V Jornada grupo GIDO

GRUPO GIDO

Grup d´Investigació i Divulgació en Oncologia

APLICACIÓN CLÍNICA DE LOS AVANCES MOLECULARES

DE LA INMUNOLOGÍA TUMORAL A LA INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE PULMÓN

José García Sánchez

Servicio de Oncología Médica

Hospital Arnau de Vilanova

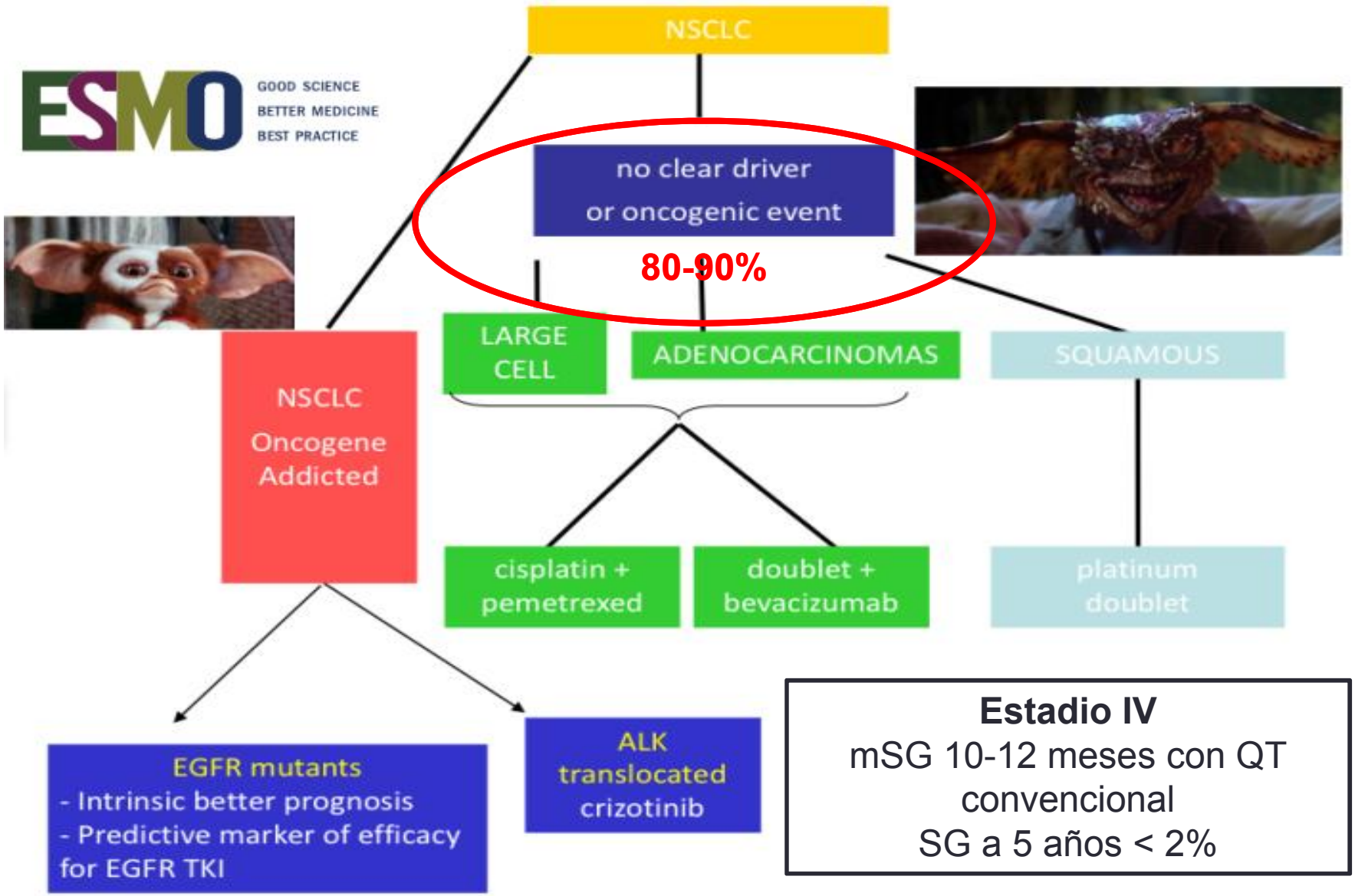
hospital Arnau de Vilanova valencia

Índice

- **Inmunología tumoral:**
  - Relación entre sistema inmune y cáncer: Inmunovigilancia.
  - ¿Cómo reconoce el sistema inmune a la célula tumoral?
  - ¿Cómo es capaz el sistema inmune de inducir una respuesta anti-tumoral?
  - ¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

- **Inmunoterapia en cáncer de pulmón.**
  - Activa.
    - Vacunas.
    - Inmunomodulación.
  - Pasiva.

Algoritmo terapéutico en CNMP avanzado 2015



Estadio IV
mSG 10-12 meses con QT convencional
SG a 5 años < 2%

Algo de esperanza…

Inmunoterapia de última generación

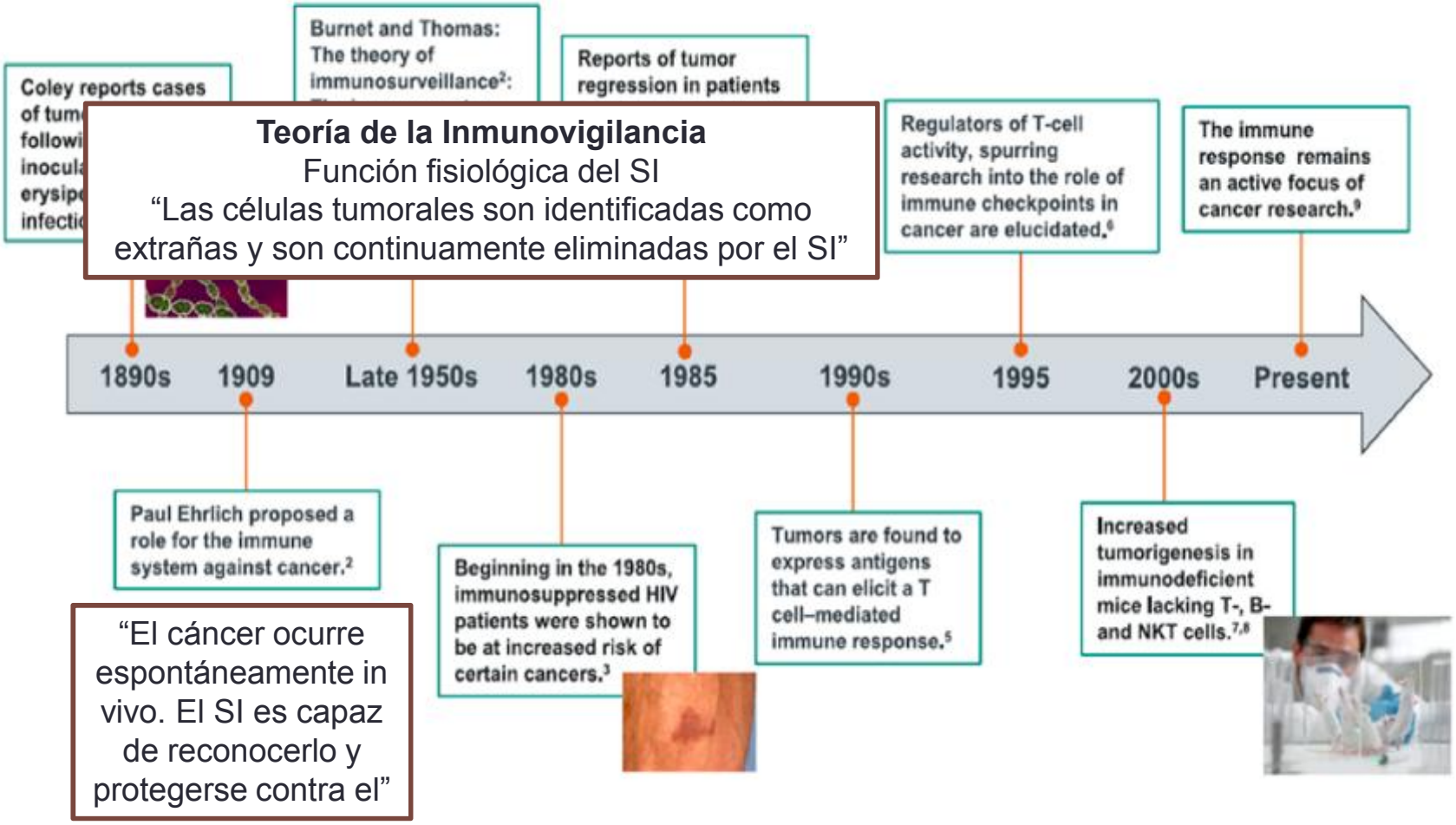
- Cambio de mentalidad: Dejamos de focalizarnos en el tumor.

- Utilizar los recursos del sistema inmune del paciente para destruir al cáncer:

  ¿Realidad o ficción?

  - Regresión de tumores sólidos.
  - Tratamiento de amplio espectro tumoral.
  - Respuestas lentas pero duraderas (memoria inmune).
  - Toxicidad diferente pero tolerable.

Sistema de Inmunovigilancia



Elementos de la Respuesta Inmune

Inmunidad Innata
Respuesta inicial y rápida
Inespecífica
No memoria

Inmunidad Adaptativa
Respuesta lenta tras exposición
Específica
Memoria

M1 y M2

Basophil

Eosinophil

Complement protein

Neutrophil

γδ T cell

T cell

Antibodies

Killer T cell

CD4+ T cell

CD8+ T cell

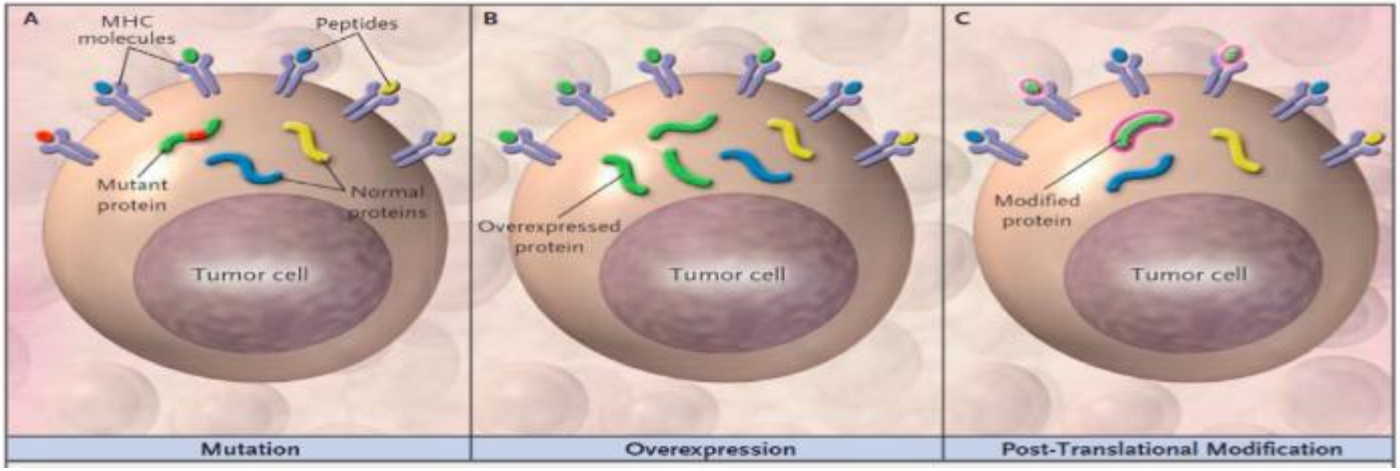
Granulocytes

¿Cómo reconoce el sistema inmune a la célula tumoral?

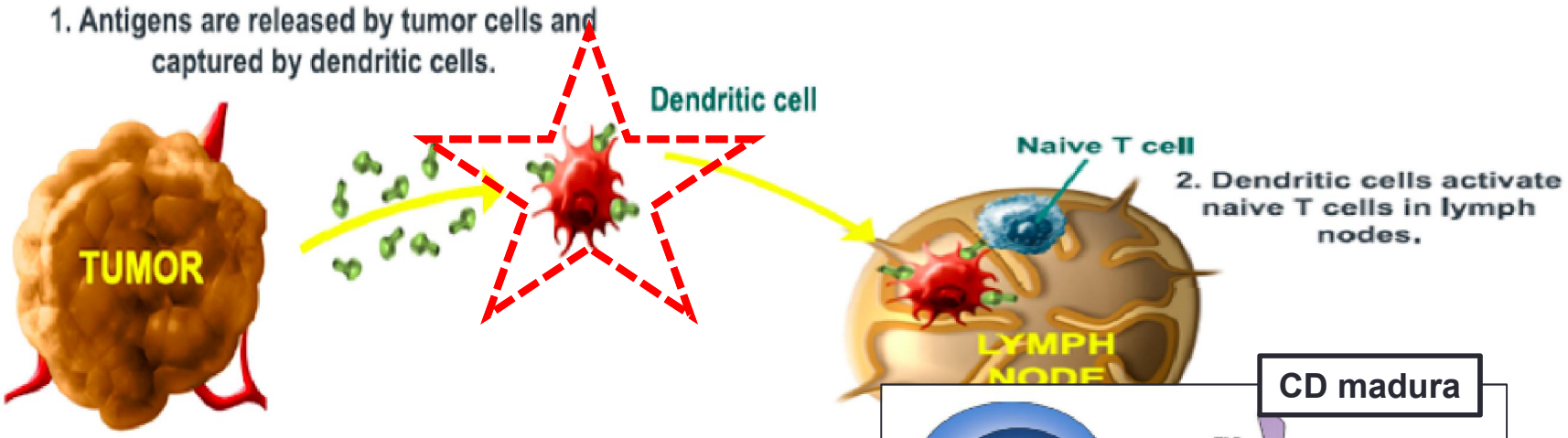
Antígenos tumorales-CMH tipo I

Específicos de tumor o neoantígenos (TSAs)	Asociados a tumor (TAAs)

• Productos de genes mutados/reordenados.
• Productos de virus oncogénicos.
• Expresión de genes de línea germinal.
ALTA INMUNOGENICIDAD
	• Productos de genes disregulados:
	  • Expresión anormal (Her2/EGFR).
	  • Modificaciones postraduccionales alternativas (glicoproteínas/glicolípidos).
	  • Proteínas específicas de tejido.
	BAJA INMUNOGENICIDAD



