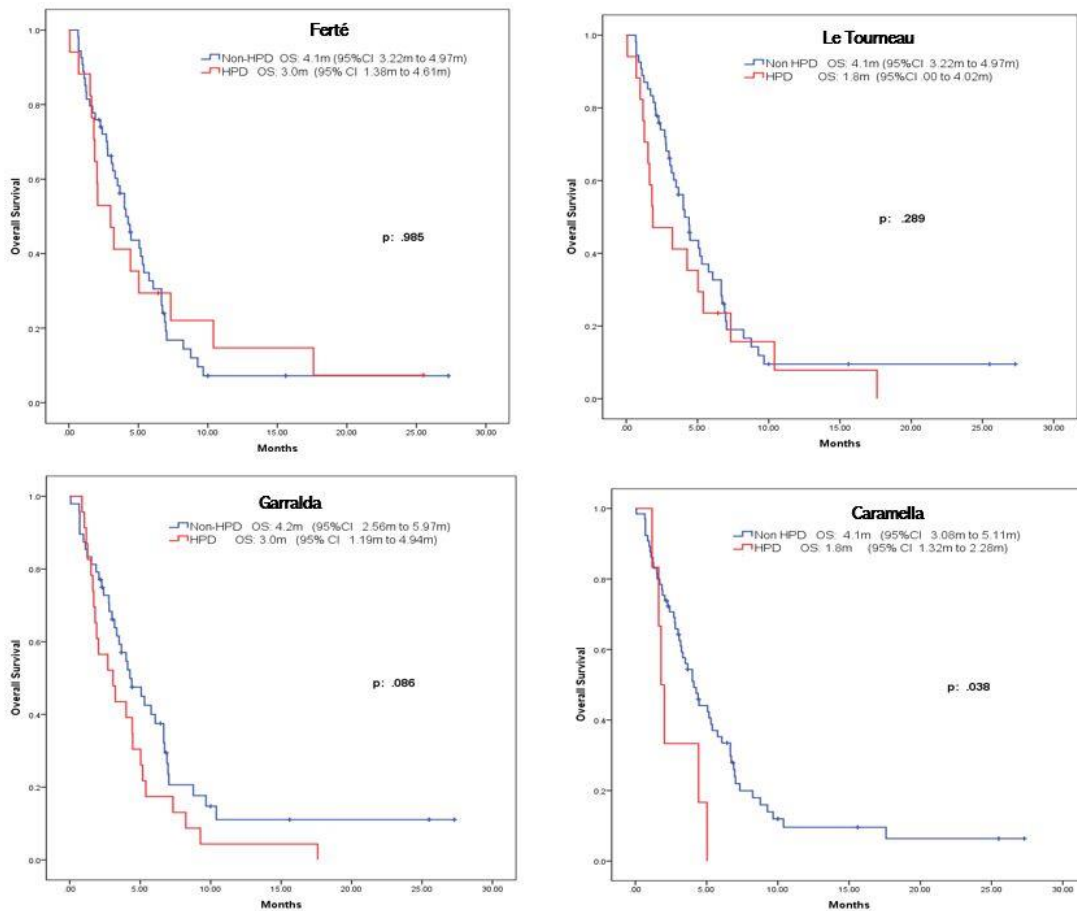


Figura 6: Supervivencia Global por criterio diagnóstico de HPD

El desarrollo de nuevas lesiones tumorales en la evaluación posterior a la línea de base estuvo presente en el 62,7% de los pacientes. Según el criterio de Garralda, el 92,3% de los pacientes tenían una nueva enfermedad metastásica, que era la causa de la atribución del HPD en el 20% de los casos.

La nueva enfermedad metastásica también se confirmó en pacientes con HPD según los criterios de Caramella, Ferté y Le Tourneau en el 100%, 76,5% y 66,7%, respectivamente, aunque en estos casos, la presencia de nuevas lesiones metastásicas no forma parte de la definición de HPD.

Una proporción significativa de pacientes con HPD no pudo recibir ningún otro tipo de tratamiento debido al deterioro de su estado de rendimiento. Esto ocurrió en el 66,7% (4/6) de los pacientes de Caramella, el 64,7% (11/17) de los pacientes de Ferté, el 72% (13/18) de Le Tourneau y el 57% (15/26) de Garralda.

En el caso del subgrupo con progresión de su enfermedad que no era HPD esta tasa fue menor, ya que la proporción de pacientes que no pudieron someterse a un nuevo tratamiento fue del 57% (37/65), el 55% (30/54), el 53% (30/56) y el 58% (28/48), respectivamente. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas, posiblemente limitadas por el número total de pacientes evaluables.

Los datos sobre las líneas de tratamiento posteriores reflejan una tendencia a peores resultados para los pacientes de HPD. Los pacientes con HPD que experimentaron deterioro del ECOG (de 0-1 a 2-3) han recibido, en números absolutos, líneas adicionales después de la progresión de la enfermedad en una proporción menor que los pacientes sin HPD. Esto ocurrió en el 66,7% (4/6) de los pacientes con HPD de Caramella, el 64,7% (11/17) de Ferté, y el 76,5% (13/17) de Le Tourneau, con valores más altos en comparación a los valores de los respectivos pacientes no-HPD (57%, 37/65; 56%, 30/54; y 52%, 28/54, respectivamente). Sin embargo, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas, posiblemente por el número total limitado de pacientes evaluables. Por otro lado, El 56% (13/23) de los pacientes con HPD y el 58% (28/48) de los pacientes sin HPD por los criterios de Garralda, es decir, la misma proporción de pacientes, no podían ser sometidos a una nueva línea de tratamiento después de la progresión de la enfermedad.

4. Discusión

En este estudio se compararon cuatro criterios radiológicos para la identificación del HPD en el mismo conjunto de pacientes con cáncer avanzado para determinar su concordancia interna, así como su capacidad para captar, de diferentes maneras (dinámica del TGR e impacto clínico), el concepto biológico de la aceleración del tumor del paciente debido a la respuesta paradójica a los fármacos IO anticancerígenos.

De nuestro estudio se pueden derivar tres conclusiones importantes:

En primer lugar, y lo más importante, confirmamos que la HPD es un fenómeno real y preocupante inducido por los fármacos IO. A los datos relativos al HPD de otras series de los últimos años (71,72,74,75,79,80), así como al intrigante perfil cruzado de las curvas de supervivencia actuarial de los estudios aleatorios con fármacos IO vs. agentes no IO (86–90), aquí añadimos evidencia con respecto a las diferencias en los TGR antes y durante la terapia IO en pacientes con HPD, cuya aceleración de los TGR se traduce en su deterioro clínico debido a esta toxicidad relacionada con IO, como se refleja en una menor PFS y menores probabilidades de recibir líneas de rescate de terapias adicionales, en comparación con los pacientes con un estado progresivo, pero sin HPD.

Nuestro estudio identificó subconjuntos de pacientes con HPD según los diferentes criterios entre los pacientes con enfermedad progresiva como mejor respuesta, que van desde el 8,4% (Caramella) (79) hasta el 24,9% (Ferté) (75) y Le Tourneau(72) , lo que concuerda con otras publicaciones. Se trata de valores significativos, ya que se refieren a pacientes que han recibido un importante efecto perjudicial del tratamiento con IO, que por lo general sería grave o incluso mortal si no se tiene en cuenta de manera proactiva. Los organismos reguladores, las empresas farmacéuticas, los oncólogos y las asociaciones de pacientes deben tomar medidas sobre esta cuestión para proteger a los pacientes de cáncer.

A este respecto, probablemente sea necesario incorporar la evaluación del HPD en los ensayos clínicos de IO, incluir el HPD como efecto secundario de grado 3 a 5 de los medicamentos IO en la evaluación de los EA del NCI-CTC, informar a los pacientes antes de la entrada en el estudio o del tratamiento convencional con IO (mediante el proceso de consentimiento) de la posibilidad de que se produzca el HPD, incorporar el HPD como una nueva categoría de respuesta en las mediciones de tumores relacionados a la inmunoterapia (iRECIST) y, cuando se realicen análisis más precisos, incluir esta información sobre el HPD en las bulas de los inmunoterápicos aprobados.

Las empresas farmacéuticas deben describir las tasas objetivas de HPD de sus medicamentos IO y dirigir los ensayos clínicos prospectivos para incluir esta evaluación como un criterio de valoración secundario. Además, aunque el HPD es un evento adverso indeseable en cualquier punto de la enfermedad, sus consecuencias en el entorno adyuvante podrían ser particularmente relevantes en esta intención curativa, y desafiantes (ya que, por definición, no hay ninguna enfermedad evaluable en las imágenes previas a la línea de base), y los pacientes y los clínicos deberían ser conscientes de ello.

En general, los pacientes con terapia IO deben ser objeto de un seguimiento cuidadoso, haciendo hincapié meticulosamente en los síntomas de inicio temprano o en el empeoramiento que podría sugerir hiperprogresión de la enfermedad, a fin de reevaluarla con tomografías computarizadas lo antes posible en ese contexto.

En segundo lugar, nuestro estudio pone de relieve la necesidad de realizar evaluaciones obligatorias de la TC antes de la línea de base para permitir la medición de la TGR y la identificación de la respuesta HPD a los medicamentos IO.

Un aspecto importante de nuestra evaluación fue evaluar en qué medida estos diferentes criterios reflejaban el concepto subyacente del fenómeno del HPD como aceleración de

la enfermedad inducida por los medicamentos IO, en lugar de sólo una enfermedad de crecimiento rápido natural no afectada por la terapia IO.

Encontramos resultados consistentes que favorecen el uso de mediciones tumorales previas a la línea de base (es decir, los criterios de Ferté, Le Tourneau y Caramella). Estos son los únicos criterios que reflejan un cambio significativo en la dinámica del TGR (figura 3). Sin embargo, el aumento del TGR fue estadísticamente significativo sólo por las definiciones de Ferté y Le Tourneau ($p=0,00$ y $0,04$, respectivamente), ya que las diferencias observadas por los criterios de Kas no pudieron confirmarse, probablemente limitadas por el bajo número de pacientes con HPD que este método menos sensible identifica.

Además, estos tres criterios que se basan en evaluaciones de la terapia previa a la OI reflejan un deterioro más pronunciado de los pacientes con HPD, en comparación con sus homólogos no HPD, ya que un mayor número de estos pacientes no pueden recibir líneas adicionales de terapia, lo que concuerda con informes anteriores (91).

Por último, de los criterios analizados en nuestro estudio, nuestros resultados sugieren que los reportados por Le Tourneau (72) son preferibles. Consistentemente, nuestro estudio mostró una mucho mejor concordancia y acuerdo entre los criterios de Ferté y Le Tourneau (los índices Kappa y Jaccard de Cohen de $0,61$ y 55% , respectivamente).

