



Associazione
Italiana
Radioterapia
Oncologica

XXV CONGRESSO NAZIONALE AIRO 2015

PALACONGRESSI - Rimini, 7-10 novembre

Presidente AIRO

Elvio G. Russi

Presidenti del Congresso

Cynthia Aristei

Ernesto Maranzano



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale

SABATO 7 NOVEMBRE 2015

SALA DELLA PIAZZA

11.00 - 13.00 AIRO GIOVANI
Associazioni radioterapia e nuove molecole biologiche
Moderatori: A. Fiorentino, L. Marino

AUTHOR'S VIEW

Oncolmunology 3, e28780; May 2014; © 2014 Landes Bioscience

Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy

Antonio M Grimaldi¹, Ester Simeone¹, Diana Giannarelli², Paolo Muto³, Sara Falivene³, Valentina Borzillo³, Francesca Maria Giugliano³, Fabio Sandomenico⁴, Antonella Petrillo⁴, Marcello Curvietto¹, Assunta Esposito¹, Miriam Paone¹, Marco Palla¹, Giuseppe Palmieri⁵, Corrado Caracò¹, Gennaro Ciliberto⁶, Nicola Mozzillo⁷, and Paolo A Ascierto^{1,*}

Il melanoma è una delle patologie oncologiche più aggressive con una forte tendenza alla metastatizzazione precoce.

Ipilimumab è un anticorpo monoclonale che ha come target l'antigene 4 dei linfociti T citotossici (CTLA-4)

E' stato dimostrato un vantaggio in OS con uso di ipilimumab vs terapia standard.
(1,2)

1. Hodi FS, O'Day SJ, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23
2. Robert C, Thomas L, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011; 364:2517-26

L'effetto abscopal può essere definito come una risposta fuori dal campo di trattamento radioterapico, all'interno dello stesso organismo.

Questo fenomeno è stato riportato in diverse patologie quali epatocarcinoma, linfoma, melanoma...

Nonostante le evidenze precliniche dimostrino che l'effetto sia legato ad una risposta immunitaria radioindotta, in pratica clinica *l'effetto abscopal* resta non frequente suggerendo che la RT da sola sia insufficiente ad indurre una risposta sistemica.

Dati sperimentali su modelli murini hanno riportato che l'associazione della immunoterapia con la RT può amplificare la risposta immunitaria radioindotta al punto da stimolare *effetto abscopal*.



Presso il nostro istituto **120 pazienti** sono stati trattati con ipilimumab a scopo compassionevole (arruolati tramite Expanded Access Program)
EAP approvato dal Comitato Etico + sottoscrizione consenso informato dei pz

Ipilimumab è stato somministrato alla dose di 3 mg/kg ev ogni 3 settimane per 4 cicli.

La valutazione è stata fatta al baseline, alla 12 settimana e ogni 12 settimane usando immune-related response criteria (irRC)

I pazienti che hanno ottenuto un controllo di malattia (risposta immuno-correlata) e che successivamente sono andati in progressione erano ritenuti eleggibili per **ritrattamento con ipilimumab**

I pazienti che hanno mostrato una progressione di malattia e che non avevano altre chance terapeutiche erano candidati a **radioterapia locale (21 pazienti)**



Table 1. Baseline characteristics and treatment. Summary of baseline patient characteristics measured at the start of ipilimumab therapy and details of treatment received

Characteristic	Patients receiving RT after ipilimumab	All ipilimumab-treated patients
Total number of patients	21	120
Median age, years (range)	58 (21-77)	58 (18-86)
Male/female, n (%)	11 (52)/10 (48)	60 (50)/60 (50)
M stage, n (%)		
M0 Stage III	0	9
M1a	2 (10)	4
M1b	2 (10)	6
M1c	17 (81)	101
LDH level, median (range)	480 (223-905)	490 (190-1816)
Time from diagnosis to ipilimumab, months (range)	35 (2-144)	35 (2-182)
BRAF status, n (%)		
Mutated	3 (15)	31 (26)
Wild-type	18 (85)	84 (70)
Unknown	0	5 (4)



Table 1. Baseline characteristics and treatment. Summary of baseline patient characteristics measured at the start of ipilimumab therapy and details of treatment received