¿Cómo es capaz el SI de inducir una respuesta anti-tumoral?
Fase de activación



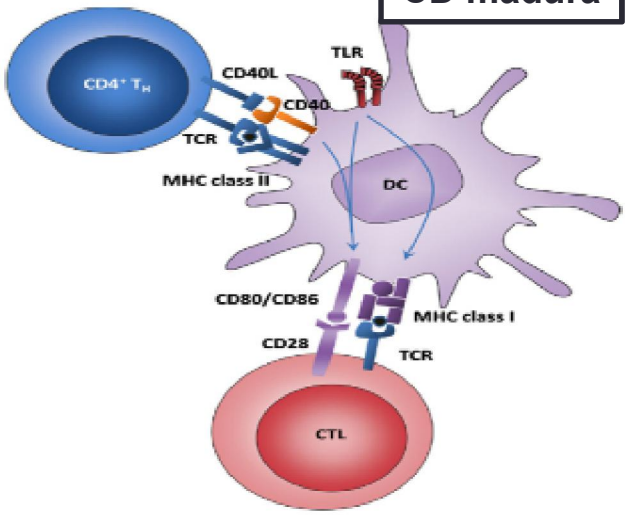
CD inmadura
Vigilancia
Captación/procesamiento Ag

Patógenos

Maduración

Ag tumorales
Inflamación

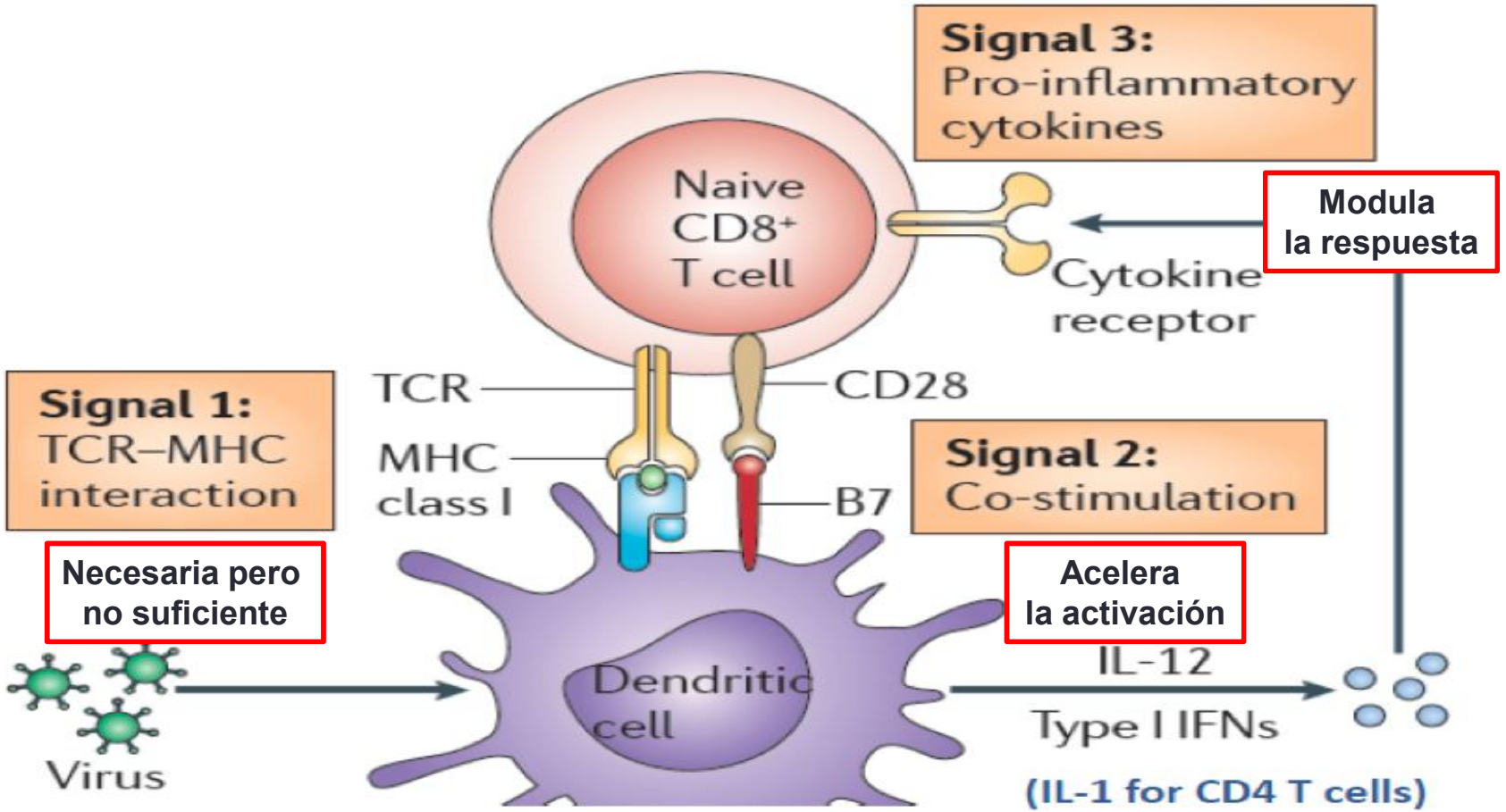
CD madura



TOLERANCE — IMMUNITY

Sinapsis inmunológica

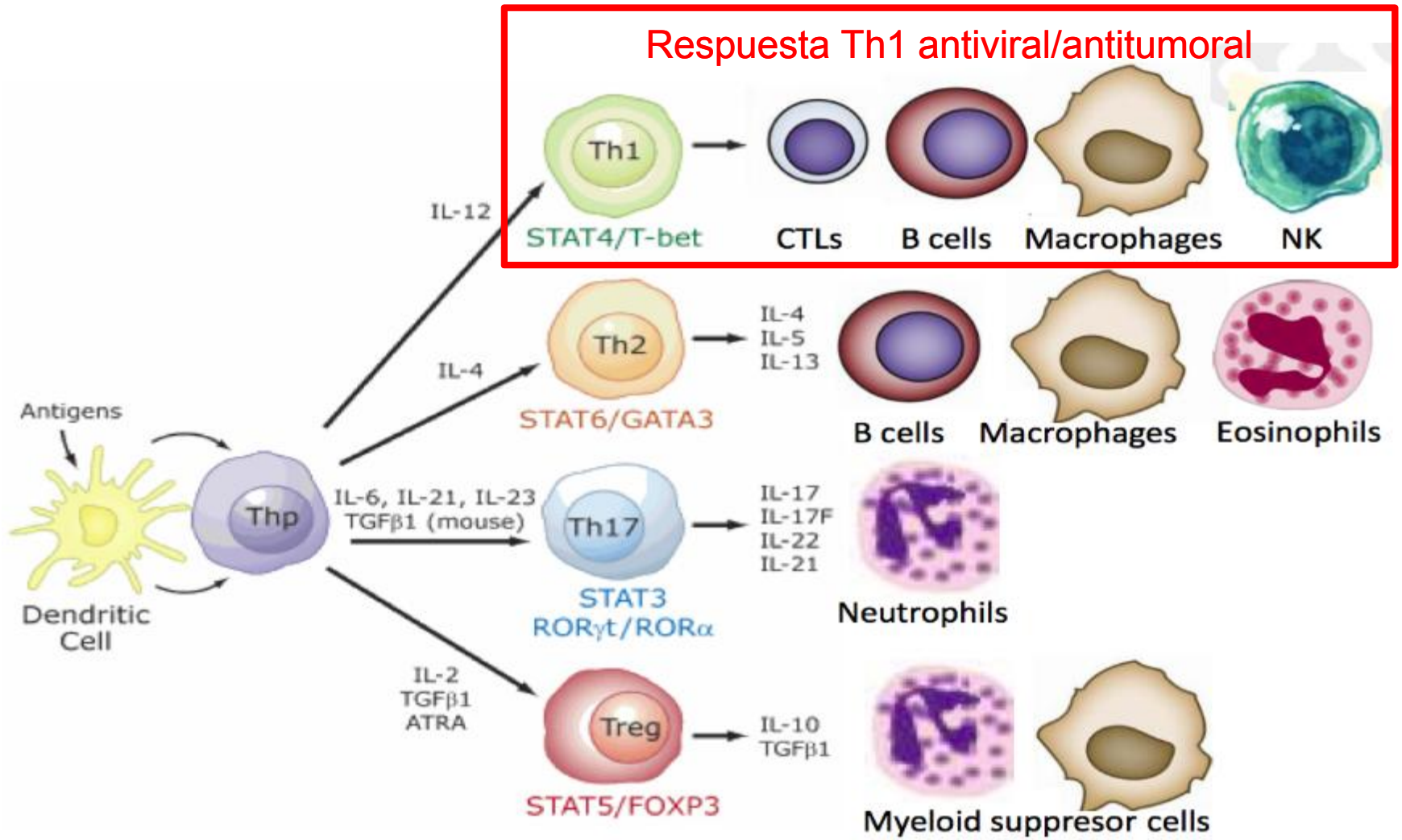
Activación del linfocito T por la célula dendrítica