Esto refleja la falta de mediciones tumorales previas a la línea de base en los criterios de Garralda, que son esenciales para explorar el cambio en el TGR que los medicamentos IO deben inducir para que ocurra el HPD.

Los criterios de Caramella identifican un subgrupo muy selectivo y pequeño de pacientes con HPD utilizando un método de baja sensibilidad, que se deriva de los criterios muy restrictivos de HPD basados en un aumento muy grande de la cinética del tumor (con un diferencial de TGR superior a 100) y la progresión de la enfermedad definida por un aumento significativo de la carga tumoral; como resultado, sólo un subgrupo muy

pequeño de pacientes satisface estos criterios para el HPD, lo que dificulta las comparaciones entre grupos. Así pues, los criterios de Kas no logran identificar a algunos pacientes con HPD; y, en el campo de la oncología, los métodos de diagnóstico generalmente deben ser muy sensibles. Si bien los criterios de Le Tourneau y Ferté parecen funcionar igualmente bien en la detección de la enfermedad, desde una perspectiva práctica, encontramos que era más fácil evaluar la enfermedad sobre la base de estimaciones bidimensionales para el TGK (Le Tourneau) que de estimaciones tridimensionales para el TGR (Ferté).

Este estudio tiene algunas limitaciones. Fue un análisis retrospectivo, con pacientes consecutivos y no seleccionados, y se refirió a un programa de ensayos clínicos de fase temprana que generalmente incluía a pacientes de cáncer con pocas opciones terapéuticas, posiblemente con tumores biológicamente más agresivos, y que estaban recibiendo una variedad de diferentes tratamientos IO, incluyendo inhibidores de punto de control, agonistas y sus combinaciones.

Dicho esto, dado que no se trata de un estudio terapéutico, sino que se centra en comparaciones dentro de una misma serie de diferentes criterios radiológicos que se aplican a todos los pacientes incluidos, los sesgos clásicos asociados a un análisis retrospectivo no deberían tener un efecto negativo en estos resultados, ya que los posibles defectos estarían afectando por igual a todas las comparaciones.

5. Conclusiones

- La HPD con la terapia IO está presente en un porcentaje relevante de los pacientes de nuestro estudio (23,9%, 23,9%, 32,4% y 8,4% según los criterios de Ferté, Le Tourneau, Garralda y Caramella, respectivamente) y refleja un cambio en el comportamiento biológico de la enfermedad y a un impacto clínico inducido por la inmunoterapia, una vez que está relacionada con aceleración de la cinética tumoral demostrada por cambios en la TGR.
- Nuestra investigación no ha encontrado (en análisis uni y multivariado) asociación de ninguna característica clínica o genómica con la aparición de la hiperprogresión.
- La aceleración de la cinética tumoral relacionada a HPD está asociada con el deterioro clínico y la disminución estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión, independiente del criterio utilizado para diagnosticarla, que el mero crecimiento natural de la enfermedad.
- Solamente el criterio de Caramella evidenció diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con HPD y los que no fueron considerados HPD, en cuanto a la supervivencia global de los pacientes.
- Los criterios de Ferté y Le Tourneau son los que más están en concordancia en la detección de la HPD.
- La baja concordancia del criterio de Garralda con los demás criterios pone en claro la necesidad de evaluación de las tomografías computarizadas previas al periodo basal para permitir la identificación del fenómeno de HPD en pacientes sometidos a inmunoterapia.

- El criterio de Caramella se ha demostrado ser muy restrictivo, seleccionando como HPD a muy pocos pacientes, lo cual deriva en no apreciarse de manera estadísticamente significativa los cambios en la cinética del crecimiento tumoral medida por la TGR al no tener suficientes casos y poder estadístico.
- Hay una necesidad urgente de establecer advertencias de seguridad o señales de alerta durante la investigación clínica y en la terapia convencional con medicamentos IO para proteger a los pacientes de los posibles efectos perjudiciales de la HPD.
- Entre los criterios de HPD analizados, nuestros datos favorecen el criterio propuesto por Le Tourneau por su capacidad de identificar correctamente a pacientes que presentan HPD a la inmunoterapia y la factibilidad de su aplicación en la práctica diaria sin necesidad de realizar mediciones complejas, como, por ejemplo, en el caso del criterio de Ferté.

6. Anexos



CEU

Escuela Internacional
de Doctorado

ANEXO I

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

Cumpliendo las Normas Regulatoras de los estudios de Doctorado en la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO), SOLICITO su autorización para proceder al depósito y defensa de mi Tesis Doctoral titulada " COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD HIPERPROGRESIVA A LA INMUNOTERAPIA " y dirigida por el Dr/es D. EMILIANO CALVO ALLER

Adjuntando la documentación requerida que indico a continuación:

- Curriculum vitae del solicitante.
- Documento de actividades personalizado visado por el director y de la Comisión Académica, en el que deberá constar la realización de la estancia en un centro de investigación conforme a lo previsto en la Memoria del Programa correspondiente.
- Un ejemplar encuadernado de la tesis doctoral y otro en formato electrónico.
- Una propuesta de tribunal evaluador formada por cinco miembros más dos suplentes (en el caso de los Programas de Doctorado en Derecho y Economía y Medicina Traslacional, la propuesta puede ser de tres o cinco miembros en ambos casos más dos suplentes), adjuntando sus méritos más destacados (**ANEXO II**).
- Conforme a lo exigido por las respectivas memorias y las comisiones académicas de los programas, deberá sumarse una copia de las publicaciones derivadas de la tesis doctoral (**ANEXO III**).

Si el doctorando aspirase a obtener la Mención Internacional al título de Doctor, además será necesario:

- Incluir un miembro internacional en la propuesta de tribunal, así como su correspondiente suplente (diferente del responsable del Centro donde se ha realizado la estancia) (**ANEXO II**).
- Dos informes de expertos doctores internacionales pertenecientes a alguna institución de educación superior o instituto de investigación no española (diferentes del responsable del Centro donde se ha realizado la estancia) (**ANEXO IV**).
- La documentación que acredite que el candidato reúne todos los requisitos establecidos en el punto 1 del art. 15 del RD 9/2011.

Madrid, 10 de Nov. de 2020....

Ana Luíza Gomes de M Wiermann

Fdo. D./D^a. ANA LUIZA GOMES DE MORAIS WIERMANN

Doctorando



CEU

Escuela Internacional
de Doctorado

ANEXO I

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

Por la presente le comunico que, como Director/es de la Tesis Doctoral realizada por D/D^a ANA LUIZA GOMES DE MORAIS WIERMANN, titulada "COMPARACIÓN DE LOS CRITERIOS RADIOLÓGICOS DE ENFERMEDAD HIPERPROGRESIVA A LA INMUNOTERAPIA", considero que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y solicito que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa siguiendo las normas establecidas para el caso.

Madrid, ...10... de Nov. de 2020..

Fdo D./Dña Emiliano Calvo

Director de la Tesis

Fdo D./Dña.....

Codirector/es de la Tesis

CALVO ALLER
EMILIANO -
08981523T

Digitally signed by
CALVO ALLER
EMILIANO -
08981523T
Date: 2020.11.10
06:36:31 +01'00'



CEU

Escuela Internacional
de Doctorado

ANEXO II

Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

A tenor de lo dispuesto en las Normas Regulatoras de los estudios de Doctorado en la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO) elevo la propuesta, con la aprobación de mi director/es de Tesis, de composición del Tribunal que juzgue mi Tesis Doctoral dirigida por D. DR EMILIANO CALVO.....

Especialistas¹:

PRESIDENTE:

Dr. D. José Luiz Gonzalez Larriba

Cargo Académico: Catedrático de Oncología Médica del Departamento de Medicina

Universidad/Centro: Universidad Complutense de Madrid

Dirección postal: C/ Martín Lago s/n 28040 - Madrid - Servicio de Oncología Médica Hospital Clínico San Carlos

e-mail: jglarriba@salud.madrid.org

Teléfono: +34 91 330 35 46

Especialista internacional: SI NO

VOCAL 1

Dr. D. José Luis Pérez Gracia

Cargo Académico: Profesor Titular de Medicina de la Universidad de Navarra

Universidad/Centro: Universidad de Navarra

Dirección postal: Avda. Pío XII 36 31008, Pamplona

e-mail: jlgracia@unav.es

Teléfono: +34 658 92 02 12

Especialista internacional: SI NO

VOCAL 2

Dr. D. António Cubillo

Cargo Académico: Director de Docencia de Oncología Universidad San Pablo CEU

Universidad/Centro: Universidad San Pablo CEU

Dirección postal: Calle Oña, 10 - 28050 Madrid

e-mail: acubillo@hmhospitales.com

Teléfono: +34 657 349 874

Especialista internacional: SI NO

¹ En caso de optar a la Mención Internacional en el título de Doctor, uno de los cinco miembros, con su correspondiente suplente, deberán cumplir los requisitos que se indican en el artículo 15.1d) del RD 99/2011, e identificarse como especialista internacional en el listado.



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

ANEXO II

VOCAL 3

Dr. D. Víctor Moreno

Cargo Académico: Ph. D. , Director de Investigación Clínica de la Unidad de Ensayos de Fase 1 de la Fundación Jiménez Díaz

Universidad/Centro: Fundación Jiménez Díaz

Dirección postal: Avenida. de los Reyes Católicos, 2 28040 Madrid (España)

e-mail: victor.moreno@startmadrid.com

Teléfono: +91 550 48 00 ext 2805

Especialista internacional: SI NO

SECRETARIO:

Dr. D. Jesús Rodríguez Pascual

Cargo Académico: Profesor Contratado Doctor / Profesor de Prácticas Clínicas, Oncología

Universidad/Centro: Universidad CEU San Pablo

Dirección postal: Avenida. de la Ciudad del Barcelona 138, escalera 3, 7°C, Madrid

e-mail: jrodriguez@hmhospitales.com

Teléfono: +34 626225744

Especialista internacional: SI NO

¹ En caso de optar a la Mención Internacional en el título de Doctor, uno de los cinco miembros, con su correspondiente suplente, deberán cumplir los requisitos que se indican en el artículo 15.1d) del RD 99/2011, e identificarse como especialista internacional en el listado.



CEU

Escuela Internacional
de Doctorado

ANEXO II

SUPLENTE PRESIDENTE:

Dr. D. Jesús García Foncillas

Cargo Académico: Director de Oncología Traslacional del Instituto de Investigación Sanitaria de la FJD-UAM.