Characteristic	Patients receiving RT after ipilimumab	All ipilimumab-treated patients
Number of previous therapies, n (%)		
1	20 (95)	101 (84)
2	1 (5)	19 (16)
Previous therapy type, n (%)		
Cisplatin + temozolomide	5 (24)	55 (46)
Dacarbazine	8 (38)	40 (33)
Fotemustine	2 (10)	15 (13)
Temozolomide	3 (14)	14 (12)
MAGE A3	1 (5)	3 (3)
MEK 162	1 (5)	3 (3)
Dabrafenib	1 (5)	6 (5)
Vemurafenib	0	12 (10)
Time to progression from ipilimumab, months (range)	4 (3-6)	5 (4-6)
Ipilimumab cycles		
4 ^a	20 ^a (95)	97 ^b (81)
3	1 (45)	11 (9)
2	0	10 (8)
1	0	2 (2)
Time from ipilimumab to RT, months (range)	5 (4-8)	-
RT site		
Brain	13 (61)	-
WBRT	9 (69)	-
SRT	4 (31)	-
Bone	4 (19)	-
Metastatic distant lymph nodes	2 (10)	-
Cutaneous metastases	2 (10)	-

^a1 patient received a further 4 cycles of ipilimumab as retreatment.; ^b11 patients received a further 4 cycles of ipilimumab as retreatment. Abbreviations: LDH, lactate dehydrogenase; RT, radiotherapy; SRT, stereotactic radiotherapy; WBRT, whole-brain radiotherapy.



I pazienti con lesioni extracraniche sono stati trattati con 3DCRT a finalità sintomatico-palliativa (emostatica o antidolorifica).

Dosi:

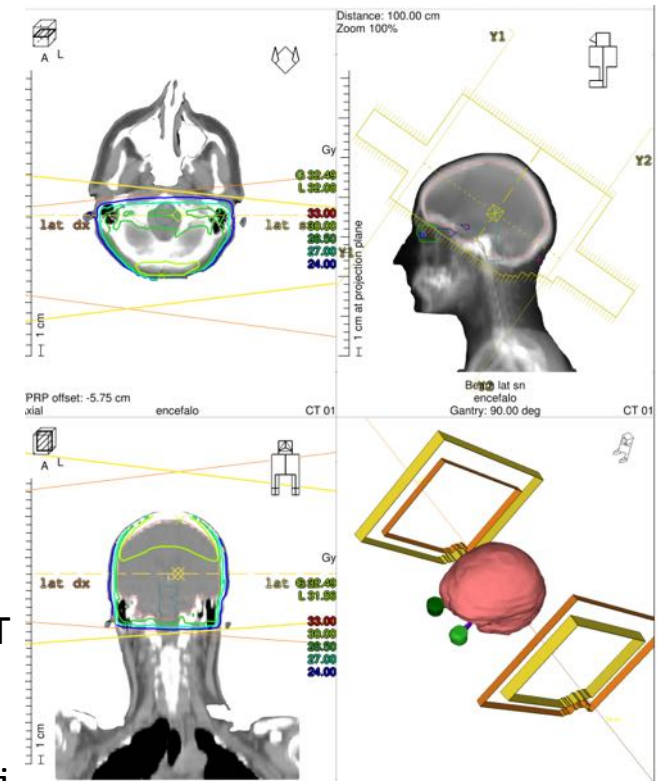
20 Gy in 5 frazioni

30 Gy in 10 frazioni (meta ossee e linfonodali);

30 Gy in 10 frazioni o 50 Gy in 25 frazioni (lesioni cutanee).

I pazienti con metastasi multiple encefaliche sono stati sottoposti a RT panencefalica alla dose di 30 Gy in 10 frazioni

I pazienti con 1-3 metastasi encefaliche (≤ 4 cm max) sono stati trattati con RT stereotassica (SRT) alla dose di 20 – 24 Gy in singola frazione.