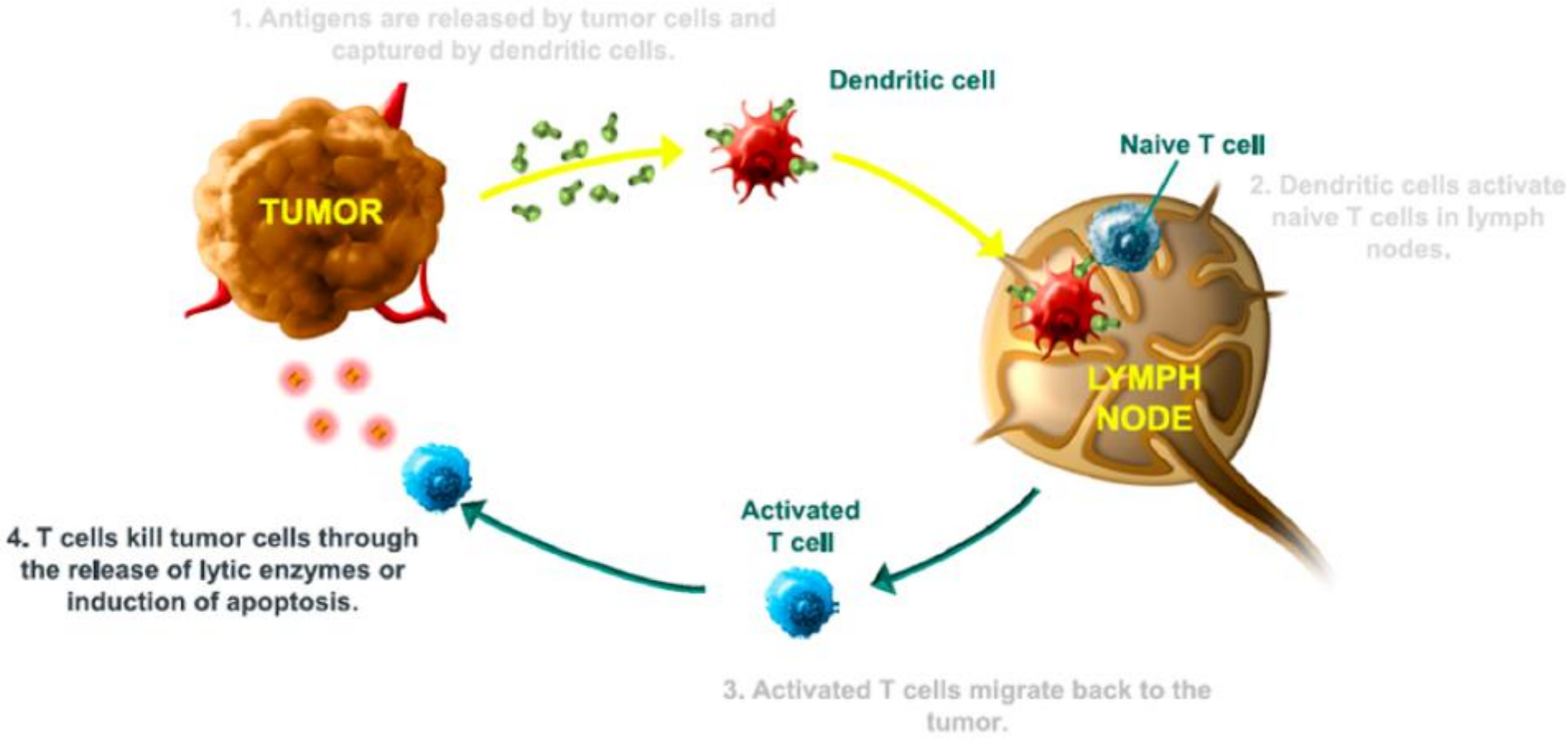
Kershaw et al. Nat Rev Cancer 2013

Plasticidad del sistema inmune

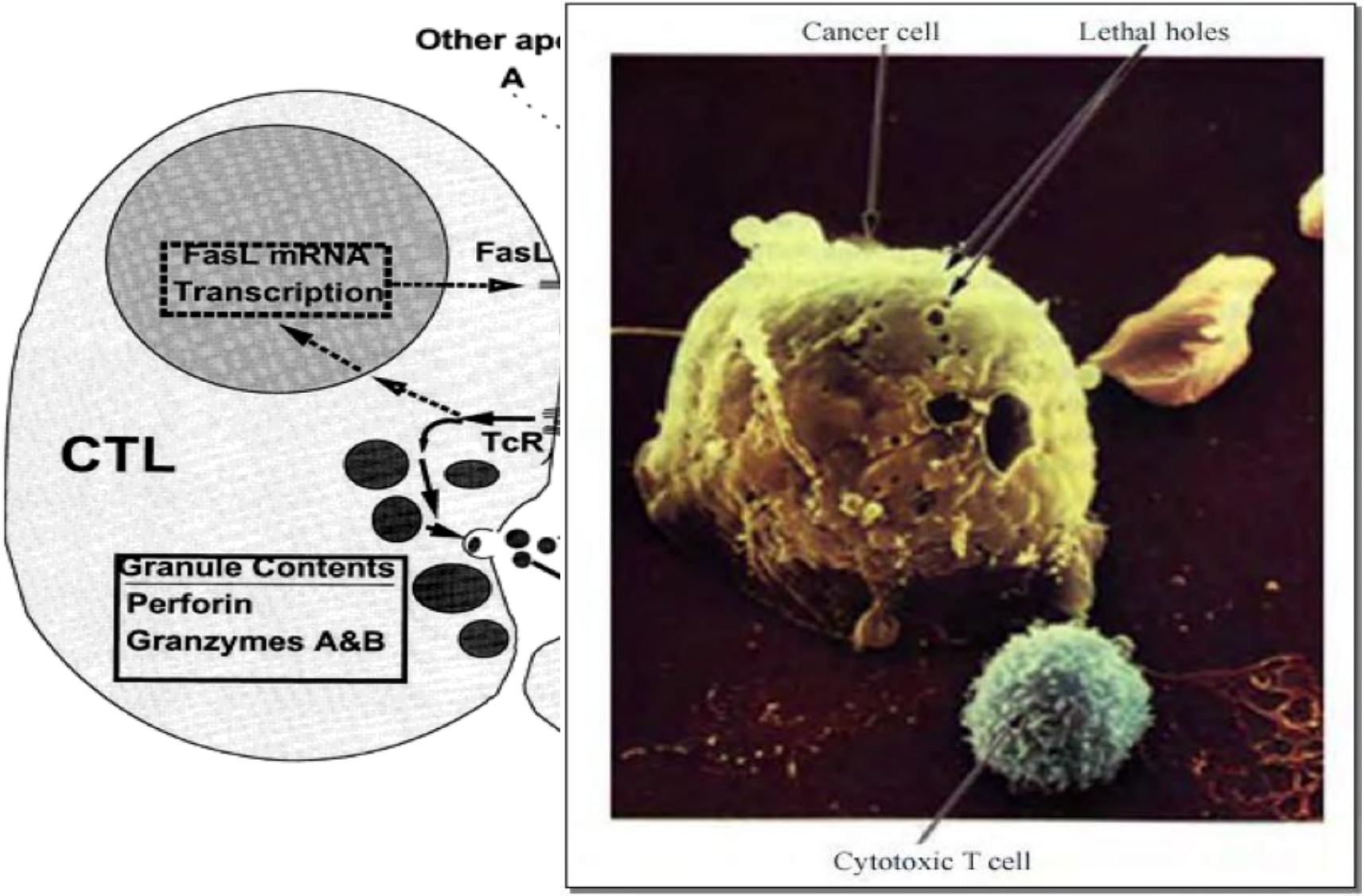
Tipos de respuesta inmune



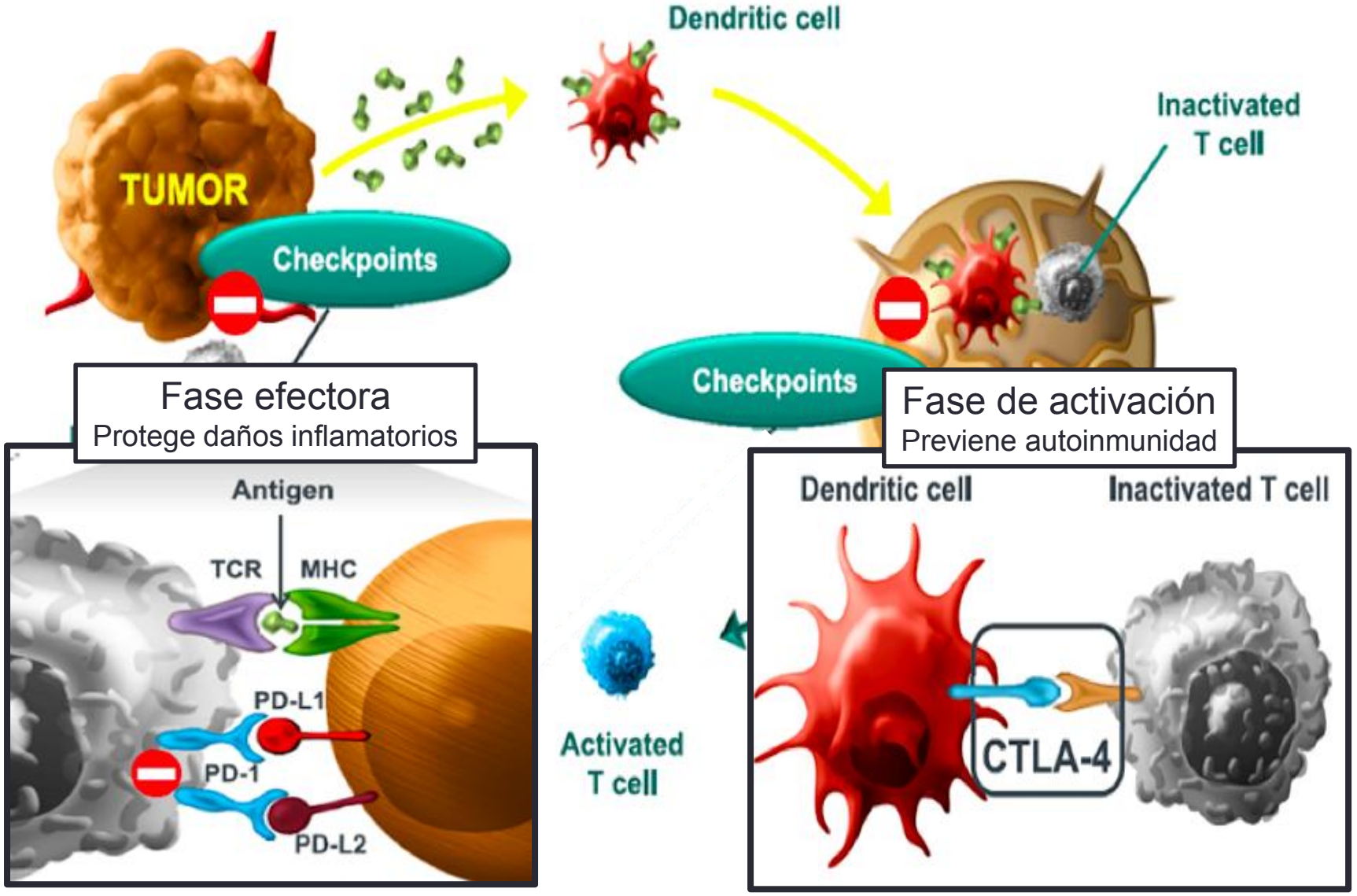
¿Cómo es capaz el SI de inducir una respuesta anti-tumoral?
Fase efectora

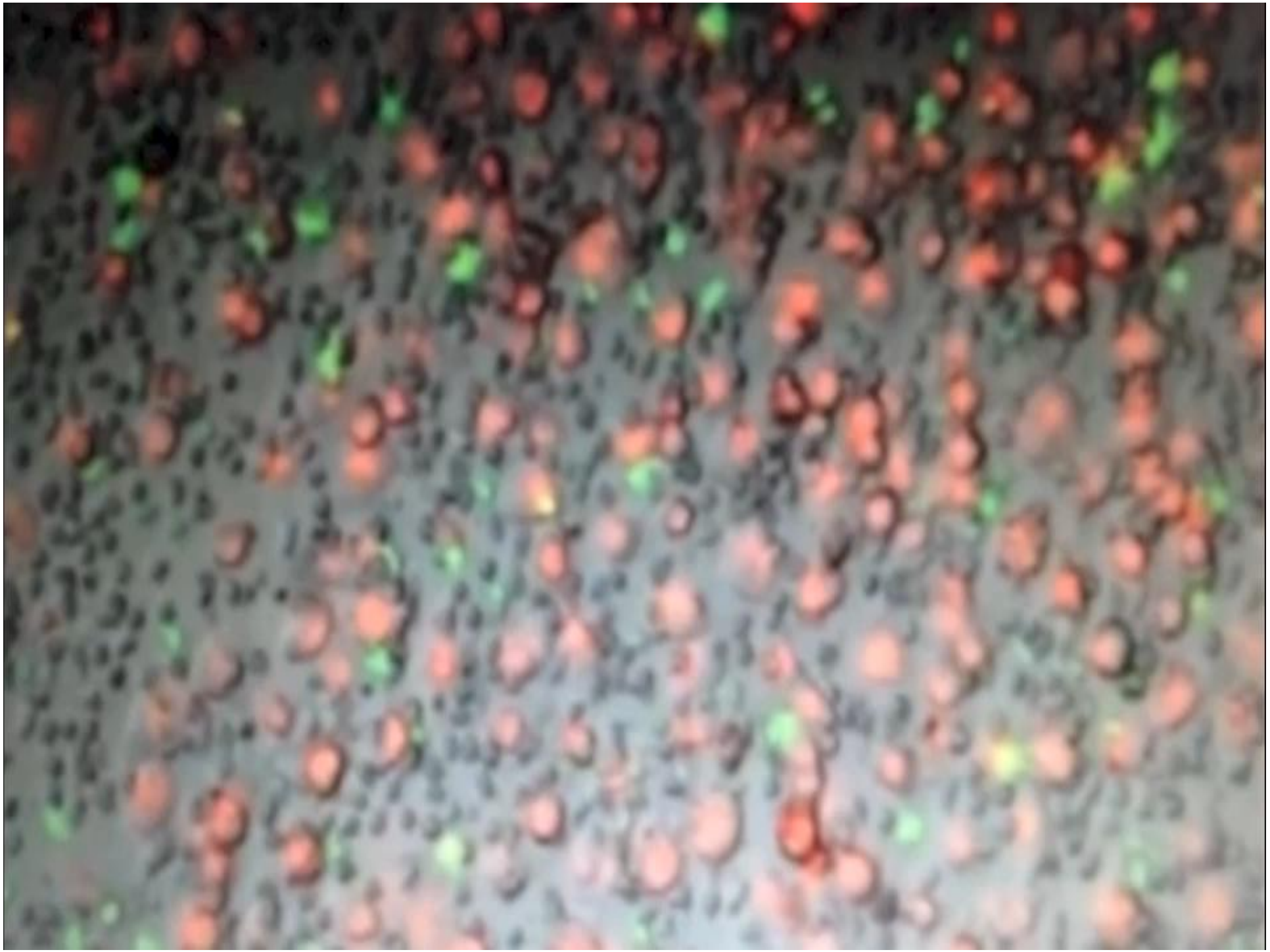


¿Cómo es capaz el SI de inducir una respuesta anti-tumoral?
Fase efectora: Citotoxicidad dependiente T CD8

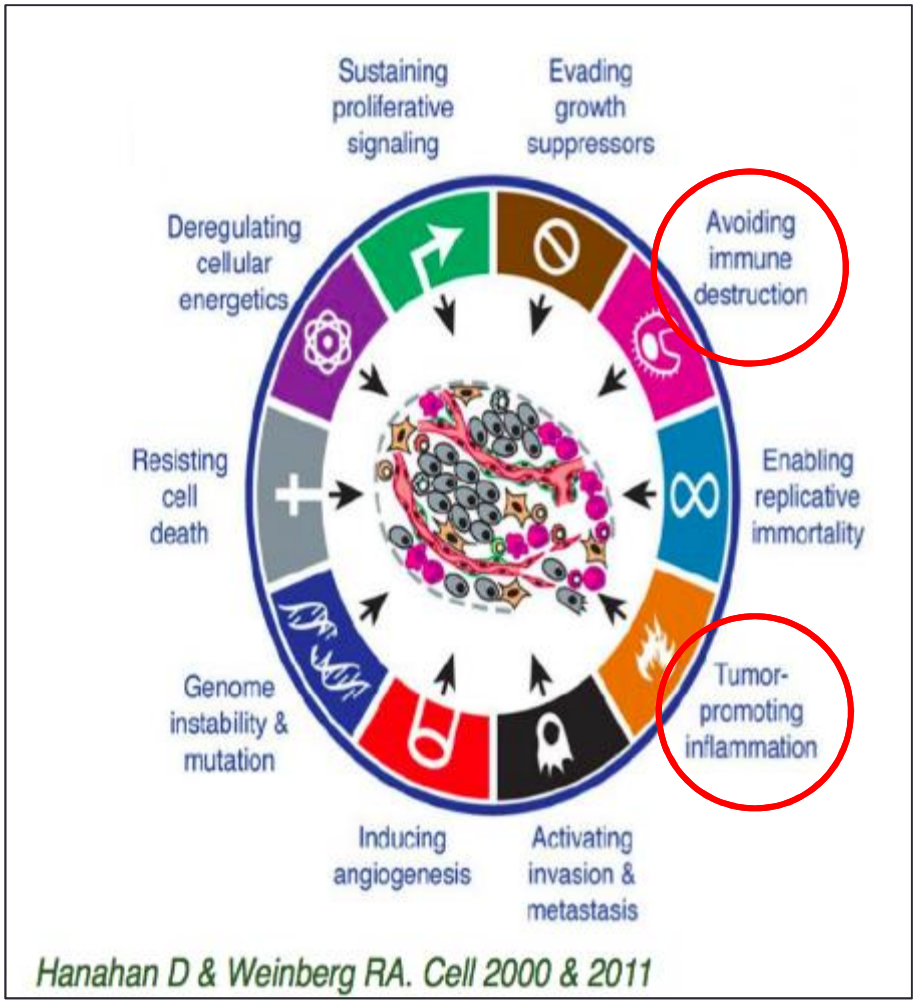


Puntos de control inmune





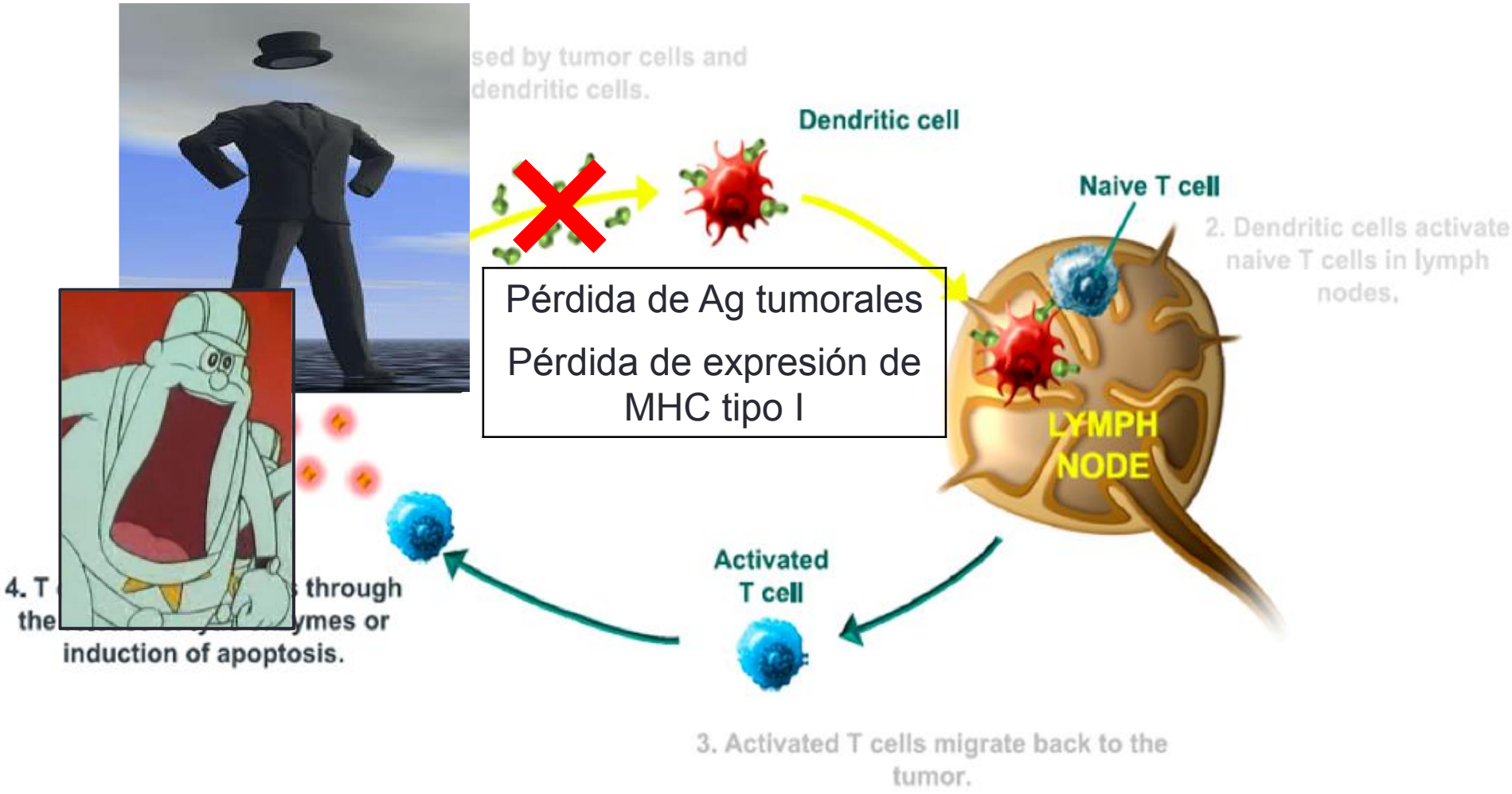
¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?