Universidad/Centro: Universidad Autónoma de Madrid

Dirección postal: Avda. Reyes Católicos, 2 -28040 Madrid

e-mail: jesus.garciafoncillas@oncohealth.eu

Teléfono: +34 91 550 48 00

Especialista internacional: SI. NO.

SUPLENTE:

Dr. D. Bernard Doger , Ph. D.

Cargo Académico: Investigador clínico de ensayos de fase temprana con enfoque en la inmunoterapia del cáncer

Universidad/Centro: START Madrid-Fundacion Jimenez Diaz

Dirección postal: Avda. Reyes Católicos, 2 -28040 Madrid

e-mail: bernard.doger@startmadrid.com

Teléfono: +34 91 550 48 00

Especialista internacional: SI. NO.

Madrid, 20 de Nov de 2020.

Se adjunta curriculum abreviado de cada uno que incluye las tres publicaciones más recientes sobre el tema.

Fdo. D./Dª. Ana Luiza Gomes de Moraes Wiermann

Doctorando

VºBº D. EPILIANO CALVO

Director/es de la Tesis

¹ En caso de optar a la Mención Internacional en el título de Doctor, uno de los cinco miembros, con su correspondiente suplente, deberán cumplir los requisitos que se indican en el artículo 15.1d) del RD 99/2011, e identificarse como especialista internacional en el listado.



Estimado/a Director/a de la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO),

En cumplimiento de las Normas Regulatoras de los estudios de Doctorado en la CEU Escuela Internacional de Doctorado (CEINDO) adjunto las publicaciones que se detallan a continuación:

1.

Autores¹: Ana Luiza Gomes da Morais, Maria de Miguel, José Miguel Cardenas, Emiliano Calvo.

Título: Comparison of radiological criteria for hyperprogressive disease in response to immunotherapy.

Revista: Cancer Treatment Reviews

Año: 2020

Volumen y páginas: 91, 102-116

2.

Autores¹: Ana Luiza Gomes da Morais, Jose M Cardenas, Maria de Miguel, V Bori, Irene Moreno, G Ao, R Liu, F Bergaz, A Cubillo, Emiliano Calvo

Título: Comparative assessment of different radiological criteria to identify paradoxical hyperprogression (HPD) to IO drugs.

Revista: Journal of Clinical Oncology

Año: 2020

Volumen y páginas: Vol 38, no. 15, suppl. Pub Online DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e15229

3.

Autores¹:

Título:

Revista:

Año:

Volumen y páginas:

4.


Autores¹:

Título:

Revista:

Año:

Volumen y páginas:

Dr. BRILIANO GOMES, DIRECTOR


Fdo. D./D^a. Ana Luiza Gomes de Morais Wiermann
Doctorando

¹ Marcando en negrita la posición del interesado.



Complications of Treatment

Comparison of radiological criteria for hyperprogressive disease in response to immunotherapy

Ana Luiza Gomes da Morais^a, Maria de Miguel^a, José Miguel Cardenas^b, Emiliano Calvo^{a,*}^a START Madrid-HM CIOCC, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Calle Oña, 10, 28050 Madrid, Spain^b Departamento de Matemática Aplicada y Estadística, San Pablo CEU University, Calle Julián Romea, 18, 28003 Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Hyperprogressive disease
Immunotherapy
iRECIST
Radiological criteria
Immune-related toxicity

ABSTRACT

Hyperprogressive disease (HPD) is a concerning paradoxical acceleration of cancer growth induced by immune drugs. The lack of standard radiological criteria makes its study challenging. We reviewed the literature and compared the main criteria for HPD proposed by Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella to address this relevant unmet need in Immune-oncology.

Among 182 consecutive patients with advanced cancer treated with immunotherapy in early-phase clinical trials, 71 with progressive disease at the first evaluation were eligible. HPD patients were studied regarding tumor growth dynamics and clinical impact.

HPD occurred in 17 (23.9%), 17 (23.9%), 23 (32.4%) and 6 (8.4%) patients, as defined by Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella, respectively. The strongest association was found between the Ferté and Le Tourneau criteria ($Kappa = 0.61$), and the Jaccard similarity index varied from 55% (Ferté and Le Tourneau) to 21% (Le Tourneau and Caramella). The Ferté and Le Tourneau criteria showed statistically significant differences between pre-baseline and post-baseline tumor growth rate in patients with HPD, which could not be confirmed with the Caramella and Garralda criteria. Significant differences in progression-free survival were observed between non-hyperprogressors and hyperprogressors, with all criteria. The proportion of patients that could not receive additional lines of therapy was higher in the HPD group.

HPD is an immunotherapy-related acceleration of tumor growth kinetics, with a consequent negative clinical impact. Pre-baseline CT scans and tumor growth rate evaluations are required to identify HPD. Our analysis favors the use of the Le Tourneau method, as it captures adequately the HPD phenomenon and is more convenient to use.

Introduction

Immune-checkpoint inhibitors (ICIs) have been added to the therapeutic armamentarium for the treatment of many advanced cancers such as melanoma [1], non-small cell lung cancer (NSCLC) [2,3], renal cell carcinoma (RCC) [4], squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN)[5] and urothelial carcinoma [6,7]. Various factors such as the status of the patient's immune system or the mechanism of action of immune-oncology (IO) drugs, are responsible for their characteristics regarding antitumor efficacy and toxicity [8].

With adequate modulation of the immune system, IO therapies can produce long-term responses in 10%-30% of patients, which translate into prolonged treatment-free survival and unprecedented

improvements in overall survival (OS) [9]. Nevertheless, the radiological evaluation of patients receiving immunotherapies can be challenging, as different patterns of response, such as paradoxical pseudoprogressive disease (PPD), can appear and potentially hinder the benefit that patients may gain with these therapies. The proportion of patients who exhibit PPD is typically below 10%, but rates may differ among different tumor types [10]. To maximize the potential of IO therapeutics, the PPD concept has been incorporated into different immune-related radiological response criteria, thus allowing patients with progressive disease to continue treatment if they remain clinically stable and undergo an early reassessment of the disease.

On the other hand, there is accumulating evidence of a subset of patients who exhibit accelerated tumor progression as a consequence of

* Corresponding author at: START Madrid-HM CIOCC, Centro Integral Oncológico Clara Campal, Hospital Universitario HM Sanchinarro, Calle Oña, 10, 28050 Madrid, Spain.

E-mail address: emiliano.calvo@startmadrid.com (E. Calvo).

<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102116>

Received 22 September 2020; Received in revised form 19 October 2020; Accepted 20 October 2020

Available online 29 October 2020

0305-7372/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

their anti-PD1/PD-L1 treatment [11]. This proposed hyperprogressive disease (HPD) is a severe and even life-threatening condition that could lead to a drastic reduction in the patient's life expectancy as a result of IO treatment [12,13]. HPD differs from naturally rapidly growing disease in patients with aggressive, highly replicative tumors and a consequent poor prognosis independent of the therapy administered. In contrast, HPD refers to a change in the kinetics of tumor growth, which is accelerated as a result of the mechanism of action of the IO administered. No predictive factors have yet been identified and the biological underpinnings are unknown. Older age and a greater number of metastatic sites or molecular alterations, such as MDM2/MDM4 amplification or EGFR, might be related to HPD [14]. In randomized clinical trials, HPD might be responsible, in part, for the initial detrimental effect observed in the IO arm's comparative actuarial survival curves, which is followed by a crossover and longer-term benefit with the IO vs control arm drug [3]. Due in part to the lack of a standard definition and measurement criteria, high variability in the rate of HPD has been described; ranging from 9% in mixed solid tumors [12] to 14% in NSCLC [13] and 29% in SCCHN [15].

A key parameter for identifying patients with HPD is tumor growth rate (TGR), i.e., the increase in tumor volume over time. The analysis of TGR, as first described by Gómez-Roca et al. in 2011, combines the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) sums of target lesions and the time between tumor evaluations, allowing for a dynamic and quantitative evaluation of tumor volume kinetics [16]. Later, Ferté et al. [12], from the same institution, first used TGR to define HPD related to IO, by exploring the difference in TGR between before and on immunotherapy. In their series, 9% of patients with solid tumors were identified to have HPD.

Caramella et al., from the same group, recently performed a comprehensive comparison of different HPD measurement criteria and proposed their own criteria that assume both a large increase in tumor kinetics and a poor survival outcome in patients with NSCLC. They also considered a differential TGR, but with a threshold of greater than 100, and progressive disease by RECIST. In that study, HPD was found in 8.4% of patients [17].

Consistent with the concept of the comparison of tumor growth kinetics (TGK) before and during IO treatment, as first defined by Le Tourneau et al. in 2012 [18], researchers from the same institution simplified the definition of HPD later on, and based it only on changes in the bi-dimensional tumor dynamics over time. In this retrospective cohort study, HPD was present in 29% of patients with SCCHN [15].

These criteria may be challenging to use in daily practice, as pre-baseline imaging is not always available and, consequently, pre-IO tumor growth dynamics can be difficult to determine. Therefore, Garralda et al. recently calculated HPD as an increase in tumor size and/or the appearance of new lesions during IO treatment, without including any pre-baseline tumor evaluation. They reported an HPD rate of 10.7% in their series, without considering differential tumor growth rates or kinetics [19].

While many IO therapies have been approved or are in development, there are still no standard radiological criteria for the evaluation of HPD. The lack of a proper definition for HPD, and the major conceptual and practical differences between the reported criteria, make it difficult to determine the precise impact of this concerning paradoxical response to IO drugs. In this article, we retrospectively compared these reported HPD criteria in our own series of consecutive patients.

While other HPD criteria have been described, their perspectives have been similar to those discussed above, and thus they are not considered here. Kato et al. applied an HPD assessment derived from Ferté, but focused more on molecular predictive biomarkers than on HPD measurement criteria [14]. Two other studies were based on Gómez-Roca's definition of TGR, and therefore were very similar to the Ferté criteria for HPD. Ferrara et al. determined HPD as RECIST progressive disease on the first CT scan during treatment with an absolute increase in the TGR exceeding 50% per month [13]. Finally, Singavi

et al. defined HPD as a doubling of the TGR and an increase in tumor size of 50%, albeit in a very small patient population [20]. These reports are included in the comprehensive comparison by Caramella et al., who proposed an improved measurement model, and therefore included as one of the comparators in our study [17].