Obiettivi:

- Valutare se i pazienti con melanoma in progressione dopo ipilimumab 3mg/kg seguiti da RT possano riportare *effetto abscopal*
- Valutare se la risposta locale alla RT possa potenzialmente essere considerata un marker clinico predittivo dei pazienti sviluppanti *effetto abscopal*

La **risposta locale** alla RT e **l'effetto abscopal** sono stati definiti con immune-related response criteria (irRC)

Risposta locale alla RT = riduzione dimensionale della lesione irradiata valutata alla TC dopo 40 gg dal termine della RT

Effetto abscopal = riduzione dimensionale delle metastasi al di fuori dell'area sottoposta a RT valutata alla TC dopo 40 gg dal termine della RT

Livelli di LDH sierico e conta linfocitaria sono stati valutati al baseline, alla settimana 4-7-10 di trattamento con ipilimumab, pre e post RT



Table 2. Responses and survival following RT in patients who progressed after ipilimumab. Local and systemic (abscopal) responses to radiotherapy (RT) after progression with ipilimumab and median overall survival (OS) of patients stratified according to the presence or absence of abscopal response

Treatment outcome	
Median PFS with ipilimumab, months (range)	4 (2.3–6)
Local response to RT	
Yes	13 (62)
No	8 (38)
Immune-related response after RT (abscopal response)	
Abscopal irPR	9 (43)
Abscopal irSD	2 (10)
No abscopal response	10 (48)
Time from RT to abscopal response, months (range)	1 (1–4)
Median follow-up, months (range)	11 (6–32)
Median OS, months (95% CI)	
All patients	13 (6–26)
Patients with an abscopal response	22.4 (2.5–50.3)
Patients without an abscopal response	8.3 (7.6–9.0)
<i>P</i> value OS +/- abscopal response	0.002

Abbreviations: CI, confidence interval; irPR, immune-related partial response; irSD, immune-related stable disease; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RT, radiotherapy.



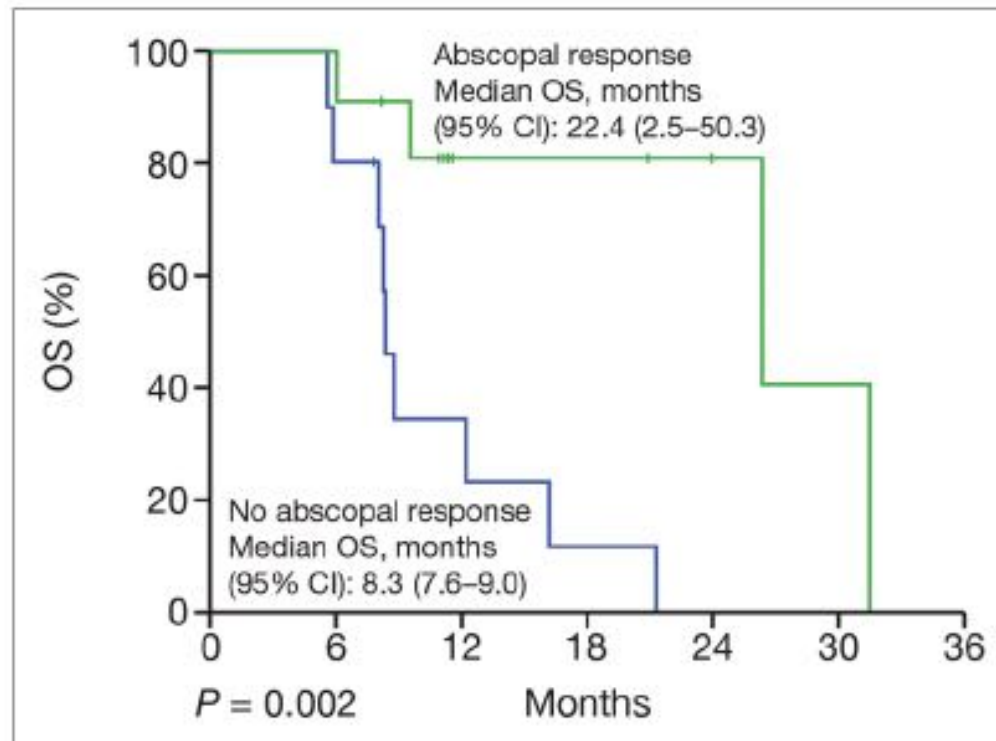


Figure 1. Patient survival according to abscopal responses. Kaplan–Meier curves depicting overall survival (OS) curves among patients who received RT after progression with ipilimumab, according to the presence or absence of an abscopal response (present in 11 patients and absent in 10 patients). Groups were compared using the log-rank test; $P = 0.002$.

