Asociación Médica Argentina
Sociedad Argentina de Terapia Radiante Oncológica

7° Curso de Actualización en Protección Radiológica para Médicos Radioterapeutas

Tratamientos con Inmuno/Radioterapia

Gustavo Ferraris

Universidad Católica de Córdoba
Universidad Jesuita

CENTRO MEDICO DEAN FUNES
TECNOLOGIA DEL NUEVO MILENIO
ASOCIADO A 21st CENTURY ONCOLOGY

Tópicos

- 👉 Generación de inmunidad antitumoral por RT
- 👉 Rol del microambiente tumoral
- 👉 Rol de dosis y fracción
- 👉 Explorar la secuencia ideal
- 👉 Toxicidad de las combinaciones

De Donde Venimos ??

Radioterapia Fraccionada

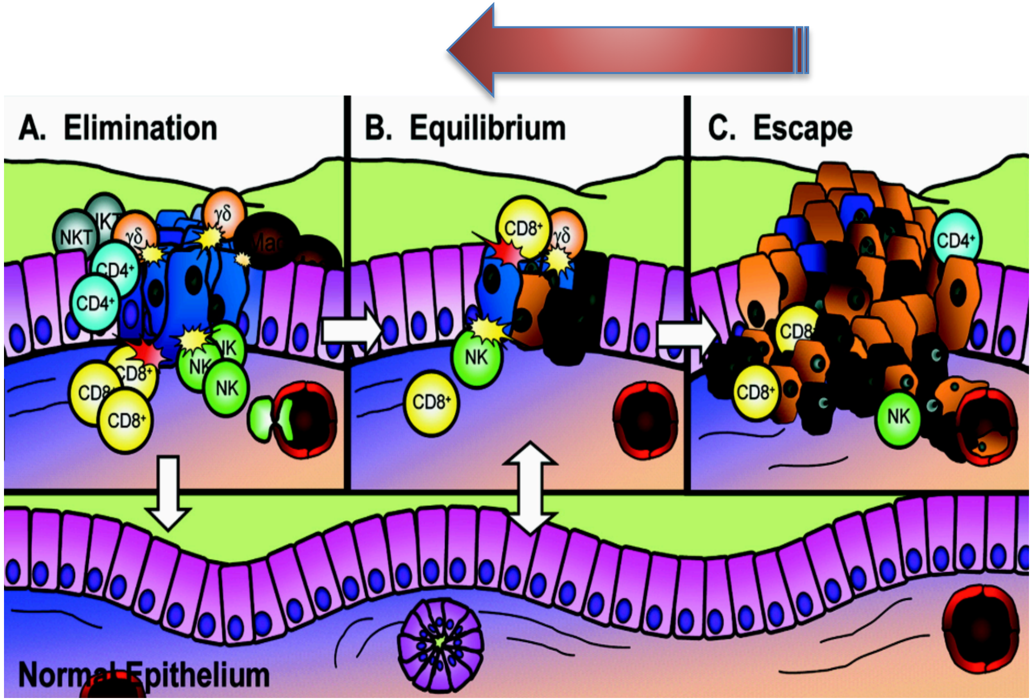
- Iniciada en 1920
  - Tecnología muy primaria

- Comprensión para explotar los diferentes tipo de reparación
  - 4 “R” (Reparación-Redistribución-Repoblación-Re-oxigenación)

- Evolución
  - Pequeñas fracciones (1.5 – 1.8 Gy/día)

De las 5 “R”

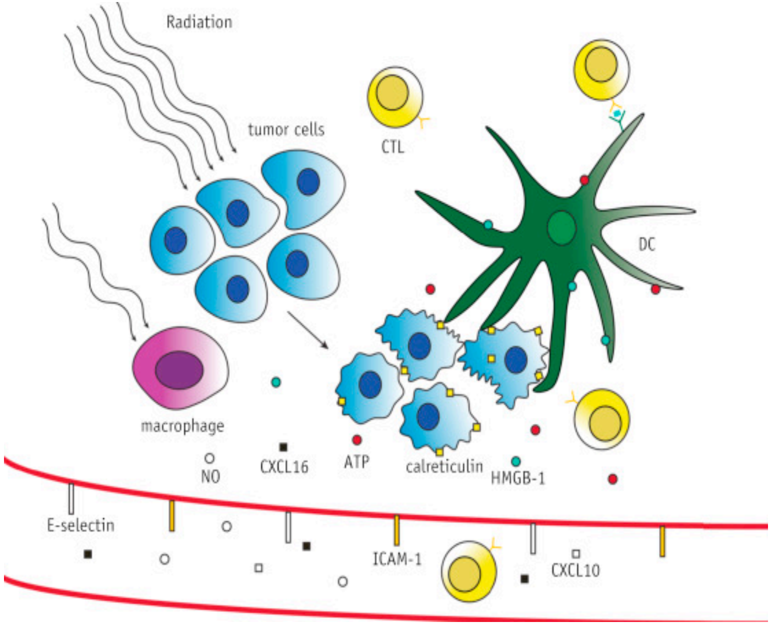
A las 3 “E”



Lo que ya sabemos.....