Patients and methods

Patients

Consecutive advanced-cancer patients treated with single agents or combinations of immunotherapy within the Early Phase Clinical Drug Development program at START Madrid-CIOCC were retrospectively analyzed. All evaluable patients for HPD assessment had progressive disease (PD) as best response to the experimental IO treatment. In addition, three CT scans had to have been performed at the same institution at baseline (no more than 30 days before the first dose of IO treatment), pre-baseline (last image before baseline, which determines progressive disease in response to a previous line of therapy), and post-baseline (first reassessment while on experimental IO treatment). An independent RECIST 1.1 radiological evaluation was performed by two clinical researchers and a senior radiologist. Baseline RECIST 1.1 measurements were collected, and targets and non-target lesions in pre-baseline and post-baseline CT scans were identified. In post-baseline reassessments, new lesions were also collected. Tumor growth dynamics, i.e., TGR and TGK, were calculated for all patients at pre-baseline and post-baseline. Patients with non-measurable disease only, as per RECIST 1.1 criteria, could not be assessed for TGR/TGK and were excluded from analyses.

HPD definitions

Ferté et al. [12]: Tumor growth was measured as $TG = 3\log(D_t/D_0)/t$, where D_t is the sum of the diameters of the target lesions post-baseline, D_0 is the sum of the diameters at baseline, and t is time. TGR was expressed as the increase in tumor volume within one month: $TGR = 100[\exp(TG) - 1]$ [16,21]. HPD was defined as objective progressive disease by RECIST at the first on-IO evaluation, plus a two-fold or greater increase in the tri-dimensional TGR ratio during IO treatment in comparison with its pretreatment TGR.

Le Tourneau et al. [15]: The TGK rate pre-baseline (TGK_{pre}) was defined as the difference in the sum (S) of the largest diameters of the target lesions per unit of time (T) in months between pre-baseline and baseline imaging: $(S_0 - S_{pre}) / (T_0 - T_{pre})$. Similarly, $TGK_{post} = (S_{post} - S_0) / (T_{post} - T_0)$. The TGK ratio (TGKR) was taken as the ratio of TGK_{post} to TGK_{pre} , and $TGKR \geq 2$ was considered to be HPD.

Garralda et al. [19]: HPD was defined as an increase in the measurable lesions of at least 10 mm, plus an on-IO treatment increase of $\geq 40\%$ in the sum of target lesions compared to baseline and/or an increase of $\geq 20\%$ in the sum of target lesions compared to baseline plus the appearance of new lesions in at least 2 different organs.

Caramella et al. [17]: HPD was defined as progressive disease according to RECIST 1.1 and a difference between pre-baseline and post-baseline TGR of greater than 100.

Statistical analyses

A survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method and the log-rank test was used for statistical comparisons. Progression-free survival (PFS) was evaluated according to each of the four criteria (Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella) in comparison to patients with objective PD as their best response. The Kuder–Richardson reliability coefficient (KR20), which is used to study the internal consistency of binary variables, was used; a value below 0.7 is associated with low consistency. A similarity matrix by the Jaccard method was used to evaluate agreement among the criteria. All criteria were compared with

Fisher's exact tests and concordance was determined with Cohen's Kappa coefficient (K). Cohen's Kappa is a quantitative measure of agreement, where 0.01–0.20 is considered slight agreement, 0.21–0.40 is fair, 0.41–0.60 is moderate, 0.61–0.80 is substantial, and 0.81–1.00 is near-perfect agreement. Data for continuous variables are expressed as means (standard deviations, SD). Categorical variables are reported as number and percentage, and analyzed using the Chi-squared test. Fisher's exact test paired samples T-test was used to compare TGR and TKG, both pre-baseline and post-baseline, between patients classified as HPD and non-HPD by the four criteria. Multivariate analysis was used to evaluate the correlations between variables and HPD. All p-values were 2-sided, and values less than 0.05 were considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS for Windows (version 24; IBM Inc., Armonk, NY), Stata software (version 15; Stata-Corp, College Station, TX) and Network Coincidence Analysis for a representative figure [22] under the supervision of two experienced biostatisticians.

The institutional review board approved this study, and all procedures followed the ethical standards of the responsible committee on human research (institutional and national) and the Helsinki Declaration of 1964 and later versions.

Results

All 182 consecutive patients treated at our program in Phase 1 studies of IO drugs between January 2017 and December 2018 were included. They had different advanced tumor types and received treatment in the context of 27 immunotherapy clinical trials (Fig. 1). We excluded 10 (5.4%) patients who stopped treatment due to clinical progression or toxicity before CT scan evaluation, two patients who withdrew their consent before the first reassessment, and one due to a lack of consistency in radiological techniques. Among the remaining 169 patients, 4 (2.3%) had pseudoprogressive disease, 27 (16%) had stable disease, 6 (3.5%) had partial response and 132 (78%) experienced

progressive disease as their best response. A pre-baseline CT scan was not available for 58 of the 132 patients with PD (44%), and thus they had to be excluded from the comparative analyses. Neither TGR nor TKG could be calculated for 3 patients (4.1%) because the target lesions at baseline were not present in the pre-baseline evaluation. In table 1, clinical characteristics of the final 71 patients who were confirmed to be evaluable for the study goals are summarized. Table 2 shows the association of hyperprogressive disease (HPD) with tumor types and immunotherapies. Colorectal cancer was the most represented tumor type in both the total sample (56 of 182–30.8%) and evaluable sample (25 of 71–35.2%), which explains its predominance among HPD patients regardless of the criteria used. Also, most of patients received combinations of PD-1/PDL1 with other IO treatments. A multivariate analysis ruled out any correlation of clinical variables with HPD (including previously described prognostic factors such as age, lactate dehydrogenase (LDH), albumin, more than two metastatic sites, and Royal Marsden Hospital (RMH) score) (data not shown).

HPD evaluation and concordance between criteria

Of the 71 evaluable patients, 17 (23.9%), 17 (23.9%), 23 (32.4%) and 6 (8.4%) had HPD by the Ferté, Le Tourneau, Garralda and Caramella criteria, respectively. The median time from pre-baseline CT scan to baseline CT scan was 1.4 months (m) (range: 0.5–3.4 m) and the time from baseline to post-baseline CT scan was 1.59 m (range: 0.2–2.5 m).

The KR20 reliability coefficient for expressing the internal association among the four criteria was 0.68. This value reflecting low internal consistency was related to the Garralda criteria, since the coefficient increased to 0.71 when this HPD definition was excluded. Regarding Cohen's Kappa, the Ferté and Le Tourneau criteria showed substantial concordance ($K = 0.61$); 12 of 17 patients were equally classified by both. The Ferté and Garralda criteria showed the lowest concordance ($K = 0.17$), with agreement in only 8 of 23 patients. Caramella showed a slightly better, but still low, concordance with Ferté ($K = 0.35$, 5/17

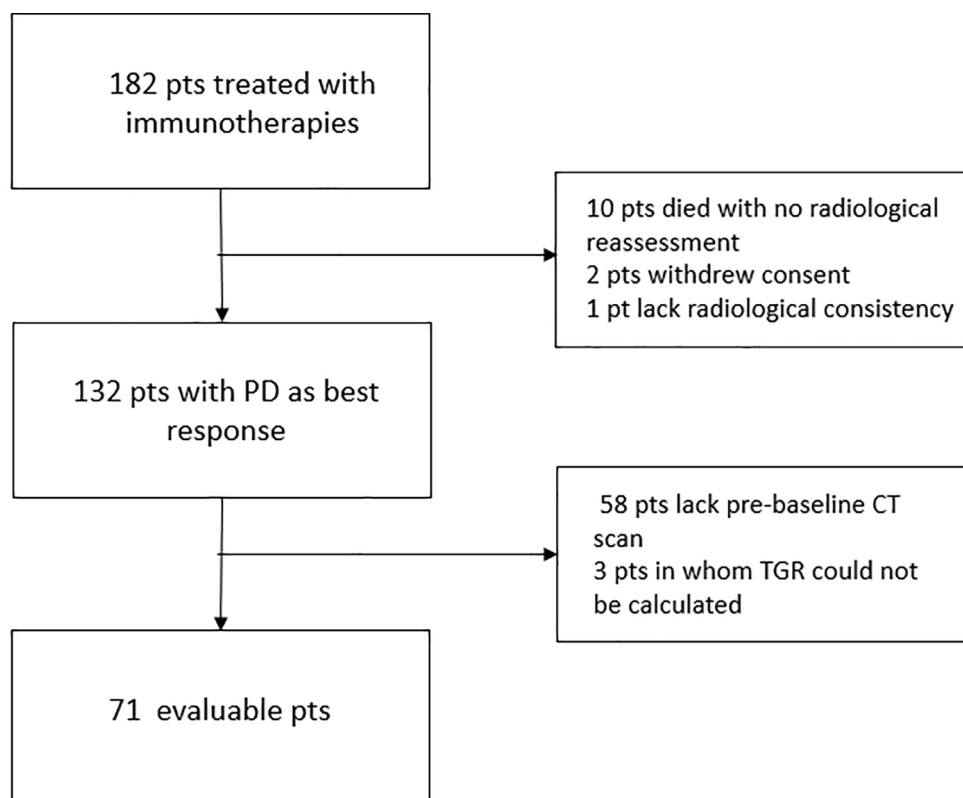


Fig. 1. Patient CONSORT diagram.

Table 1
Main clinical characteristics.

		Total Sample (n: 182)		Evaluable Sample (n: 71)	
		n	Percent	n	Percent
Sex	Female	92	50.5	35	49.3
	Male	90	49.5	36	50.7
Median Age (y)	Female	56		53	
	Male	57		55	
Smoking Status	Heavy smoker >15 cig/day	30	16.5	13	18.3
	Light smoker <15 cig/day	26	14.3	10	14.1
	Non-smoker	49	26.9	18	25.4
Primary Site	Not available	77	42.3	30	42.3
	Colorectal	56	30.8	25	35.2
	Lung	25	13.7	6	8.5
	Melanoma	13	7.1	2	2.8
	Breast	13	7.1	4	5.6
	Pancreas	12	6.6	6	8.5
	Biliary	10	5.5	6	8.5
	Gastric	8	4.4	4	5.6
	Head and Neck	7	3.8	3	4.2
	Ovary	6	3.3	3	4.2
	Endometrium	5	2.7	2	2.8
	Prostate	4	2.2	2	2.8
	Kidney	2	1.1	1	1.4
	Esophagus	2	1.1	2	2.8
	Anal Canal	2	1.1	1	1.4
	Bladder	1	0.5	0	0
Other Mixed Types	13	7.1	4	7	
Number of Prior Lines	1	29	16	10	14.1
	2	69	37.9	30	42.3
	3	43	23.6	14	19.7
	≥4	41	22.5	17	23.9
Type of Prior Lines	Immunotherapy	22	12.1	9	12.7
	Other Therapies	160	87.9	62	87.3
RMH score	Poor	18	9.9	45	63.4
	Intermediate	49	26.9	17	23.9
	Good score	115	63.2	9	12.7
Type of experimental treatment	PD1/PDL1 monotherapy	30	16.6	9	12.6
	PD1/PDL1 combinations	110	60.4	44	61.9
	Other	42	23	18	25.3
	Immunotherapies				

patients), Le Tourneau (K = 0.25, 4/17 patients) and Garralda (K = 0.32, 6/23 patients). Finally, the Kappa value for Le Tourneau and Garralda was in the same range (0.24, agreement in 9/17 patients), which

Table 2
Association of hyperprogressive disease (HPD) with tumor types and immunotherapies.