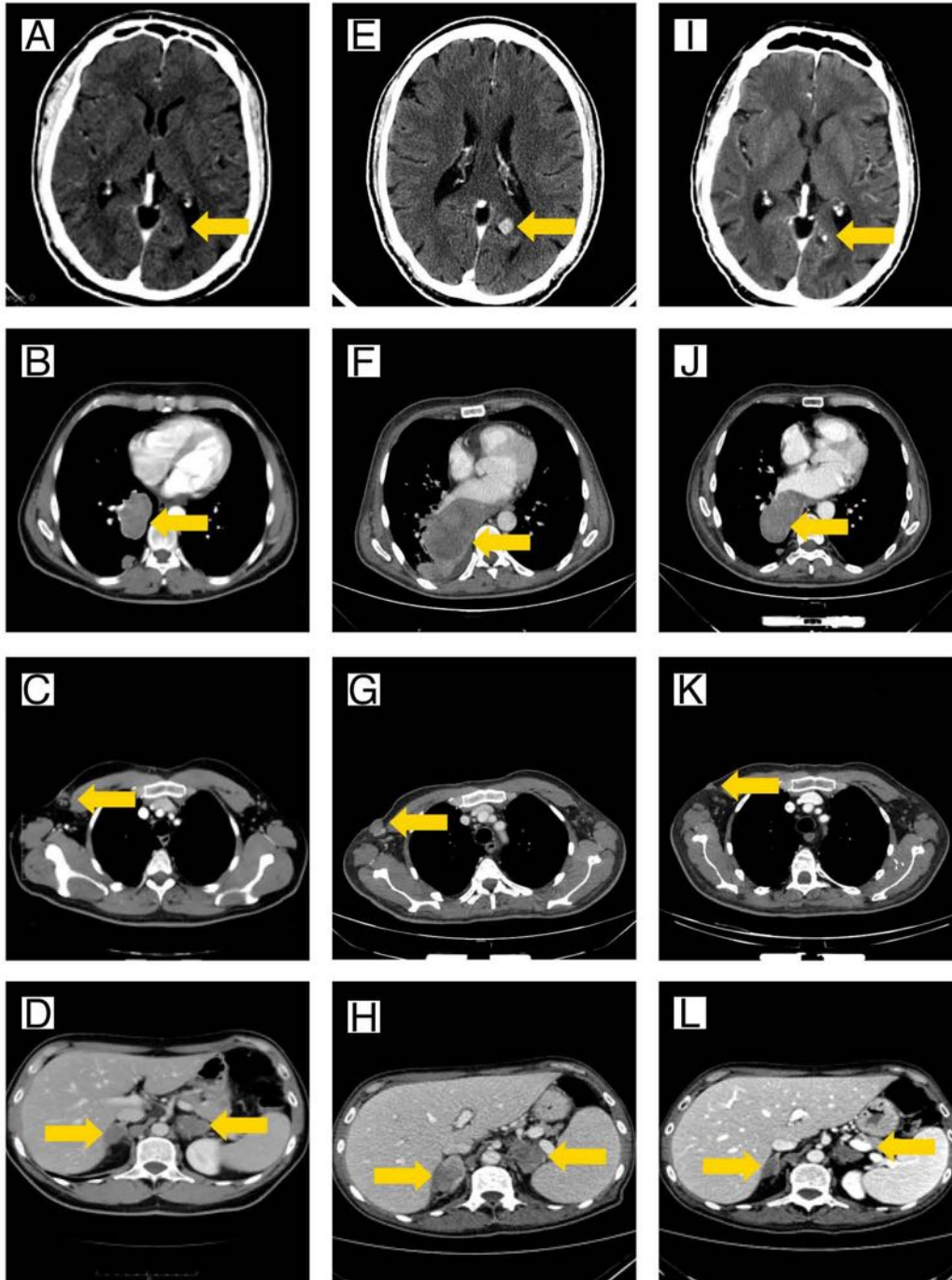


Table 3. Type and site of response in patients with abscopal responses. Details of the site and dose of locoregional RT, and type of abscopal response observed in distant lesions

Patient, #	RT site (type)	RT dose, Gy/ fractions	Response	Site of abscopal response (distant target lesions)
1.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver metastases
2.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Pelvic relapse
3.	Chest wall (cutaneous relapse) + right axilla	50/25	PR	Liver and cutaneous metastases
4.	Right inguinal lymph node	20/5	PR	Gastric, cutaneous, lung, lymphnodal and retroperitoneal abdominal metastases
5.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver, bilateral axillary and right ovaric metastases
6.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Lung, cutaneous, lymphnodal and abdominal metastases
7.	Right chest wall (cutaneous relapse)	30/10	SD	Lymphnodal, cutaneous and chest wall metastases
8.	Vertebral metastasis	30/10	SD	Lung metastases
9.	Brain (SRT)	24/1	PR	Cutaneous metastases
10.	Brain (SRT)	20/1	PR	Liver metastases
11.	Brain (SRT)	24/1	PR	Lung metastases

The responses reported in the table are the systemic responses; however, all 11 patients with an abscopal response also had a local response to RT. Abbreviations: PR, partial response; RT, radiotherapy; SD, stable disease; SRT, stereotactic radiotherapy; WBRT, whole-brain radiotherapy.