- Ocultar su identidad.
- Atacar directamente al SI.
- Inducir anergia (baja inmunogenicidad).
- Microambiente tumoral inmunosupresor.

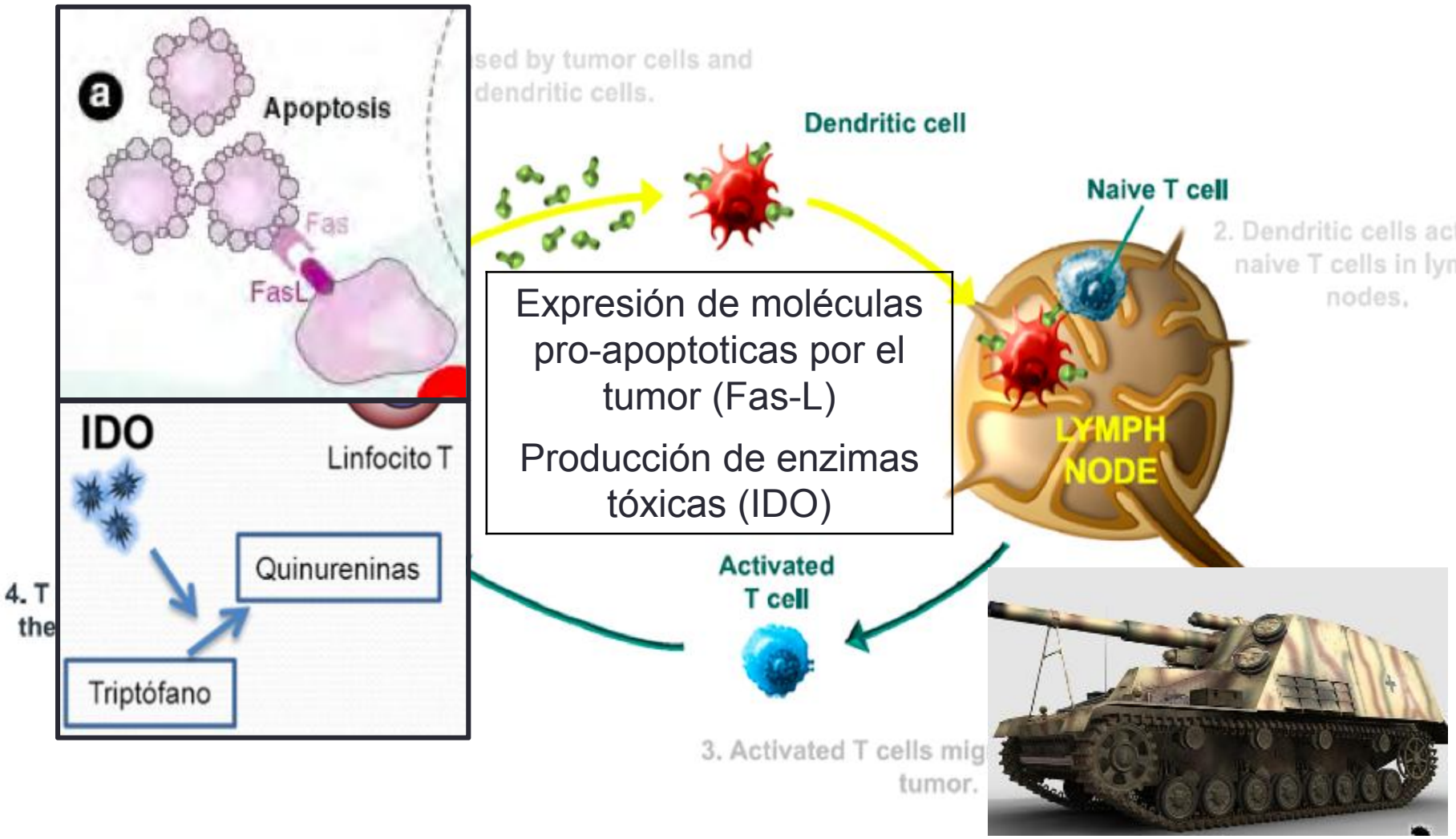
¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

Ocultar su identidad (MHC-Ag tumoral)



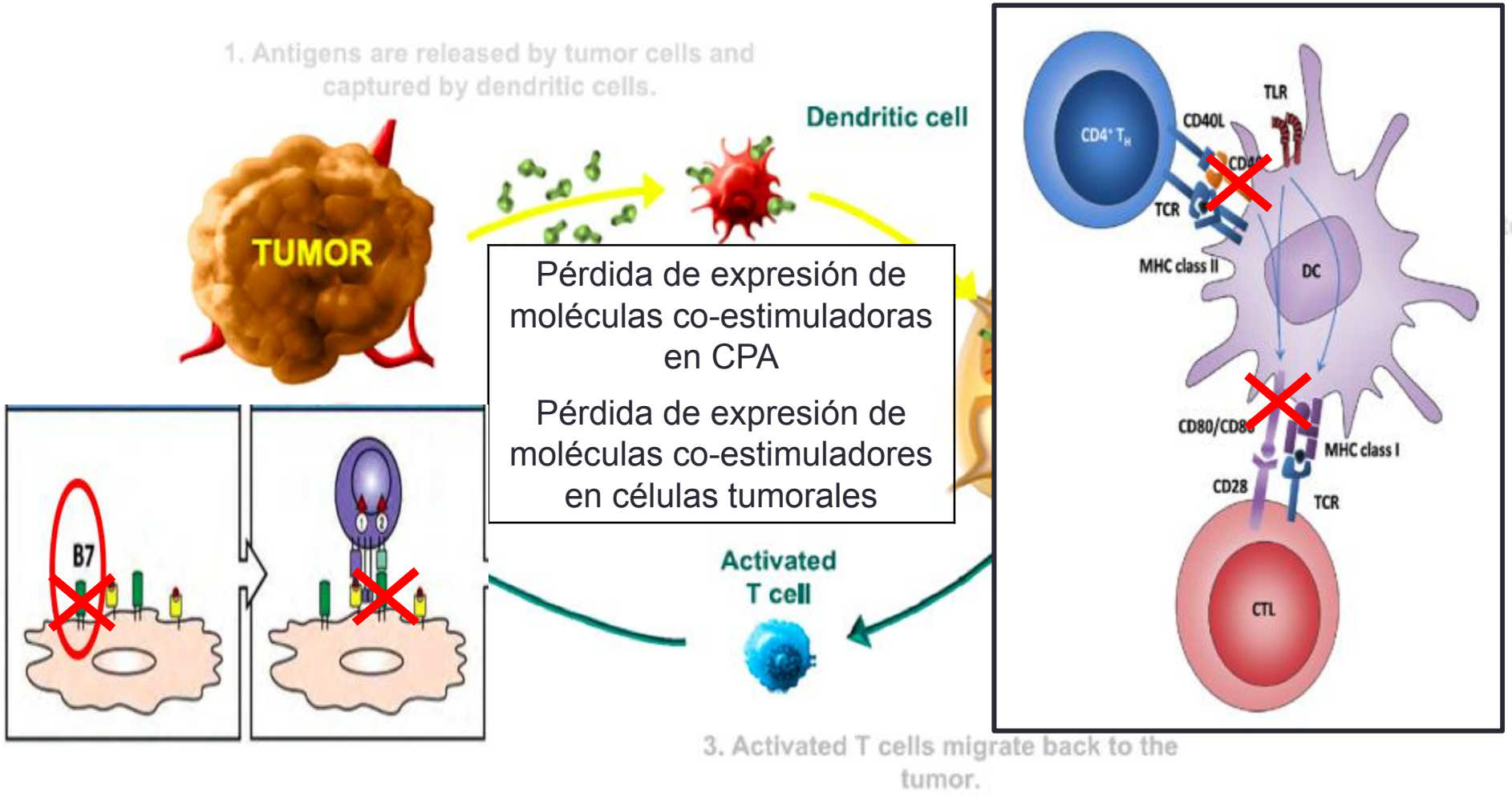
¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

Ataque directo al SI



¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

Inducción de Anergia (Baja inmunogenicidad)



¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

Microambiente tumoral inmunosupresor

Índice

- **Inmunología tumoral:**
  - Relación entre sistema inmune y cáncer: Inmunovigilancia.
  - ¿Cómo reconoce el sistema inmune a la célula tumoral?
  - ¿Cómo es capaz el sistema inmune de inducir una respuesta anti-tumoral?
  - ¿Cómo evade el cáncer al sistema inmune?

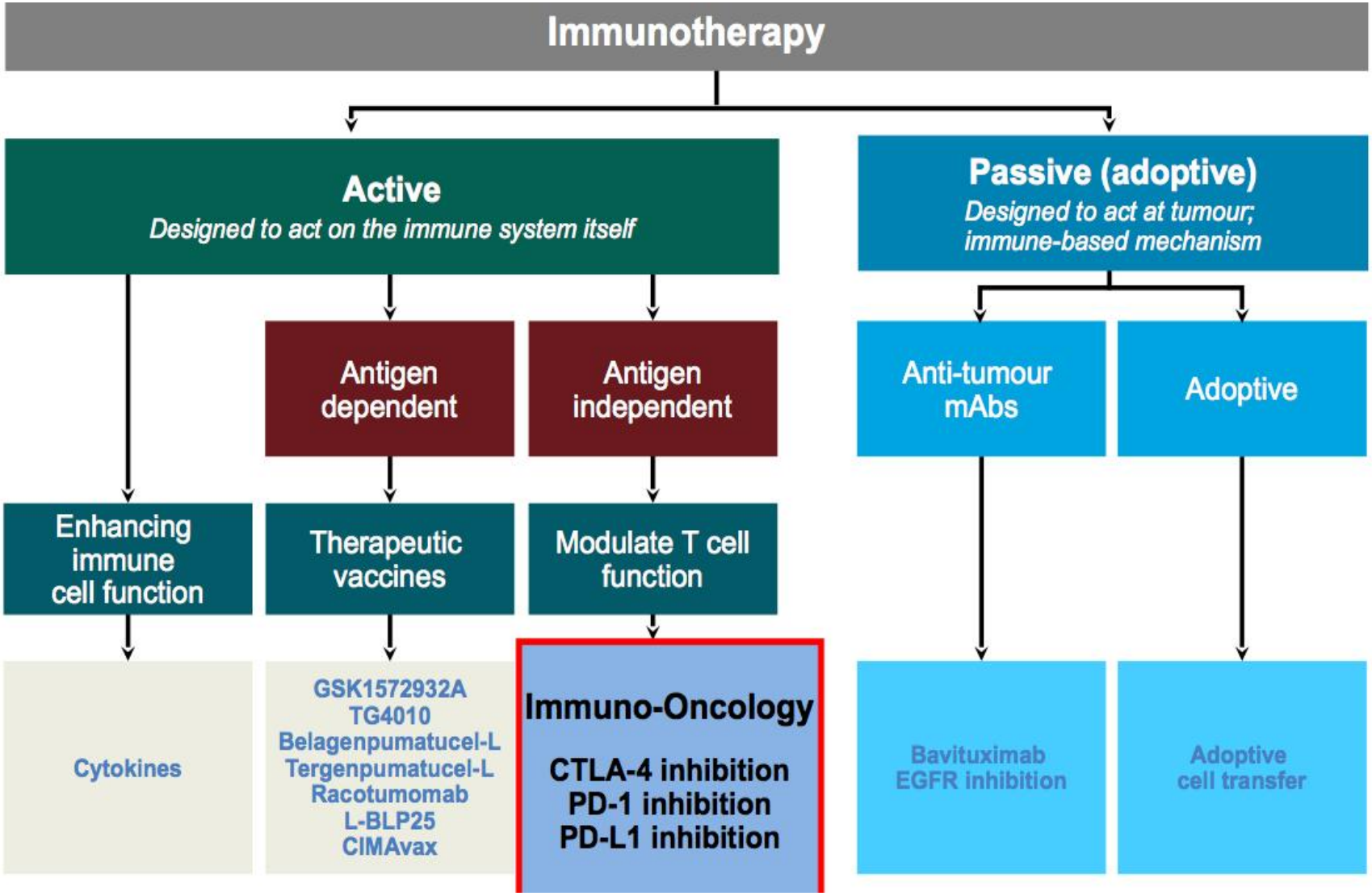
- **Inmunoterapia en cáncer de pulmón.**
  - Activa.
    - Vacunas.
    - Inmunomodulación.
  - Pasiva.

¿Es el cáncer de pulmón un tumor inmunogénico?

- Tradicionalmente se ha considerado al CPNCP como un tumor NO INMUNOGÉNICO:
  - Fracaso de los tratamientos inmunes tradicionales:
    - Citoquinas (IL-2, INF y BCG).
    - Vacunas.
  - A pesar de:
    - Alta carga mutacional por el efecto carcinogénico del tabaco.
    - Valor pronóstico de infiltrados tumorales linfocitarios.
    - Regresiones tumorales espontáneas relacionadas con la inmunidad.
  - Desarrollo del conocimiento de la inmunología tumoral a nivel molecular, de las nuevas tecnología y de nuevas inmunoterapias.