Primary Tumor	Criteria for HPD							
	Ferté [12]		Le Tourneau [15]		Garralda [19]		Caramella [17]	
	N:17	%	N:17	%	N:26	%	N:6	%
Colorectal	6	35%	5	29%	8	31%	3	50%
Lung	3	18%	4	23%	3	12%	1	17%
Breast	0	0%	0	0%	2	8%	0	0%
Melanoma	0	0%	0	0%	1	4%	0	0%
Pancreas	2	12%	1	6%	3	12%	0	0%
Gastric/GE Junction	0	0%	1	6%	4	15%	0	0%
Biliary	3	18%	2	12%	1	4%	1	17%
Head and Neck	1	6%	1	6%	1	4%	0	0%
Ovary	1	6%	1	6%	1	4%	0	0%
Endometrial	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Prostate	0	0%	1	6%	0	0%	0	0%
Cervix	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Mixed Types	1	6%	1	6%	2	8%	1	17%
Types of treatment								
PD1/PDL1 monotherapy	2	12%	7	39%	4	15%	1	17%
PD1/PDL1 combinations	10	59%	8	45%	19	73%	4	67%
Other Types of Immunotherapy	5	29%	3	17%	3	12%	1	17%

reflected low concordance between these definitions of HPD. In the same way, the Jaccard similarity matrix showed the strongest association between the Ferté and Le Tourneau criteria (55%), and the remaining criteria showed only weak agreement, in a range between 20% and 30% (Fig. 2).

Acceleration of TGR

Pre-baseline and post-baseline TGR were calculated to determine the change in tumor volume kinetics in HPD and non-HPD patients with PD as best response. A paired-sample *t*-test was used to compare pre-baseline and post-baseline TGR in the evaluable population and then stratified according to the HPD definition by the four criteria. No overall significant differences were observed between baseline and post-baseline TGR in the 71 study patients (pre-baseline = 196.7, SD = 565.3, vs post-baseline = 78.8, SD = 137.9, *p* = 0.93). However, when patients with HPD according to the Ferté definition were selected, pre- and post-baseline TGR differences were statistically significant (pre-baseline = 20.5, SD = 36.7 vs post-baseline = 112.4, SD = 89.9, *p* < 0.001). Similar results were observed for the Le Tourneau criteria, with statistically significant differences between before and during IO

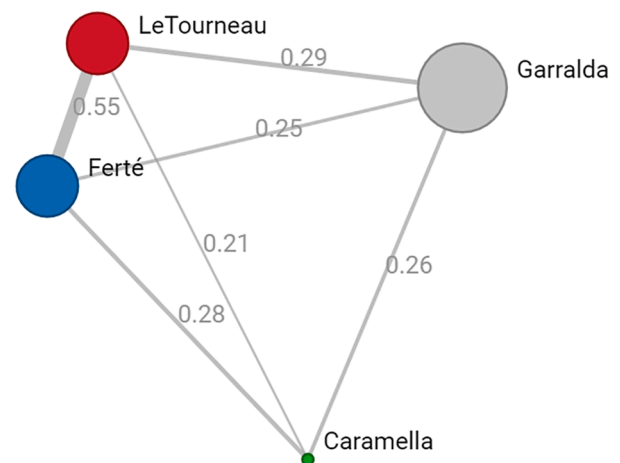


Fig. 2. Schematic representation of the Jaccard associations between the different criteria. The size of the dots represents the percentage of HPD by the different definitions. The proximity and thickness of the lines represent the strength of the association.

treatment (pre-baseline = 47.2, SD = 37.1 vs post-baseline = 171.9, SD = 242.4, $p = 0.04$). On the other hand, for the Garralda and Caramella criteria, no differences were observed in TGR kinetics (Garralda pre-baseline = 215.8, SD = 436.4 vs post-baseline = 177.3, SD = 206.8, $p = 0.7$; Caramella pre-baseline = 41.3, SD = 58.3 vs post-baseline = 347.1, SD = 357.7, $p = 0.07$) (Fig. 3).

HPD criteria and clinical impact

In patients with HPD by any of the four criteria, PFS was consistently shorter than that in non-HPD patients who had PD as their best response, and thus each of the criteria identified a subgroup of patients with a worse clinical course (Fig. 4). Median PFS for the HPD population was 1.4 m by Ferté ($p = 0.04$ 95%CI 1.05–1.75 m), 1.1 m by Le Tourneau ($p = 0.01$ 95%CI 0.73–1.60 m), 1.4 m by Garralda ($p = 0.01$ 95%CI 1.08–1.71 m), and 0.6 m by Caramella ($p = 0.01$ 95%CI 0.00–1.59 m), compared to 1.6 m in the respective non-HPD populations.

New tumoral lesions in the post-baseline evaluation were present in 62.7% of patients. New lesions were present in almost all HPD patients by the Garralda (92.3%) and Caramella criteria (100%), which reflects the identification of patients with aggressive and rapidly expanding disease. New metastatic disease was also confirmed in HPD patients by the Ferté and Le Tourneau criteria (76.5% and 66.7%, respectively), although to a lesser extent, since these definitions of HPD do not rely on the presence of new lesions or naturally aggressive disease.

HPD patients

Data about subsequent treatment lines reflect a trend towards worse outcomes for HPD patients. Patients with HPD that experienced ECOG performance status deterioration (from 0–1 to 2–3) received, in absolute numbers, additional lines in a lower proportion than non-HPD patients after disease progression. This occurred in 66.7% (4/6) of HPD patients by Caramella, 64.7% (11/17) by Ferté, and 76.5% (13/17) by Le Tourneau, which were higher than the values in the respective non-HPD patients (57%, 37/65; 56%, 30/54; and 52%, 28/54, respectively); however, these differences were not statistically significant, possibly limited by the number of total evaluable patients. On the other hand,

56% (13/23) of HPD patients and 58% (28/48) of non-HPD patients by the Garralda criteria, i.e., the same proportion of patients, could not undergo a new line of treatment after PD.

Discussion

In this study, four radiological criteria for HPD identification were compared in the same set of advanced-cancer patients to determine their internal concordance as well as their ability to capture, in different ways (tumor growth dynamics and clinical impact), the biological concept of the acceleration of the patient's tumor due to the paradoxical response to anticancer IO drugs. Three important conclusions can be derived from our study:

First, and most importantly, we further advanced the concept that HPD is a real and concerning phenomenon induced by IO drugs. To data regarding HPD from other series over the past few years [11–14,16,18,19], as well as the intriguing cross-over profile of the actuarial survival curves of randomized studies with IO drugs vs non-IO agents [1–4,8], here we add evidence regarding differences in TGRs before and during IO therapy in patients with HPD. This TGR acceleration translates into their clinical deterioration due to this apparent IO-related toxicity, as reflected in shorter PFS and lower likelihoods of receiving rescue lines of additional therapies, compared to patients with progressive, but non-HPD status.

Our study identified subsets of patients with HPD according to the different criteria among patients with PD as best response, ranging from 8.4% (Caramella) to 23.9% (Ferté and Le Tourneau), consistent with other publications [11–14,16,18,19]. These are meaningful values, as they could relate to patients who have received a detrimental effect from IO therapy, which would usually be severe or even life-threatening if not taken into account in a proactive way. Regulatory agencies, pharmaceutical companies, oncologists and patient associations would then need to take action on this issue to protect cancer patients. In this regard, we would probably need to incorporate HPD assessment in IO clinical trials, include HPD as a grade 3–5 side effect of IO drugs in NCI-CTC AEs evaluation, inform patients before study entry or conventional IO treatment (through the consent process) of the potential for HPD, incorporate HPD as a new category of immune-related tumor

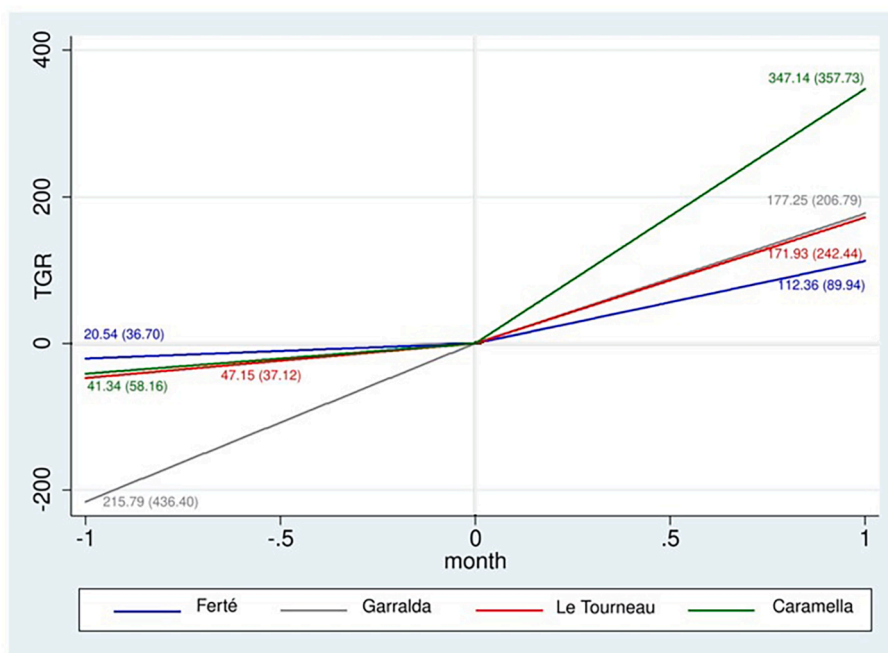


Fig. 3. Representative comparison of pre-baseline and post-baseline TGR among patients considered to have HPD according to the different radiological criteria. Median TGR is expressed as the slope of the line and standard deviation in brackets.