RT como vacuna in situ

Efecto Abscopal



Big Picture

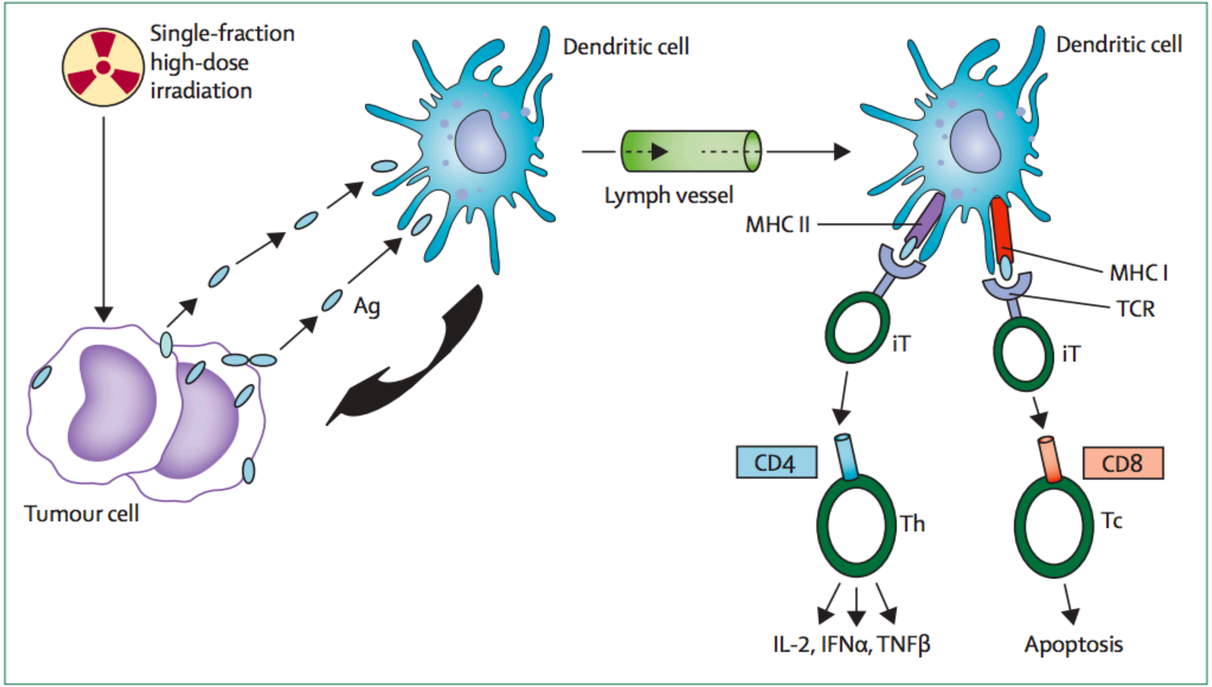


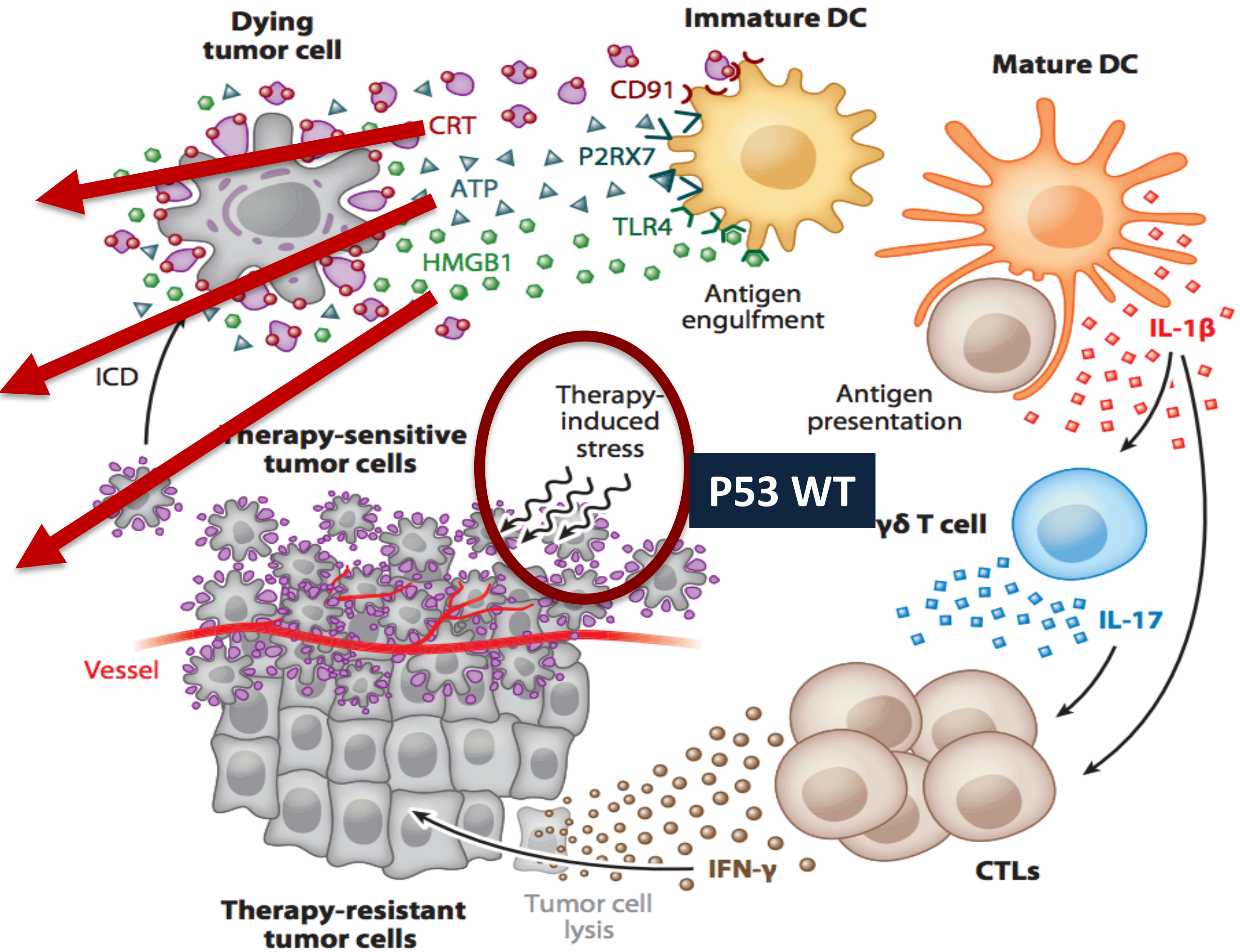
***Figure* 2: Immunological interpretation of the abscopal effect**
Ag=antigen. TCR=T-cell receptor. iT=immature T-cell. Th=T-helper cell. Tc=cytotoxic T cell. IL2=interleukin 2. IFNα=interferon α. TNFβ=tumour necrosis factor β.

Gert De Meeleer, Lancet Oncology 2014

Calreticulina= Eat me

ATP= Find me

HMGB1 + Toll-like Receptors



Contents lists available at ScienceDirect