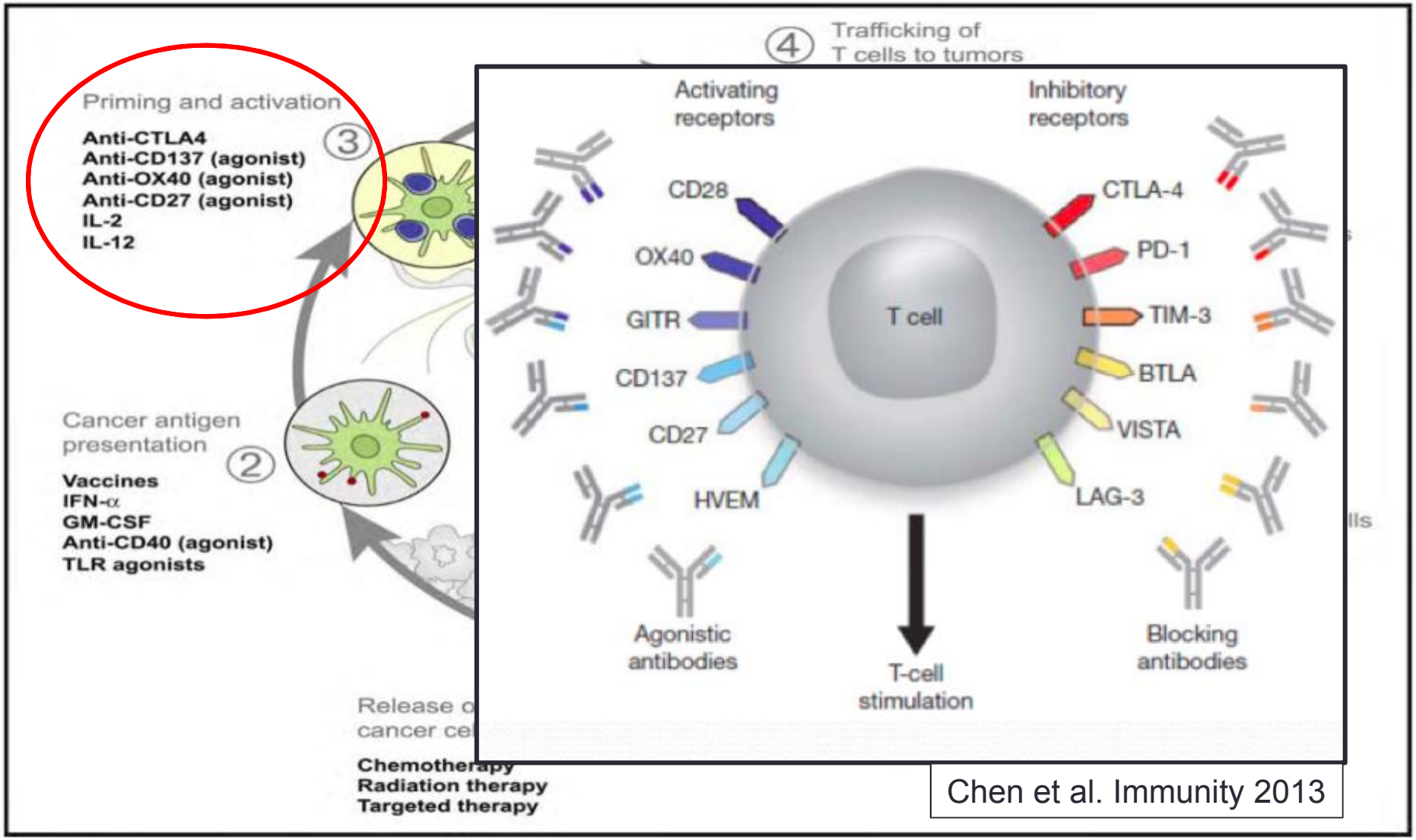
Kataki, J Lab Clin Med 2002
Kuo, Respirology, 1998
Al-Shibli. Clin Cancer Res 2008