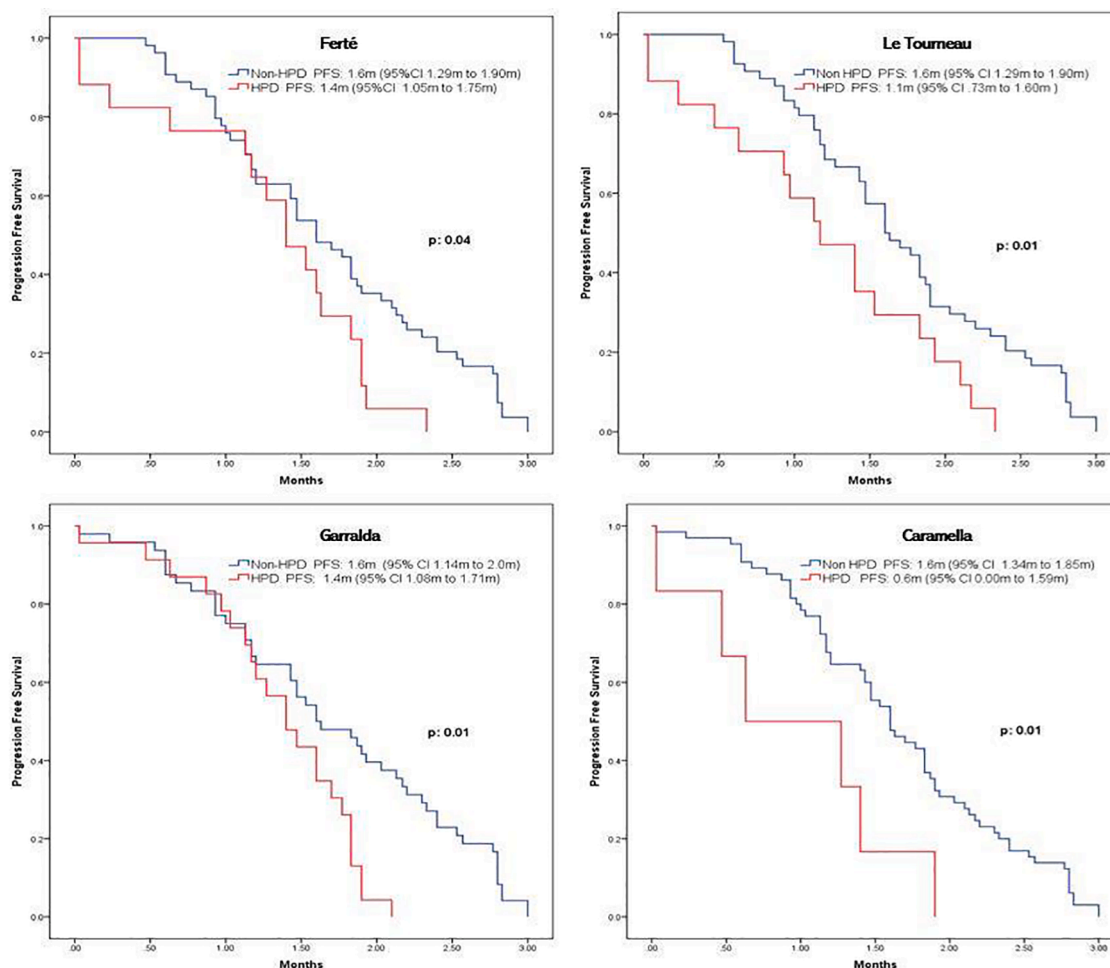


Fig. 4. Progression free survival for the different HPD definitions.

measurements (iRECIST), and, when more precise analyses were performed, include this HPD information in the product labels of approved immune-modulating drugs. Pharmaceutical companies should then, in that apparent context, describe the objective HPD rates for their IO drugs and lead prospective clinical trials to include this assessment as a secondary endpoint. Moreover, even though HPD would be an undesirable adverse event at any point of the disease, its consequences in the adjuvant setting could be particularly relevant in this curative intent, and challenging (since, by definition, there is no assessable disease in pre-baseline images), and patients and clinicians should be aware of this. In general, patients with IO therapy should be carefully followed-up, with a meticulous emphasis on early-onset symptoms or worsening that could suggest HPD, in order to re-evaluate their disease with CT scans as soon as possible in that context.

Secondly, our study highlights the need for mandatory pre-baseline CT assessments to enable the identification of HPD response to IO drugs. An important aspect of our evaluation was to assess how well these different criteria reflected the concept underlying HPD phenomenon as acceleration of the disease induced by IO drugs, instead of just a naturally rapidly growing disease unaffected by IO therapy. We found consistent results that favor the use of pre-baseline tumor measurements (i.e., Ferté, Le Tourneau, and Caramella criteria). These are the only criteria that reflect a significant change in tumor growth dynamics (Fig. 2). However, TGR increasing was statistically significant just by the Ferté and Le Tourneau definitions ($p = 0.00$ and 0.04 , respectively), as the differences observed by the Caramella criteria could not be confirmed probably limited by the low number of patients with HPD that this less sensitive method identifies. Furthermore, these three criteria

that are based on pre-IO therapy assessments reflect a more pronounced deterioration of HPD patients, compared to their non-HPD counterparts, since more of these patients are unable to receive additional lines of therapy, which is consistent with prior reports [21].

Finally, of the criteria analyzed in our study, our results suggest that those reported by Le Tourneau [14] are preferable. Consistently, our study showed a much better agreement and concordance between the Ferté and Le Tourneau criteria (Cohen's Kappa and Jaccard indexes of 0.61 and 55%, respectively). This reflects the lack of pre-baseline tumor measurements in the Garralda criteria, which are essential for exploring the change in TGR that IO drugs must induce for HPD to occur. The Caramella criteria identify a highly selective and small subgroup of patients with HPD using a low-sensitivity method, which is derived from very restrictive HPD criteria based on a very large increase in tumor kinetics (with a TGR differential of greater than 100) and disease progression defined by a significant increase in the tumor burden; as a result, only a very small subgroup of patients satisfies these criteria for HPD, which makes intergroup comparisons difficult. Thus, the Caramella criteria fail to identify some HPD patients; and, in the field of oncology, diagnostic methods generally need to be highly sensitive. While the Le Tourneau and Ferté criteria seem to perform similarly well in detecting HPD, from a practical perspective, we found that it was easier to assess HPD based on 2-D estimations for TGR (Le Tourneau) than on 3-D estimations for TGR (Ferté).

This study has some limitations. This was a retrospective analysis, with consecutive and non-selected patients, and referred to an early-phase clinical trial program that usually included cancer patients with few therapeutic options, possibly with biologically more aggressive

tumors, and who were receiving a variety of different IO treatments, including checkpoint inhibitors, agonists, and their combinations. Having said that, as this is not a therapeutic study, but, instead, it is focused on intraseries comparisons of different radiological criteria that are applied to all included patients, classical biases associated to a retrospective analysis would have a lesser negative effect on these results, as possible flaws would be similarly affecting all the comparisons here.

Conclusion

The acceleration of tumor kinetics related to IO therapy in a meaningful percentage of patients in our study reflects more a change in biological behavior associated with clinical deterioration and decreased progression-free survival, than just mere naturally occurring disease growth. However, even though we have shown, together with previous studies, that a concerning proportion of patients exhibit a detrimental response to IO, this is still not properly captured in clinical trials and consistently addressed. There is an urgent need to establish safety warnings or red flags during clinical research and in conventional therapy with IO drugs to protect patients from the potential harmful effects of HPD.

Our results highlight the need for mandatory assessment of pre-baseline CT scans to enable the identification of HPD in cancer patients with advanced disease. Among the criteria analyzed here that consider differential TGR dynamics, our data favor the 2-dimensional criteria proposed by Le Tourneau.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Acknowledgments

We thank Dr. Verónica de Miguel (Statistician), Dr. Fernando Bergaz (Radiologist), Geriletu Ao and Runhan Liu (PhD students) for their feedback and support of this work.

References

- [1] Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: a Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:383–90. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.71.8023>.
- [2] Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017;389:255–65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32517-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32517-X).
- [3] Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606774>.
- [4] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
- [5] Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856–67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602252>.
- [6] Bellmunt J, De Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1613683>.
- [7] Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:748–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33297-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33297-X).
- [8] de Miguel M, Calvo E. Clinical challenges of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Cell* 2020;38(3):326–33. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.07.004>.
- [9] Kohrt HE, Tumeh PC, Benson D, Bhardwaj N, Brody J, Formenti S, et al. Immunodynamics: a cancer immunotherapy trials network review of immune monitoring in immuno-oncology clinical trials. *J Immunother Cancer* 2016;15:1–16. <https://doi.org/10.1186/s40425-016-0118-0>.
- [10] Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Nov Patterns Response under Immunother* 2019;30:385–96. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz003>.
- [11] Denis M, Duruisseaux M, Brevet M, Dumontet C. How can immune checkpoint inhibitors cause hyperprogression in solid tumors? *Front Immunol* 2020;11:1–8. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00492>.
- [12] Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res* 2017;23:1920–8. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-1741>.
- [13] Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonnier L, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol* 2018;E1–10. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.3676>.
- [14] Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res* 2017;23:4242–50. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-16-3133>.
- [15] Saàda-Bouazid E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2017;28:1605–11. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx178>.
- [16] Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, Dromain C, Marzouk I, Bidault F, et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. *Eur J Cancer* 2011;47:2512–6. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.06.012>.
- [17] Kas B, Talbot H, Ferrara R, Richard C, Lamarque J-P, Pitre-Champagnat S, et al. Clarification of definitions of hyperprogressive disease during immunotherapy for non-small cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2020;1–8. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.1634>.
- [18] Le Tourneau C, Servois V, Diéras V, Ollivier L, Tresca P, Paoletti X. Tumour growth kinetics assessment: Added value to RECIST in cancer patients treated with molecularly targeted agents. *Br J Cancer* 2012;106:854–7. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.10>.
- [19] Matos I, Martin-Liberal J, García-Ruiz A, Hierro C, De Olza MO, Viaplana C, et al. Capturing hyperprogressive disease with immune-checkpoint inhibitors using RECIST 1.1 criteria. *Clin Cancer Res* 2020;26:1846–55. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-2226>.
- [20] Singavi AK, Menon S, Kilari D, Alqwasmi A, Ritch PS, Thomas JP, et al. Predictive biomarkers for hyper-progression (HP) in response to immune checkpoint inhibitors (ICI) – analysis of somatic alterations (SAs). *Ann Oncol* 2017;28:v405. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx376.006>.
- [21] Férté C, Fernandez M, Hollebecque A, Koscielny S, Levy A, Massard C, et al. Tumor growth rate is an early indicator of antitumor drug activity in phase I clinical trials AC. *Clin Cancer Res* 2014;20:246–52. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-2098>.
- [22] Escobar M, Martínez-Urbe L. Network coincidence analysis: the netcon R package. *J Stat Softw* 2020;93.