Uomo 54 aa

A-D Baseline pre ipilimumab (mag 2012)

Giu-ago 2012 → 4 cicli di ipilimumab 3mg/kg

E-H Post ipilimumab (da sett 2012)

Sett 2012 → **WBRT** (30 Gy in 10 fz)

I-L Post RT (da Ottobre 2012)

ABSCOPAL EFFECT



Donna 52 aa

A-C Baseline pre ipilimumab
(mag 2012)

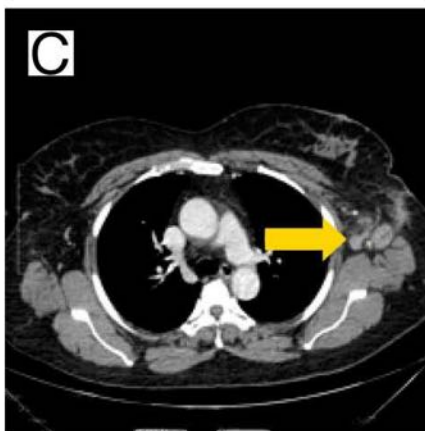
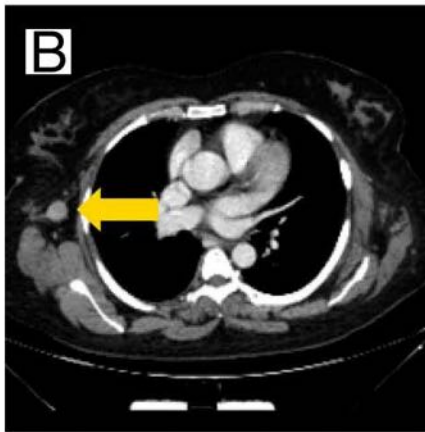
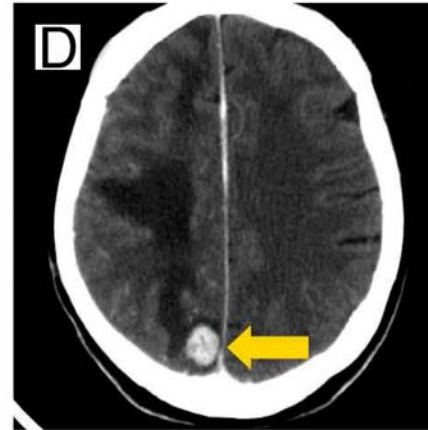
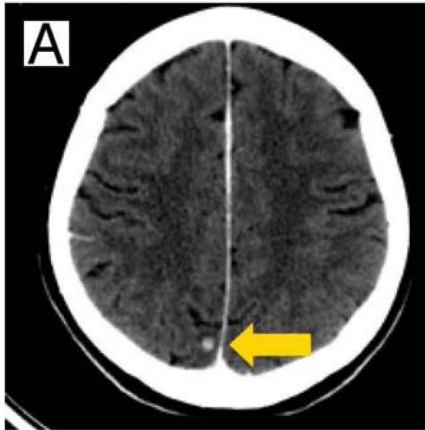
Mag-ago 2012 → 4 cicli di
ipilimumab 3mg/kg

D-F Post ipilimumab (da
ago 2012)

Sett 2012 → **WBRT** (30 Gy in
10 fz)

G-I Post RT (da sett 2012)

ABSCOPAL EFFECT



CONCLUSIONI

- Questi risultati suggeriscono che la RT dopo ipilimumab induca effetto abscopal in pazienti con melanoma avanzato
- I nostri dati suggeriscono che la risposta locale alla RT sia predittiva di effetto abscopal
- Effetto abscopal correla con aumento di sopravvivenza
- Arruolamento di un più largo numero di pazienti è necessario per validare questi risultati