Emerging immunotherapy strategy for NSCLC



Inmunomodulación en la fase de activación

Ac monoclonales dirigidos a proteínas de control inmune

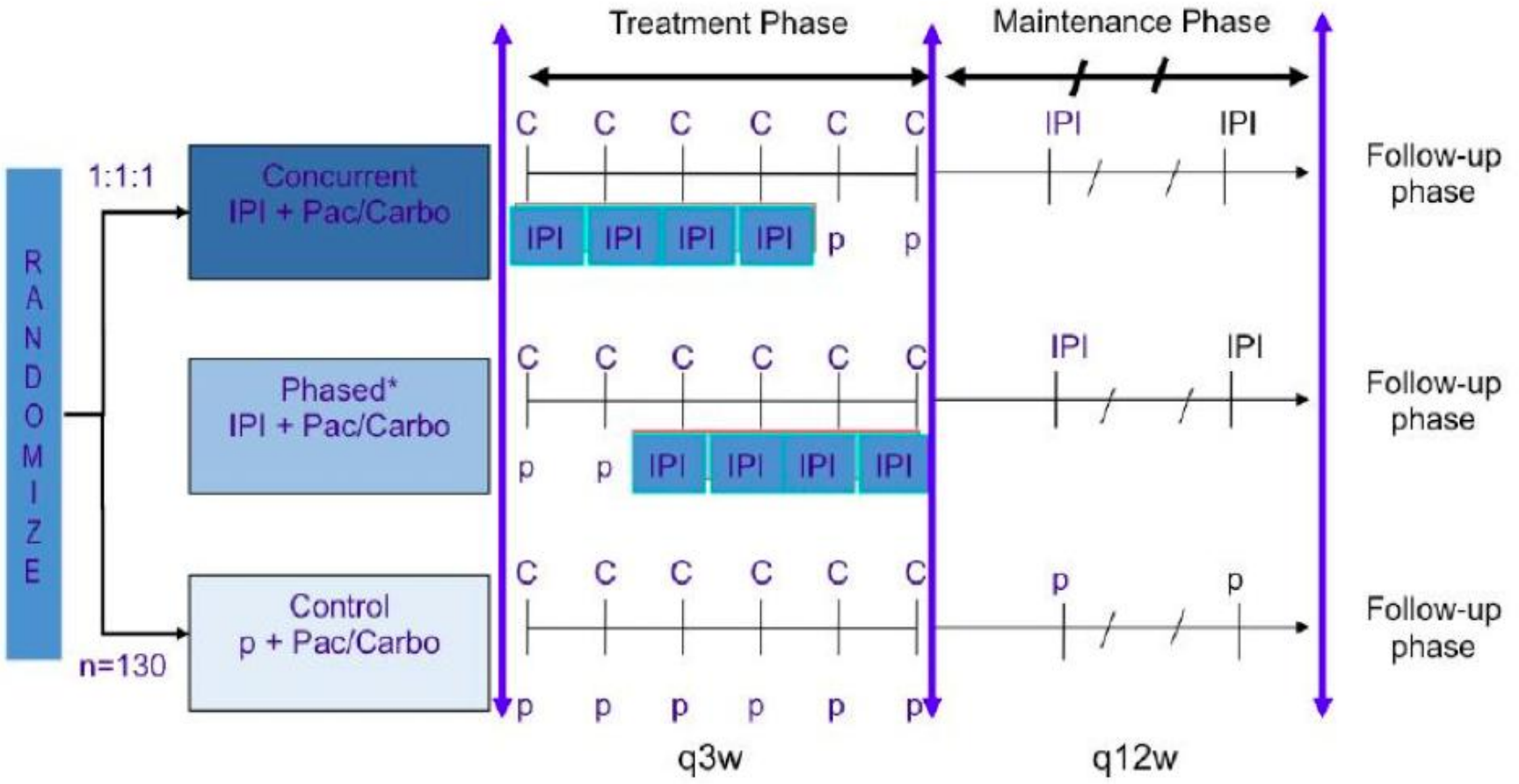


Chen et al. Immunity 2013

Ac antagonistas anti-CTLA en CPNCP: Ipilimumab

Ensayo Fase II aleatorizado

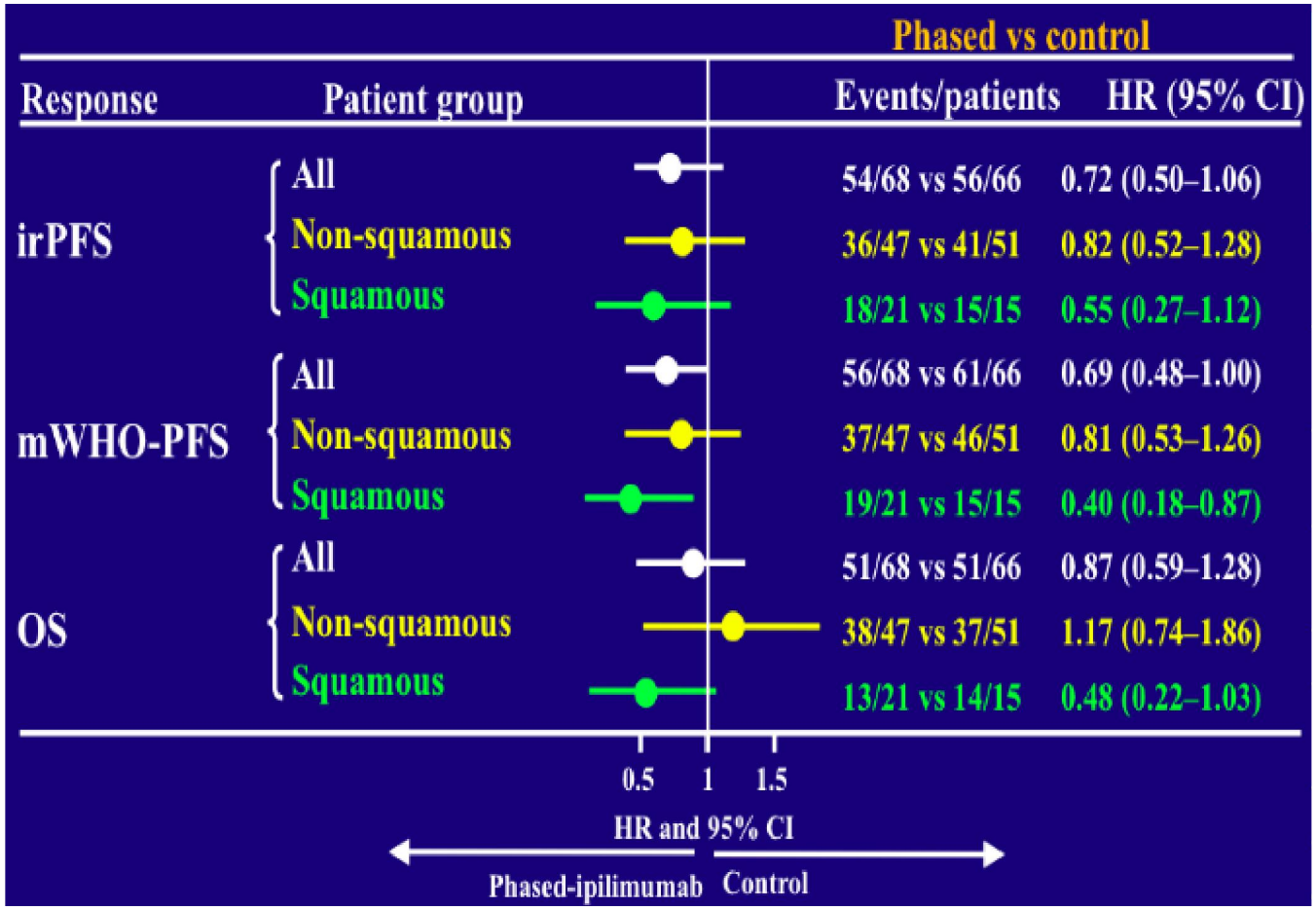
Objetivo primario irPFS



Lynch et al. JCO 2012

Ac antagonistas anti-CTLA en CPNCP: Ipilimumab

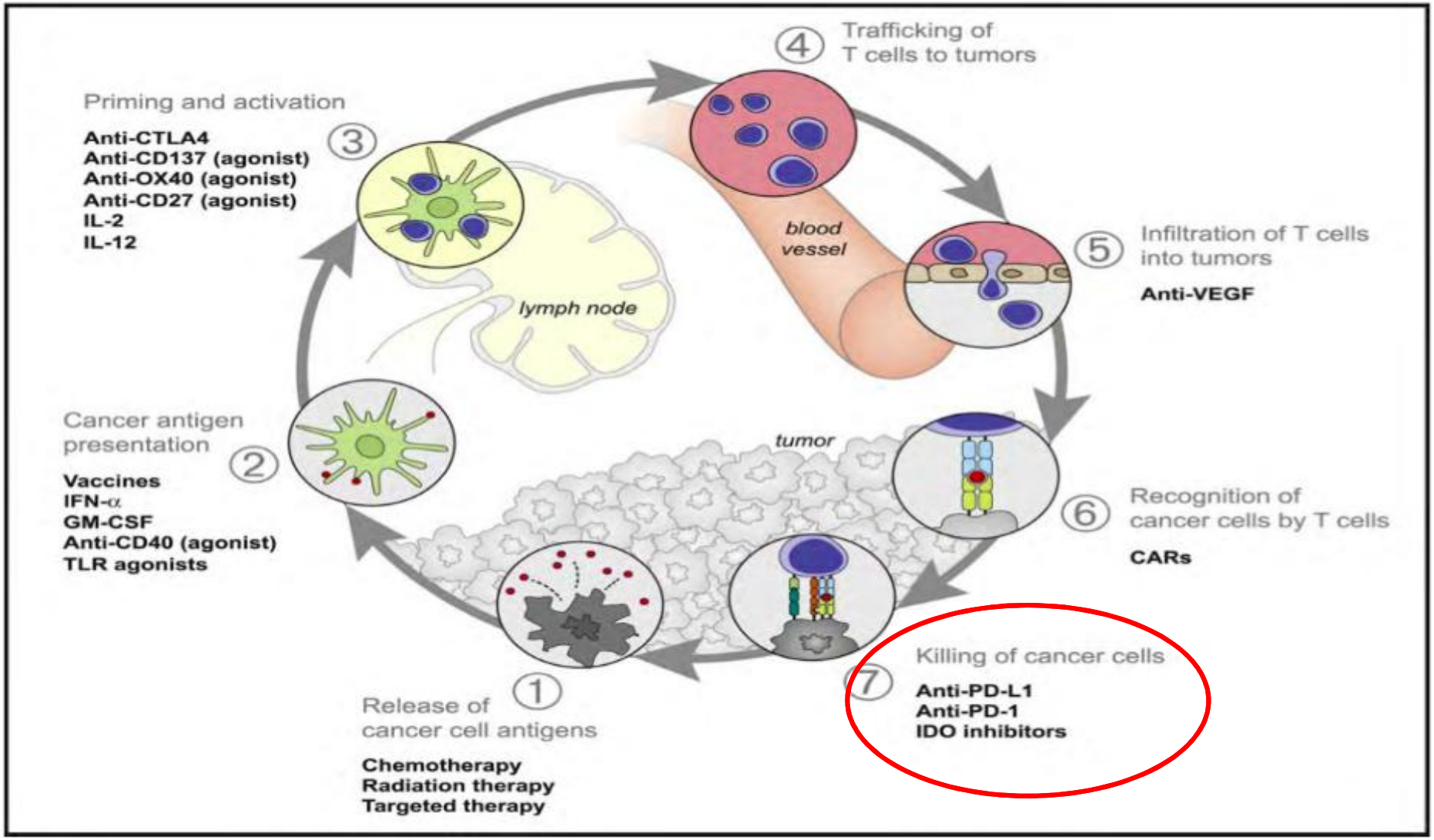
Ensayo fase II: Datos de eficacia



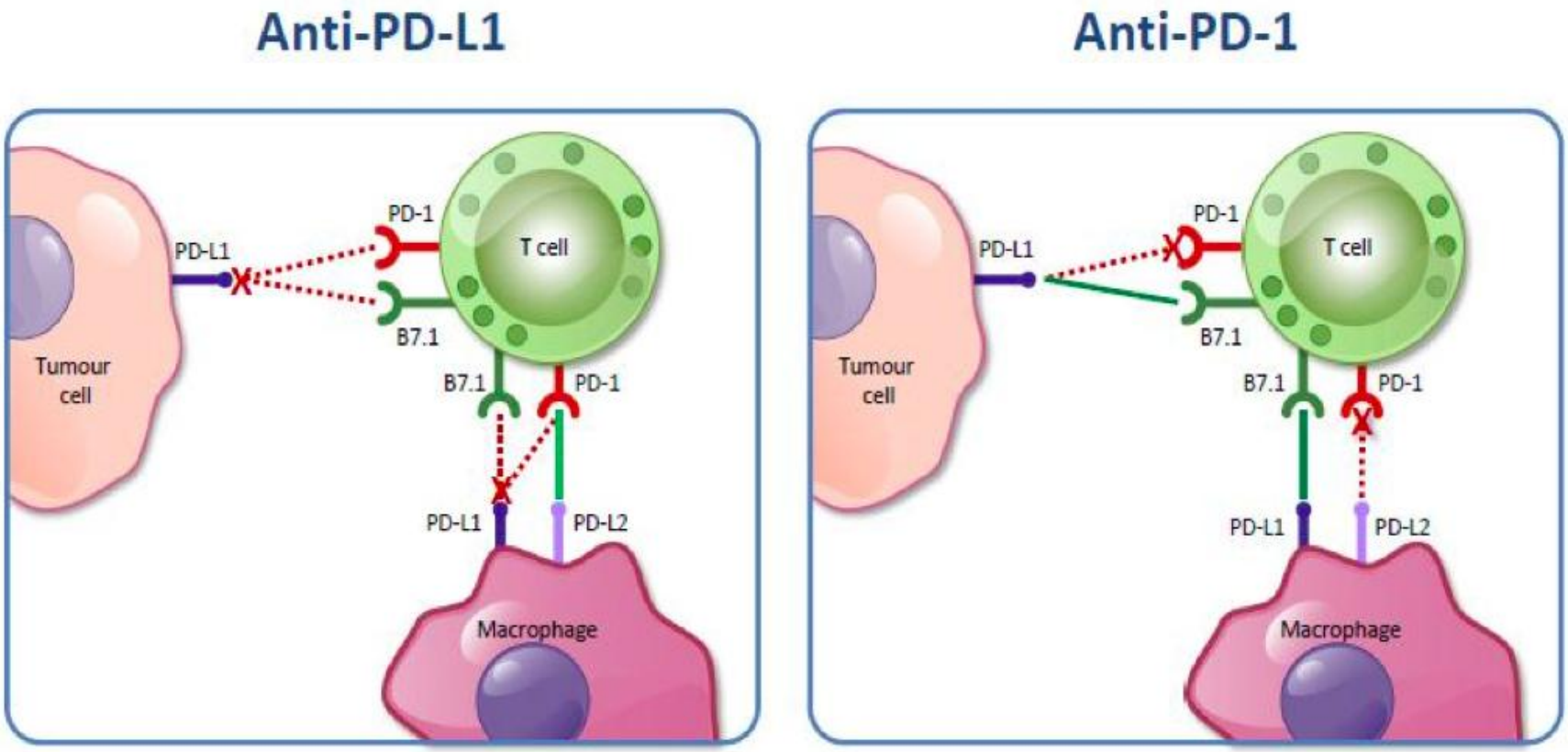
Phased ipilimumab + chemotherapy (n = 68)
5.7
HR = 0.72 *p* = 0.05
5.1
HR = 0.69 *p* = 0.02
12.2
HR = 0.87 *p* = 0.23
32
32

Lynch et al. JCO 2012

Inmunomodulación en fase efectora
Ac antagonistas anti-PD1/anti-PDL1



Inmunomodulación en fase efectora (y de activación)
Ac antagonistas anti-PD1/anti-PDL1



Anticuerpos anti-PD1/anti-PDL1 en CPNCP

Datos de eficacia: Fases I Pacientes pretratados

	N	≥ 3 líneas	TRO	SG 1 año
Anti-PD1				
Nivolumab *Brahmer ASCO 14*	129	54%	Global: 17% 3 mg/kg: 24%	42%
Pembrolizumab *Garon ASCO 14*	217	2ª-3ª línea	irRC 18% RECIST 20%	82% respuestas mantenidas (PD-L1+)
Anti-PDL1				
MEDI4736 *Brahmer ASCO 14*	155	48%	13-16%	Mediana de seguimiento 6 semanas
MPDL3280A9 *Soria ECC 13*	53		23%	
QT 2ª línea **Docetaxel** **Pemetrexed**			**5-10%**	**20-30%**

Anticuerpos anti-PD1/anti-PDL1 en CPNCP

Datos de eficacia: Fases I en 1ª línea (monoterapia)

	N	TRO	TTP	SG 1 año
Nivolumab 3 mg/kg *Gettinger ASCO 14*	20	30%	9 meses	75% (mOS NR)
Pembrolizumab *Rizvi ASCO 14*	42	irRC 47% RECIST 26%	irRC 9,2 meses RECIST 6,7 m	-
QT 1ª línea		**< 35%**	**3-6 meses**	**10-12 meses**

Anticuerpos anti-PD1/anti-PDL1 en CPNCP

Datos de seguridad

NIVOLUMAB= 129	Treatment-Related Select AE	
Category	Any Grade,[b] % (n)	Grade 3–4, % (n)
Patients with any treatment-related select AE	41 (53)	5 (6)
Skin	16 (20)	0
Gastrointestinal	12 (15)	1 (1)
Pulmonary	7 (9)[c]	2 (3)
Endocrinopathies	6 (8)	0
Hepatic	5 (6)	1 (1)
Infusion reaction	4 (5)	1 (1)
Renal	3 (4)	0

Brahmer, ASCO, 2014

→ ***1 p, grado 5***

PEMBROLIZUMAB	10 mg/kg Q2W n = 98		10 mg/kg Q3W n = 119		Total N = 217	
Adverse Event, %	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
Any	71	9	58	10	64	10
Fatigue	24	1	16	<1	20	<1
Arthralgia	9	1	8	<1	9	<1
Decreased appetite	10	0	8	0	9	0
Pruritus	7	0	8	0	8	0
Diarrhea	8	0	7	0	7	0
Nausea	7	1	4	0	6	<1
Pyrexia	7	0	6	0	6	0
Rash	6	0	5	0	6	0
Hypothyroidism	8	0	3	0	5	0

Garon, ASCO, 2014

Neumonitis Grado 3-4 en 4 pacientes

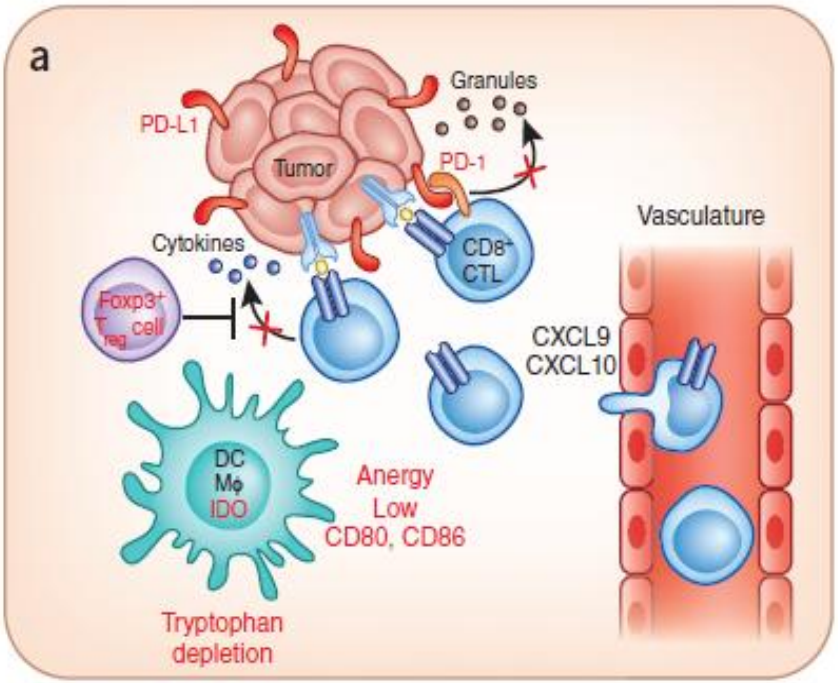
Anticuerpos anti-PD1/anti-PDL1 en CPNCP

Necesidad de marcadores predictivos de respuesta

- Clínicos:
  - Histología escamosa/no escamosa: No diferencias en TRO con nivolumab (16,7 vs 17,6%) ni con anti-PDL1 MPD3280A (27% vs 21%)
  - Hábito tabáquico: TRO fumadores 26% vs no fumadores 8%
- Moleculares:
  - EGFR/Kras: No diferencias.
  - Expresión PD-L1: Tendencia a mayor respuesta en PD-L1 +.
  - Problemas:
    - Técnicas no estandarizadas.
    - Muestras pequeñas y de diferentes tipos.
    - Determinación en estroma o en tumor.
    - Cambios en la evolución de la enfermedad (rebiopsia).
    - Respuesta en pacientes PD-L1 negativos

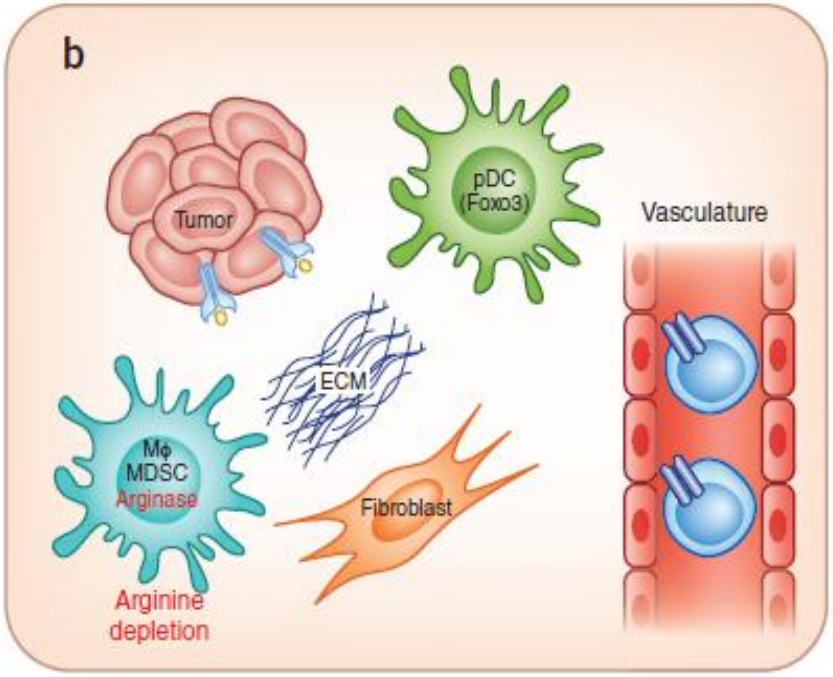
Fenotipos de acuerdo al grado de inflamación tumoral

Fenotipo inflamado



- Tratamiento dirigidos a las vías IS:
  - Anti PD1-PD-L1
  - Pequeñas moléculas inhibidoras de IDO
  - Tratamienttos anti CD25 (T_{reg})

Fenotipo no inflamado

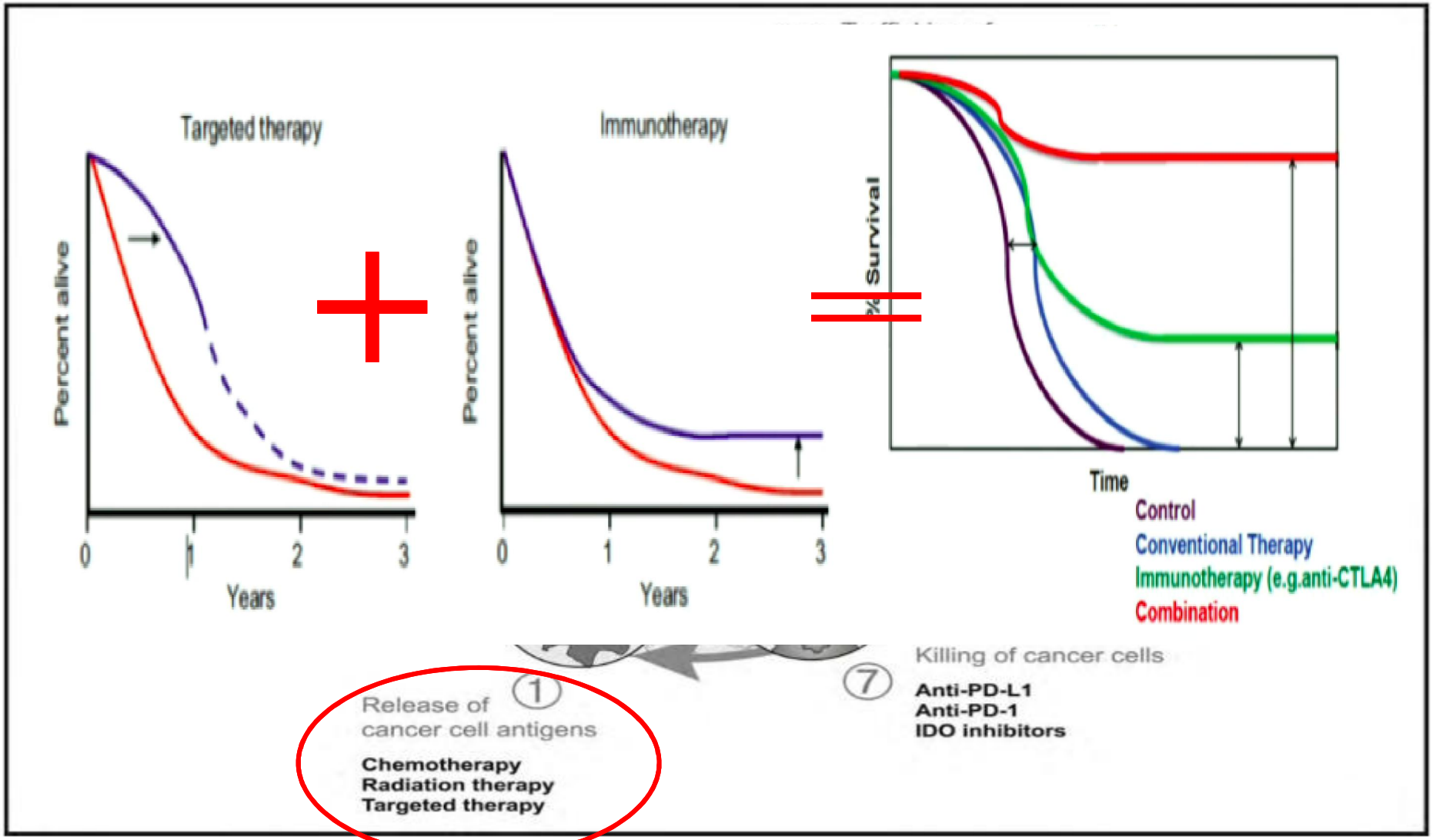


- Pobre secreción de citoquinas e infiltración linfocitaria
- Mínima presencia de vías inmunosupresoras
- Mayor densidad del estroma.