ASCO® Meeting Library

Comparative assessment of different radiological criteria to identify paradoxical hyperprogression (HPD) to IO drugs.

Authors:

Ana Luiza Gomes de Morais, Jose M Cardenas, Maria Jose de Miguel Luken, Valentina Boni, Irene Moreno, Gerileto Ao, Run Han Liu, Fernando Bergaz de Hoyos, Antonio Cubillo, Emiliano Calvo; San Pablo University-CEU, Madrid, Spain; Quantitative and IT Methods Department, San Pablo CEU University, Madrid, Spain; START Madrid, HM CIOCC, Madrid, Spain; Centro Integral Oncologico Clara Campal (START Madrid-CIOCC), Madrid, Spain; START Madrid-Centro Integral Oncologico Clara Campal (START Madrid-CIOCC), Madrid, Spain; HM Hospitales, Madrid, Spain; HM CIOCC, Madrid, Spain

[Print](#)

[View Less](#)

Abstract Disclosures

Research Funding:

None

Background:

HPD is a new pattern of response consisting of accelerated tumor growth due to immunotherapy (5%-20% of pts on IO drugs). The tumor growth rate (TGR, Champiat et al.) estimates the differential increase in tumor volume over time, pre- and on IO drugs, to assess for HPD, but it is not easily calculated in practice. A comparison of the different methods to identify HPD is missing.

Methods:

Retrospective study of 182 consecutive pts treated in Phase 1 studies of IO drugs at START Madrid-CIOCC in 2017-8, comparing 3 HPD measurement criteria (Champiat, Matos -which does not use pre-baseline CT scans-, and Saâda-Bouزيد). Cohen's Kappa index was calculated as a measure of the agreement between the 3 methods, being those values closer to 1 the more concordant ones. Overall survival (OS) rates were calculated by Kaplan-Meier ($p < 0.05$ to be significant).

Results:

99 (54%) of 182 pts had progressive disease at cycle 1 of treatment and in 62 (34%) pre-baseline CT scans were available to calculate TGR. The *Champiat* method identified 18 (9.9%) pts with HPD. Of 61 cases validated to comparison, the *Matos* criteria labeled 27 pts (14.8% of 182) with HPD, of whom only 10 pts coincided with those identified by *Champiat* with a low agreement (Kappa: 0.140, p:0.251). No significant differences in OS between pts with non-HPD vs HPD by *Matos* criteria were seen (p = 0.16). With *Saâda-Bouزيد* method, of 59 cases validated to comparison, 17 pts (9.3% of 182) were labeled with HPD and 13 of them coincided with those identified by *Champiat* method with a high agreement (Kappa:0.706, p:0.000). Differences in OS between non-HPD vs HPD pts were statistically significant (p = 0.038).

Conclusions:

HPD might have a detrimental effect to 10% of pts on IO drugs, also in our series. Every effort should be done to obtain pre-baseline CT scans to identify HPD response to IO drugs, based on differential TGR. The use of *Saâda-Bouزيد* method is preferred due to its practical application and its correlation with survival.

			Champiat		Print
Definition			Non-HPD	HPD	Total
Matos	Non- HPD	n	26	8	34
		%	42.6%	13.1%	55.7%
	HPD	n	17	10	27
		%	27.9%	16.4%	44.3%
Valid Cases: 61		n	43	18	61
		%	70.5%	29.5%	100.0%
Symmetric Measures		Value	Std. Error	T	p:
Agreement	Kappa	.140	.122	1.149	.251
Definition			Champiat		Total
Saâda-Bouزيد	Non-HPD	n	39	3	42
		%	66.1%	5.1%	71.2%
	HPD	n	4	13	17
		%	6.8%	22.0%	28.8%
Valid Cases: 59		n	43	16	59
		%	72.9%	27.1%	100.0%
Symmetric Measures		Value	Std. Error	T	p:
Agreement	Kappa	.706	.103	5.425	.000

This material on this page is ©2020 American Society of Clinical Oncology, all rights reserved. Licensing available upon request. For more information, please contact licensing@asco.org.

Print

7. Bibliografía

1. Marmé D. Advances in Cancer Therapy: Immunotherapies. *Oncol Res Treat* [Internet]. 2016;39(6):324–5. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610524215%0Ahttp://dx.doi.org/10.1159/000446635>
2. Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology*. 2007;121(1):1–14.
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2020 Apr 17];45(2):228–47. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804908008733>
4. Champiat S, Dercle L, Ammari S, Massard C, Hollebecque A, Postel-Vinay S, et al. Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res*. 2017;23(8):1920–8.
5. Lahmar J, Facchinetti F, Koscielny S, Ferte C, Mezquita L, Bluthgen MV, et al. Effect of tumor growth rate (TGR) on response patterns of checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(15_suppl):9034. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9034
6. Saada-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, Palomar Coloma V, Servois V, Paoletti X, et al. Tumor's flare-up and patterns of recurrence in patients (pts) with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) treated with anti-PD1/PD-L1 inhibitors. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(15_suppl):6072. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.6072
7. Zarshenas MM, Mohammadi-Bardbori A. A medieval description of metastatic

breast cancer; from Avicenna's view point. *The Breast* [Internet]. 2017 Feb 1;31:20–1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2016.10.019>

8. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3(10):250.

9. Pejovic T, Nezhat F. Missing link: inflammation and ovarian cancer. *Lancet Oncol* [Internet]. 2011 Sep 1;12(9):833–4. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70203-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70203-0)

10. Oelschlaeger TA. Bacteria as tumor therapeutics? *Bioeng Bugs*. 2010;1(2):146–7.

11. McCarthy EF. The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas. *Iowa Orthop J*. 2006;26:154–8.

12. Jessy T. Immunity over inability: The spontaneous regression of cancer. *J Nat Sci Biol Med* [Internet]. 2011 Jan;2(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22470233>

13. Starnes CO. Coley's toxins in perspective. *Nature* [Internet]. 1992;357(6373):11–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/357011a0>

14. Decker WK, Safdar A. Bioimmunoadjuvants for the treatment of neoplastic and infectious disease: Coley's legacy revisited. *Cytokine Growth Factor Rev* [Internet]. 2009;20(4):271–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359610109000598>

15. Waldmann TA. Immunotherapy: past, present and future. *Nat Med* [Internet]. 2003;9(3):269–77. Available from: <https://doi.org/10.1038/nm0303-269>

16. Little Cc. A Possible Mendelian Explanation For A Type Of Inheritance Apparently Non-Mendelian In Nature. *Science (80-)* [Internet]. 1914;40(1042):904–6. Available from: <https://science.sciencemag.org/content/40/1042/904>

17. Murphy JB, Morton JJ. The Lymphocyte as a Factor in Natural and Induced Resistance to Transplanted Cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 1915;1(7):435–7.
18. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc London Ser B - Biol Sci.* 1957;147(927):258–67.
19. Decker WK, da Silva RF, Sanabria MH, Angelo LS, Guimarães F, Burt BM, et al. Cancer Immunotherapy: Historical Perspective of a Clinical Revolution and Emerging Preclinical Animal Models. *Front Immunol* [Internet]. 2017;8:829. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00829>
20. Guallar-Garrido S, Julián E. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *ImmunoTargets Ther.* 2020;9:1–11.
21. Rosenau W, Moon Hd. Lysis of homologous cells by sensitized lymphocytes in tissue culture. *J Natl Cancer Inst.* 1961 Aug;27:471–83.
22. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. The first theories. *Oncotarget.* 2017;8(4):7175–80.
23. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* [Internet]. 2002;3(11):991–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>
24. Vesely MD, Schreiber RD. Cancer immunoediting: Antigens, mechanisms, and implications to cancer immunotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1284(1):1–5.
25. Van der Bruggen P, Traversari C, Chomez P, Lurquin C, De Plaen E, Van den Eynde B, et al. A gene encoding an antigen recognized by cytolytic T lymphocytes on a human melanoma. *Science* (80-) [Internet]. 1991 Dec 13;254(5038):1643 LP – 1647. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/254/5038/1643.abstract>
26. Winau F, Westphal O, Winau R. Paul Ehrlich — in search of the magic bullet. *Microbes Infect* [Internet]. 2004 Jul 1 [cited 2020 Apr 14];6(8):786–9. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1286457904001388?via%3Dihub>

27. The hybridoma revolution : an offshoot of basic research. 1999;966–73.
28. Barrett M, Foa R, Brien SO, Valente N, Wenger M, Maloney DG. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies : A Review of 20 Years of Clinical Experience. 2017;2232–73.
29. Vinay DS, Kwon BS. Immunotherapy of Cancer with 4-1BB. 2012;11(May):1062–71.
30. Allison JP, McIntyre BW, Bloch D. Tumor-specific antigen of murine T-lymphoma defined with monoclonal antibody. J Immunol [Internet]. 1982 Nov 1;129(5):2293 LP – 2300. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/129/5/2293.abstract>
31. Kappler J, Kubo R, Haskins K, Hannum C, Marrack P, Pigeon M, et al. The major histocompatibility complex-restricted antigen receptor on T cells in mouse and man: Identification of constant and variable peptides. Cell. 1983;35(1):295–302.
32. Brunet J-F, Denizot F, Luciani M-F, Roux-Dosseto M, Suzan M, Mattei M-G, et al. A new member of the immunoglobulin superfamily—CTLA-4. Nature [Internet]. 1987;328(6127):267–70. Available from: <https://doi.org/10.1038/328267a0>
33. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of Antitumor Immunity by CTLA-4 Blockade. Science (80-) [Internet]. 1996 Mar 22;271(5256):1734 LP – 1736. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/271/5256/1734.abstract>
34. The Nobel F. The Nobel Prize [Internet]. Vol. 39. 2018 [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2018/allison/facts/>
35. Drugs.com. FDA Approves Yervoy for Late-Stage Melanoma [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-yervoy-late-stage-melanoma-2569.html>

36. Drugs.com. FDA Approves Opdivo (nivolumab) for Advanced Melanoma [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-approves-opdivo-nivolumab-advanced-melanoma-4133.html>
37. Matzinger P. The Danger Model: A Renewed Sense of Self. *Science* (80-) [Internet]. 2002 Apr 12;296(5566):301 LP – 305. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/296/5566/301.abstract>
38. Hawiger D, Inaba K, Dorsett Y, Guo M, Mahnke K, Rivera M, et al. Dendritic cells induce peripheral T cell unresponsiveness under steady state conditions in vivo. *J Exp Med*. 2001;194(6):769–79.
39. Jenkins Bymk, Schwartz Rh. Antigen Presentation By Chemically Modified Splenocytes Induces Antigen-Specific T Cell Unresponsiveness In Vitro And In Vivo Despite a large body of evidence concerning the phenomenon of immune tolerance at the T cell level , the actual mechanism of unre. 1987;165(February).
40. Harding FA, McArthur JG, Gross JA, Raulet DH, Allison JP. CD28-mediated signalling co-stimulates murine T cells and prevents induction of anergy in T-cell clones. *Nature* [Internet]. 1992;356(6370):607–9. Available from: <https://doi.org/10.1038/356607a0>
41. Gibson HM, Hedgcock CJ, Aufiero BM, Wilson AJ, Hafner MS, Tsokos GC, et al. Induction of the CTLA-4 Gene in Human Lymphocytes Is Dependent on NFAT Binding the Proximal Promoter . *J Immunol*. 2007;179(6):3831–40.
42. Zheng Y, Josefowicz SZ, Kas A, Chu T-T, Gavin MA, Rudensky AY. Genome-wide analysis of Foxp3 target genes in developing and mature regulatory T cells. *Nature* [Internet]. 2007;445(7130):936–40. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature05563>
43. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* [Internet]. 2015;27(4):450–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>

44. Xiao Y, Yu S, Zhu B, Bedoret D, Bu X, Duke-Cohan LMF, et al. RGMB is a novel binding partner for PD-1 and its engagement with PD-1 promotes respiratory tolerance. *J Exp Med*. 2014;211(5):943–59.
45. Yokosuka T, Takamatsu M, Kobayashi-Imanishi W, Hashimoto-Tane A, Azuma M, Saito T. Programmed cell death 1 forms negative costimulatory microclusters that directly inhibit T cell receptor signaling by recruiting phosphatase SHP2. *J Exp Med*. 2012;209(6):1201–17.
46. Waterhouse P, Penninger JM, Timms E, Wakeham A, Shahinian A, Lee KP, et al. Lymphoproliferative Disorders with Early Lethality in Mice Deficient in *Ctla-4*. *Science* (80-) [Internet]. 1995 Nov 10;270(5238):985 LP – 988. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/270/5238/985.abstract>
47. Nishimura H, Okazaki T, Tanaka Y, Nakatani K, Hara M, Matsumori A, et al. Autoimmune Dilated Cardiomyopathy in PD-1 Receptor-Deficient Mice. *Science* (80-) [Internet]. 2001 Jan 12;291(5502):319 LP – 322. Available from: <http://science.sciencemag.org/content/291/5502/319.abstract>
48. Nishimura H, Nose M, Hiai H, Minato N, Honjo T. Development of lupus-like autoimmune diseases by disruption of the PD-1 gene encoding an ITIM motif-carrying immunoreceptor. *Immunity*. 1999;11(2):141–51.
49. Lesokhin AM, Callahan MK, Postow MA, Wolchok JD. On being less tolerant: Enhanced cancer immunosurveillance enabled by targeting checkpoints and agonists of T cell activation. *Sci Transl Med* [Internet]. 2015 Mar 25;7(280):280sr1 LP-280sr1. Available from: <http://stm.sciencemag.org/content/7/280/280sr1.abstract>
50. Rodriguez-Vida A, Strijbos M, Hutson T. Predictive and prognostic biomarkers of targeted agents and modern immunotherapy in renal cell carcinoma. *ESMO Open*. 2016;1(3):1–14.
51. Reactivity Nt. *Journal Of Clinical Oncology Tumor Exome Analysis Reveals*.

2013;31(32):439–42.

52. Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory Pathways in the B7-CD28 Ligand-Receptor Family. *Immunity* [Internet]. 2016;44(5):955–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2016.05.002>

53. Ji R-R, Chasalow SD, Wang L, Hamid O, Schmidt H, Cogswell J, et al. An immune-active tumor microenvironment favors clinical response to ipilimumab. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2012;61(7):1019–31. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00262-011-1172-6>

54. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer*. 1981 Jan;47(1):207–14.

55. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000 Feb;92(3):205–16.

56. Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, et al. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: Immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009;15(23):7412–20.

57. Chiou VL, Burotto M. Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Nov;33(31):3541–3.

58. Nishino M, Giobbie-Hurder A, Manos MP, Bailey N, Buchbinder EI, Ott PA, et al. Immune-related tumor response dynamics in melanoma patients treated with pembrolizumab: Identifying markers for clinical outcome and treatment decisions. *Clin Cancer Res*. 2017;23(16):4671–9.

59. Nishino M, Dahlberg SE, Adeni AE, Lydon CA, Hatabu H, Jänne PA, et al. Tumor Response Dynamics of Advanced Non-small Cell Lung Cancer Patients Treated with PD-

1 Inhibitors: Imaging Markers for Treatment Outcome. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2017 Oct;23(19):5737–44.

60. 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;34(13):1510–7.

61. Failing JJ, Dudek OA, Marin Acevedo JA, Chirila RM, Dong H, Markovic SN, et al. Biomarkers of hyperprogression and pseudoprogression with immune checkpoint inhibitor therapy. *Futur Oncol [Internet]*. 2019 Jul 12;15(22):2645–56. Available from: <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0183>

62. Bohnsack O, Hoos A, Ludajic K. Adaptation of the Immune Related Response Criteria: Irrecist. *Ann Oncol [Internet]*. 2014;25(Supplement 4):iv369. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu342.23>

63. Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, Ford R, Schwartz LH, Mandrekar S, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol [Internet]*. 2017 Mar 1 [cited 2020 Nov 5];18(3):e143–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28271869>

64. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B, Soria J-C, Nishino M, Tabernero J, et al. Immune-Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (imRECIST): Refining Guidelines to Assess the Clinical Benefit of Cancer Immunotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Mar;36(9):850–8.

65. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer [Internet]*. 2009;45(2):228–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>

66. 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 an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jul;19(14):3936–43.

67. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(SUPPL. 1):122–51.

68. Cho SY, Lipson EJ, Im HJ, Rowe SP, Gonzalez EM, Blackford A, et al. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point 18F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J Nucl Med*. 2017;58(9):1421–8.

69. Sachpekidis C, Anwar H, Winkler J, Kopp-Schneider A, Larribere L, Haberkorn U, et al. The role of interim 18F-FDG PET/CT in prediction of response to ipilimumab treatment in metastatic melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]*. 2018;45(8):1289–96. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3972-9>

70. Anwar H, Sachpekidis C, Winkler J, Kopp-Schneider A, Haberkorn U, Hassel JC, et al. Absolute number of new lesions on (18)F-FDG PET/CT is more predictive of clinical response than SUV changes in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Mar;45(3):376–83.

71. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, Lahmar J, Audigier-Valette C, Tessonier L, et al. Hyperprogressive Disease in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with PD-1/PD-L1 Inhibitors or with Single-Agent Chemotherapy. *JAMA Oncol*. 2018;E1–10.

72. Saâda-Bouziid E, Defaucheux C, Karabajakian A, Coloma VP, Servois V, Paoletti X, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(7):1605–11.

73. Popat V, Gerber DE. Hyperprogressive disease: a distinct effect of

immunotherapy? *J Thorac Dis.* 2019;11(S3):S262–5.

74. Matos I, Martin-Liberal J, García-Ruiz A, Hierro C, Ochoa de Olza M, Viaplana C, et al. Capturing Hyperprogressive Disease with Immune-Checkpoint Inhibitors Using RECIST 1.1 Criteria. *Clin Cancer Res.* 2019;

75. Champiat S, Ferrara R, Massard C, Besse B, Marabelle A, Soria JC, et al. Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15(12):748–62.

76. Matos I, Martin-Liberal J, Hierro C, Ochoa De Olza M, Viaplana C, Costa M, et al. Incidence and clinical implications of a new definition of hyperprogression (HPD) with immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients treated in phase 1 (Ph1) trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2018;36(15_suppl):3032. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.3032

77. Gomez-Roca C, Koscielny S, Ribrag V, Dromain C, Marzouk I, Bidault F, et al. Tumour growth rates and RECIST criteria in early drug development. *Eur J Cancer.* 2011 Nov;47(17):2512–6.

78. Le Tourneau C, Servois V, Diéras V, Ollivier L, Tresca P, Paoletti X. Tumour growth kinetics assessment: Added value to RECIST in cancer patients treated with molecularly targeted agents. *Br J Cancer.* 2012;106(5):854–7.

79. Kas B, Talbot H, Ferrara R, Richard C, Lamarque J-P, Pitre-Champagnat S, et al. Clarification of Definitions of Hyperprogressive Disease During Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol.* 2020;1–8.

80. Kato S, Goodman A, Walavalkar V, Barkauskas DA, Sharabi A, Kurzrock R. Hyperprogressors after immunotherapy: Analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res.* 2017;23(15):4242–50.

81. Singavi AK, Menon S, Kilari D, Alqwasmí A, Ritch PS, Thomas JP, et al. Predictive biomarkers for hyper-progression (HP) in response to immune checkpoint inhibitors (ICI)

– analysis of somatic alterations (SAs). *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(September):v405. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx376.006>

82. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982 Dec;5(6):649–55.

83. Arkenau HT, Barriuso J, Olmos D, Ang JE, De Bono J, Judson I, et al. Prospective validation of a prognostic score to improve patient selection for oncology phase I trials. *J Clin Oncol*. 2009;27(16):2692–6.

84. Ferrucci PF, Ascierto PA, Pigozzo J, Del Vecchio M, Maio M, Antonini Cappellini GC, et al. Baseline neutrophils and derived neutrophil-to-lymphocyte ratio: Prognostic relevance in metastatic melanoma patients receiving ipilimumab. *Ann Oncol* [Internet]. 2016;27(4):732–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw016>

85. Matos I, Martin-Liberal J, García-Ruiz A, Hierro C, De Olza MO, Viaplana C, et al. Capturing hyperprogressive disease with immune-checkpoint inhibitors using RECIST 1.1 criteria. *Clin Cancer Res*. 2020;26(8):1846–55.

86. Larkin J, Minor D, D'Angelo S, Neyns B, Smylie M, Miller WH, et al. Overall survival in patients with advanced melanoma who received nivolumab versus investigator's choice chemotherapy in CheckMate 037: A Randomized, Controlled, Open-Label Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(4):383–90.

87. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389(10066):255–65.

88. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1823–33.

89. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(19):1803–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26406148><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5719487>
90. de Miguel M, Calvo E. Clinical Challenges of Immune Checkpoint Inhibitors. *Cancer Cell* [Internet]. 2020 Aug 7; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.07.004>
91. Borcoman E, Kanjanapan Y, Champiat S, Kato S, Servois V, Kurzrock R, et al. Novel patterns of response under immunotherapy. *Nov patterns response under Immunother.* 2019;30(3):385–96.