Thomas F Gajewski. NATURE IMMUNOLOGY VOLUME 14 NUMBER 10 OCTOBER 2013

Futuro

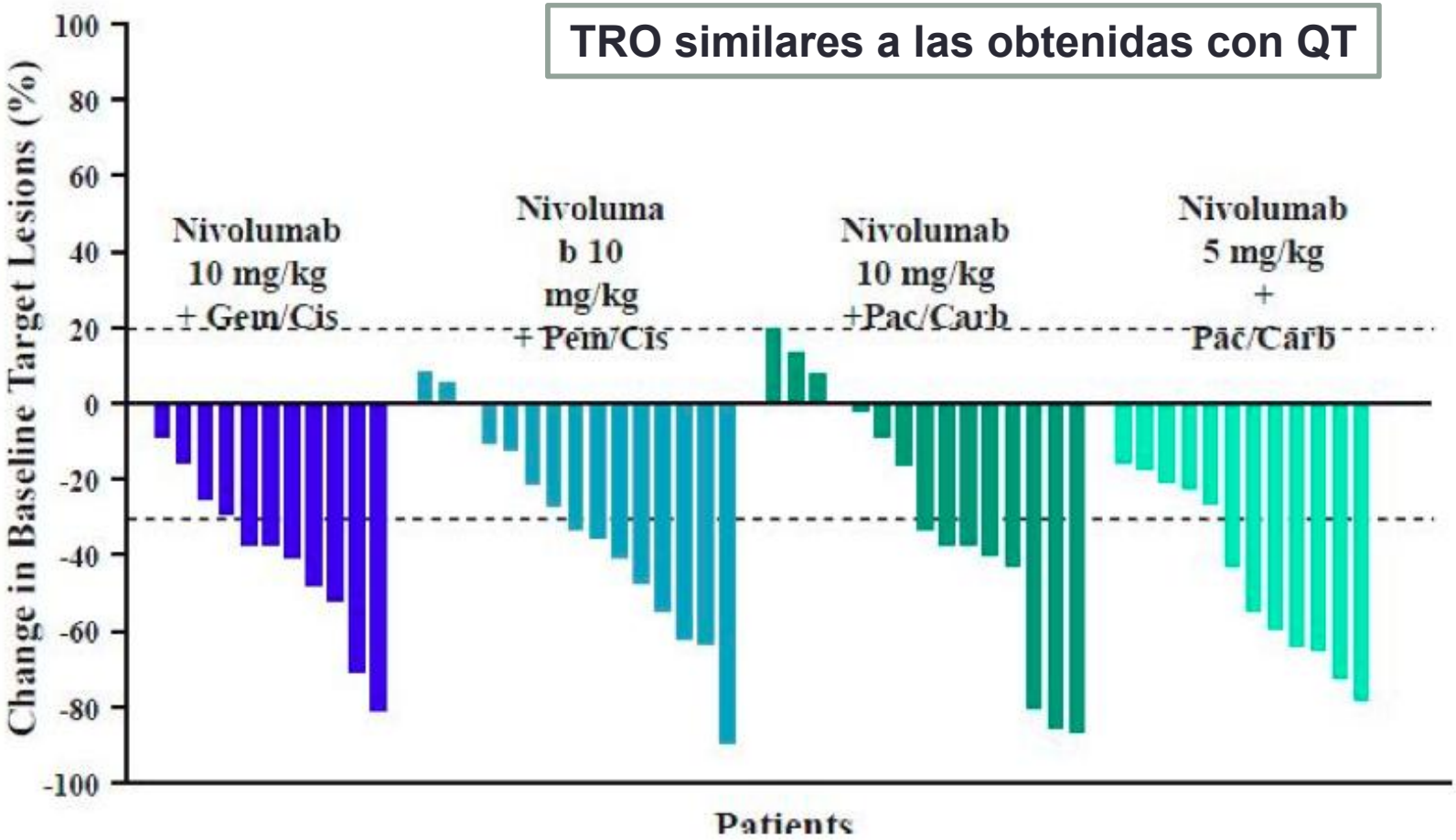
Combinación de terapias



Combinación de terapias

Quimioterapia + Ac anti-PD-1 (Nivolumab)

TRO similares a las obtenidas con QT



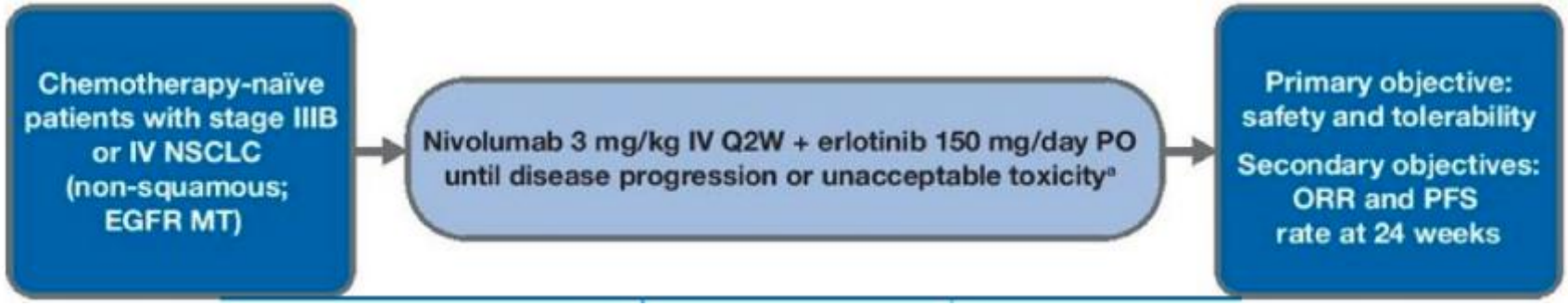
Antonia ASCO 2014

Combinación de terapias

Tratamiento diana (EGFR TKI) + Inmunoterapia anti-PD-1

Safety and Response With Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) Plus Erlotinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)

Naiyer A. Rizvi,[1] Laura Q. Chow,[2] Hossein Borghaei,[3] Yun Shen,[4] Christopher Harbison,[4] Suresh Alaparthy,[4] Allen C. Chen,[4] Scott Gettinger[5]



Datos de eficacia y seguridad	Erlotinib + Nivolumab (n=21)
TRO	19% (4)
mSLP	7,3 meses
SG al año	73%
Toxicidad G3	24% (5)
Interrupción del tratamiento por toxicidad	19% (4)

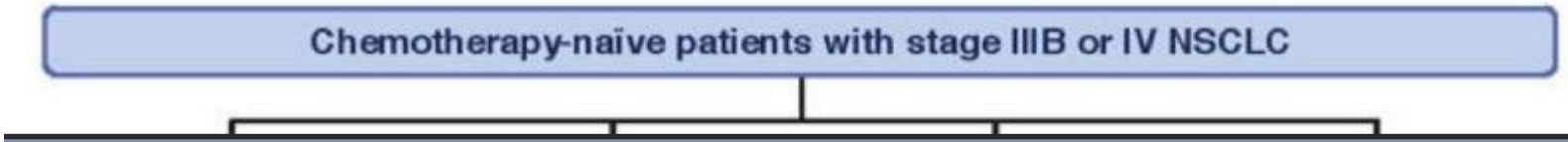
Rizvi ASCO 2014

Combinación de terapias

Ac anti-CTLA4 + Ac anti-PD-1

Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) and Ipilimumab in First-Line Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Interim Phase 1 Results

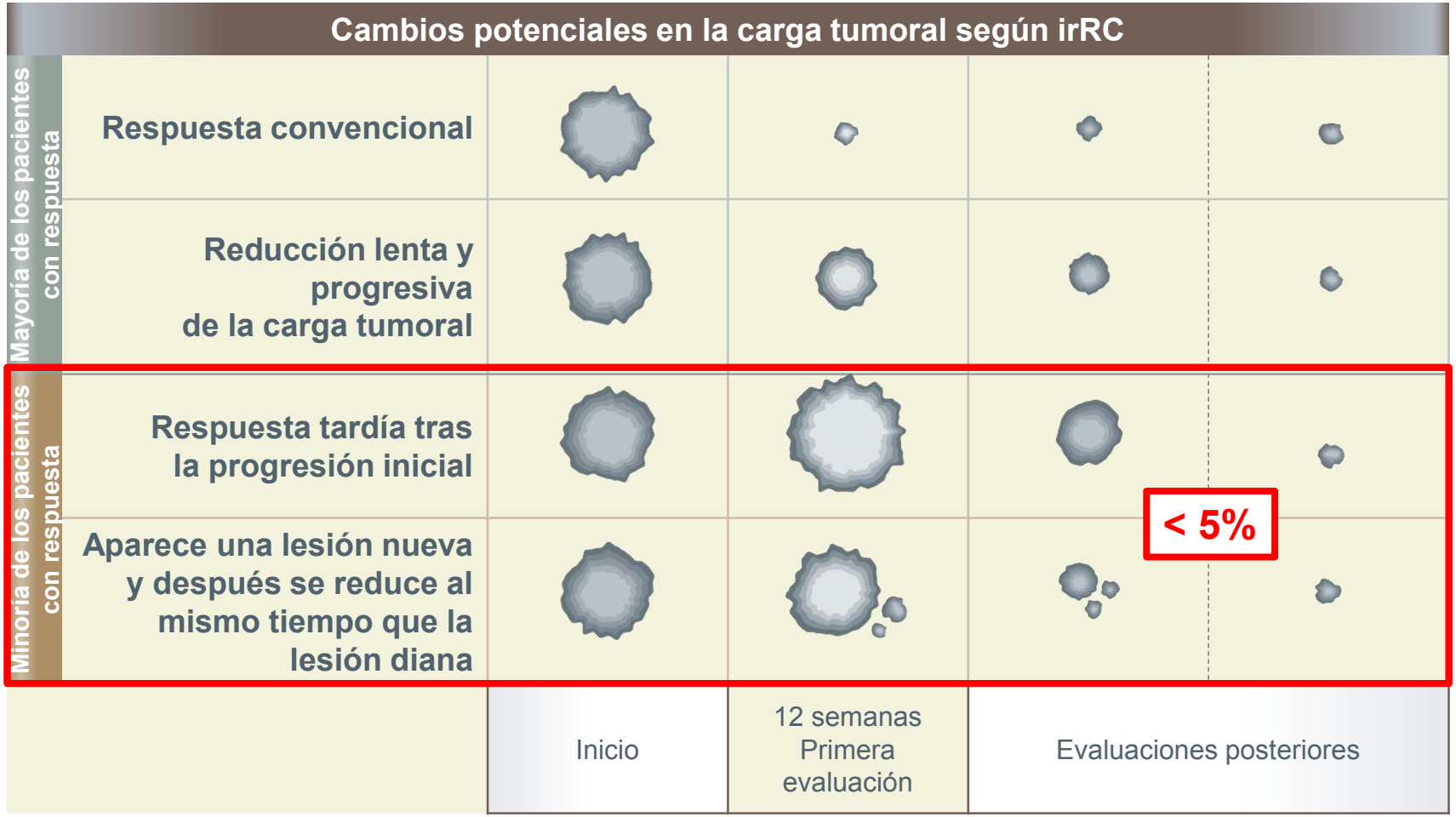
Scott J. Antonia,[1] Scott Gettinger,[2] Laura Q. Chow,[3] Rosalyn Juergens,[4] Hossein Borghaei,[5] Yun Shen,[6] Christopher Harbison,[6] Allen C. Chen,[6] Neal E. Ready,[7] Naiyer A. Rizvi[8]



Datos de eficacia y seguridad	Ipilimumab + Nivolumab (n=49)
TRO	11-33%
SLP a las 24 semanas	33-44%
SG al año	44-65%
Toxicidad global	88%
Toxicidad G3/4	49%
Interrupción del tratamiento por toxicidad	37% (fase de inducción)

Criterios de evaluación de la respuesta inmune

4 patrones de respuesta distintos

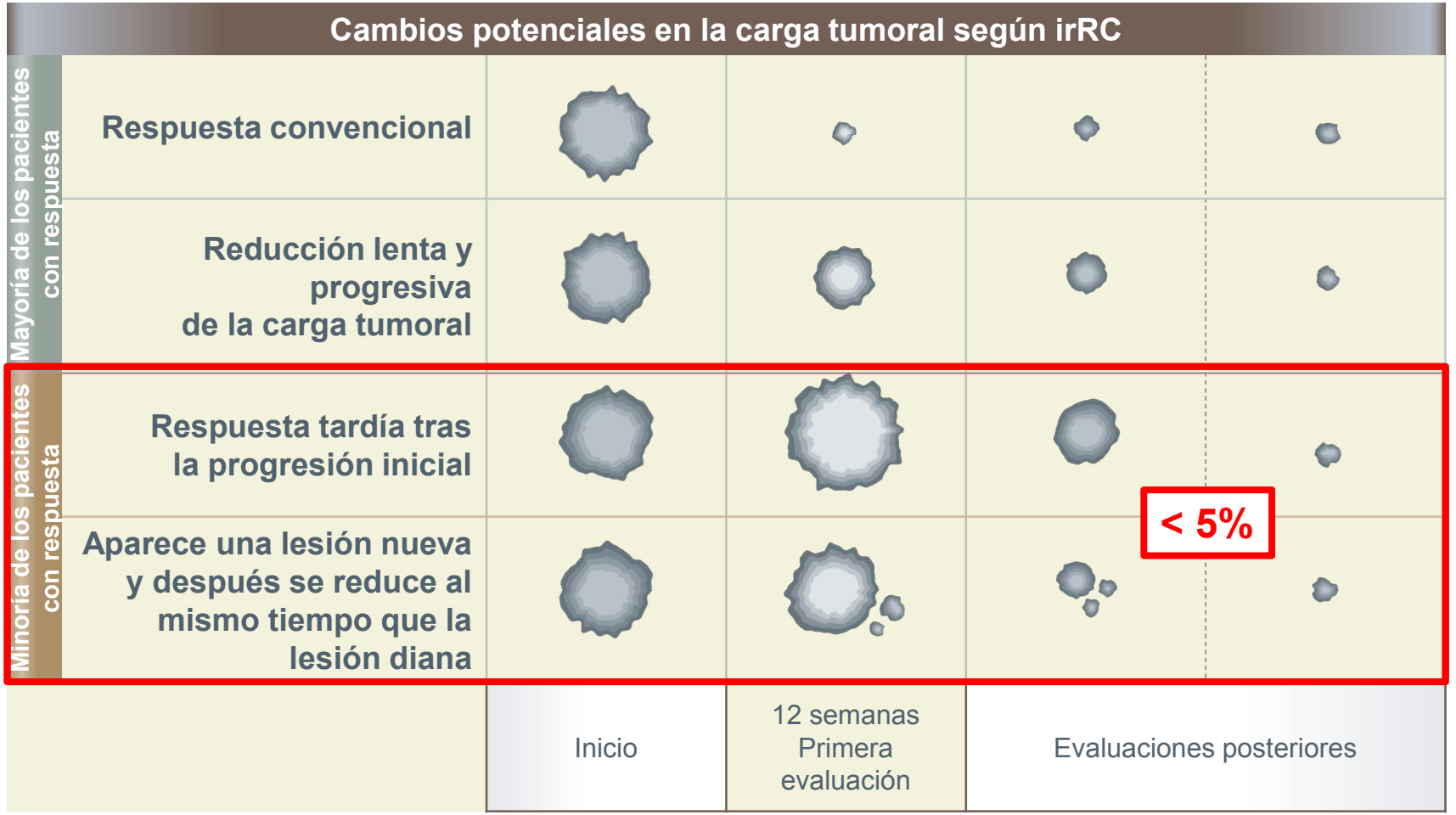


Adaptado de Wolchok *et al.* 2009

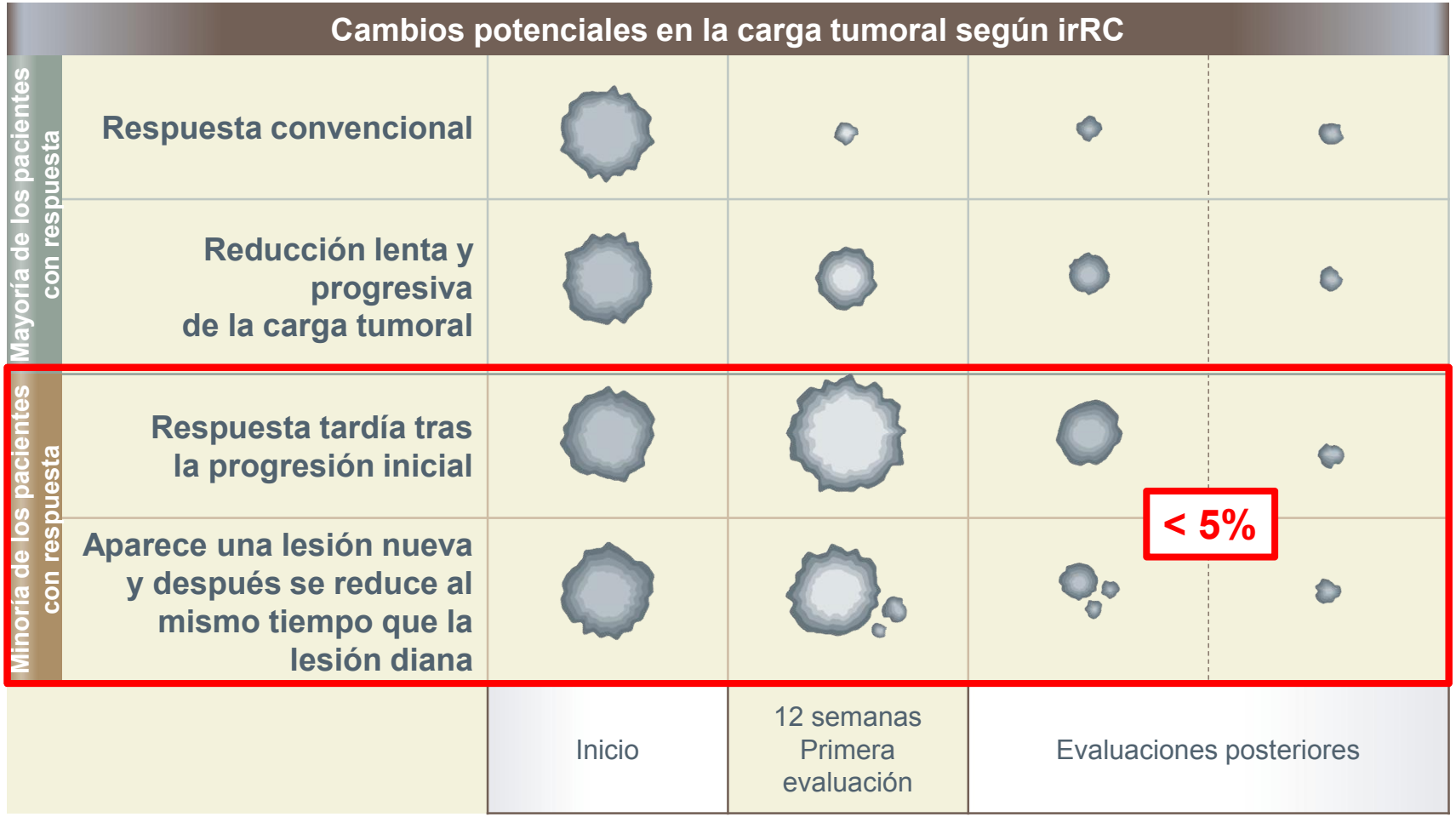
Conclusiones

- El mejor conocimiento a nivel molecular de la inmunología tumoral ha permitido el desarrollo de una inmunoterapia de alta eficacia.
- Amplio espectro antitumoral.
- Respuestas prolongadas que pueden mejorar la supervivencia a largo plazo.
- Toxicidad diferente pero manejable.
- Criterios de respuesta específicos (irRC)
- Posibilidad de combinación con terapias estándar.
- Necesidad de biomarcadores de respuesta inmune.
- Aproximación prometedora que tendrá que ser validada en ensayos fase III.

Cambios potenciales en la carga tumoral según irRC

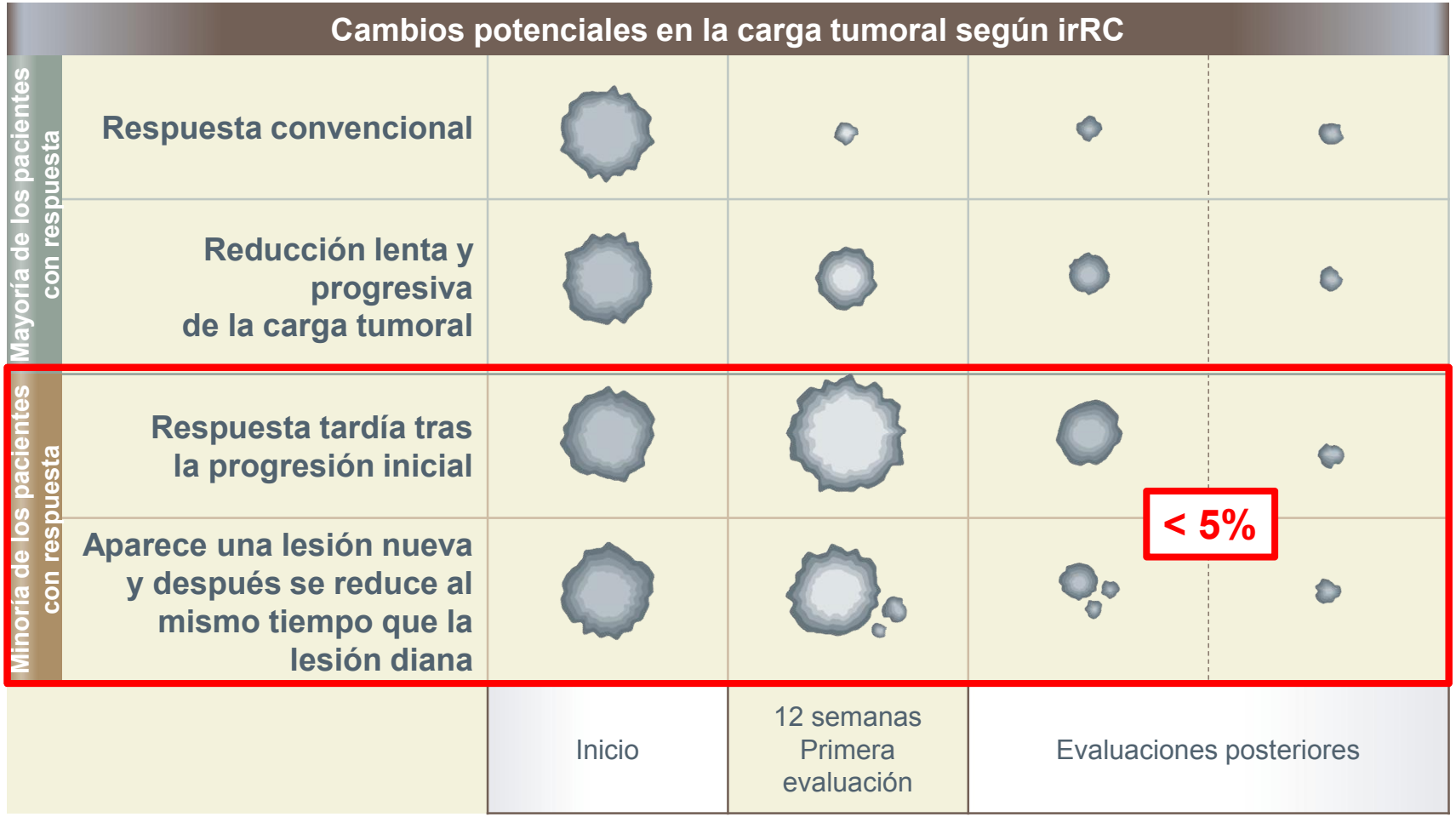


Adaptado de Wolchok *et al.* 2009



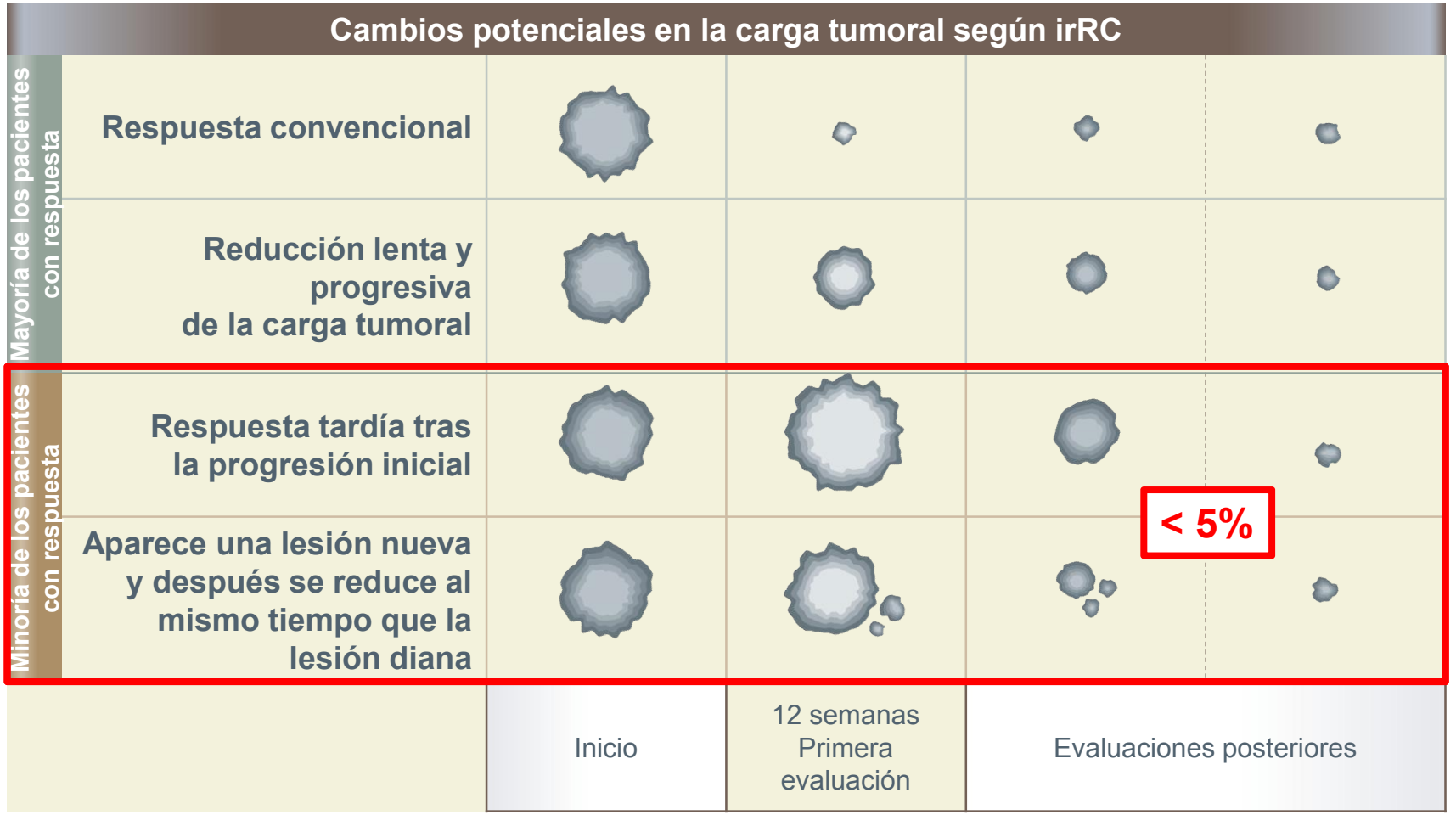
Adaptado de Wolchok *et al.* 2009

Cambios potenciales en la carga tumoral según irRC



Adaptado de Wolchok *et al.* 2009

Cambios potenciales en la carga tumoral según irRC



Adaptado de Wolchok *et al.* 2009