Curr Probl Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/cpcancer

Systematic review of case reports on the abscopal effect

Yazan Abuodeh, MD, Puja Venkat, MD,
Sungjune Kim, MD, PhD

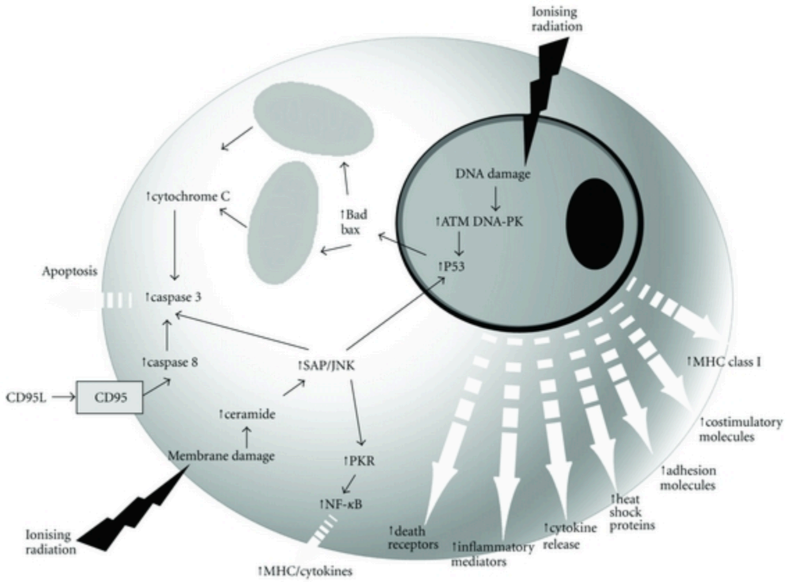
La radiación es inmunogénica
46 reportes de casos : 1969-2014
Amplia variedad de tumores tratados, sitios y dosis
Respuesta abscopal: 0-12 meses

= 1 caso/año

Curr Probl Cancer 40 (2016) 25–37

Dosis/Volumen & Biología

BED > 100 Gy: Tumores radio-resistentes???



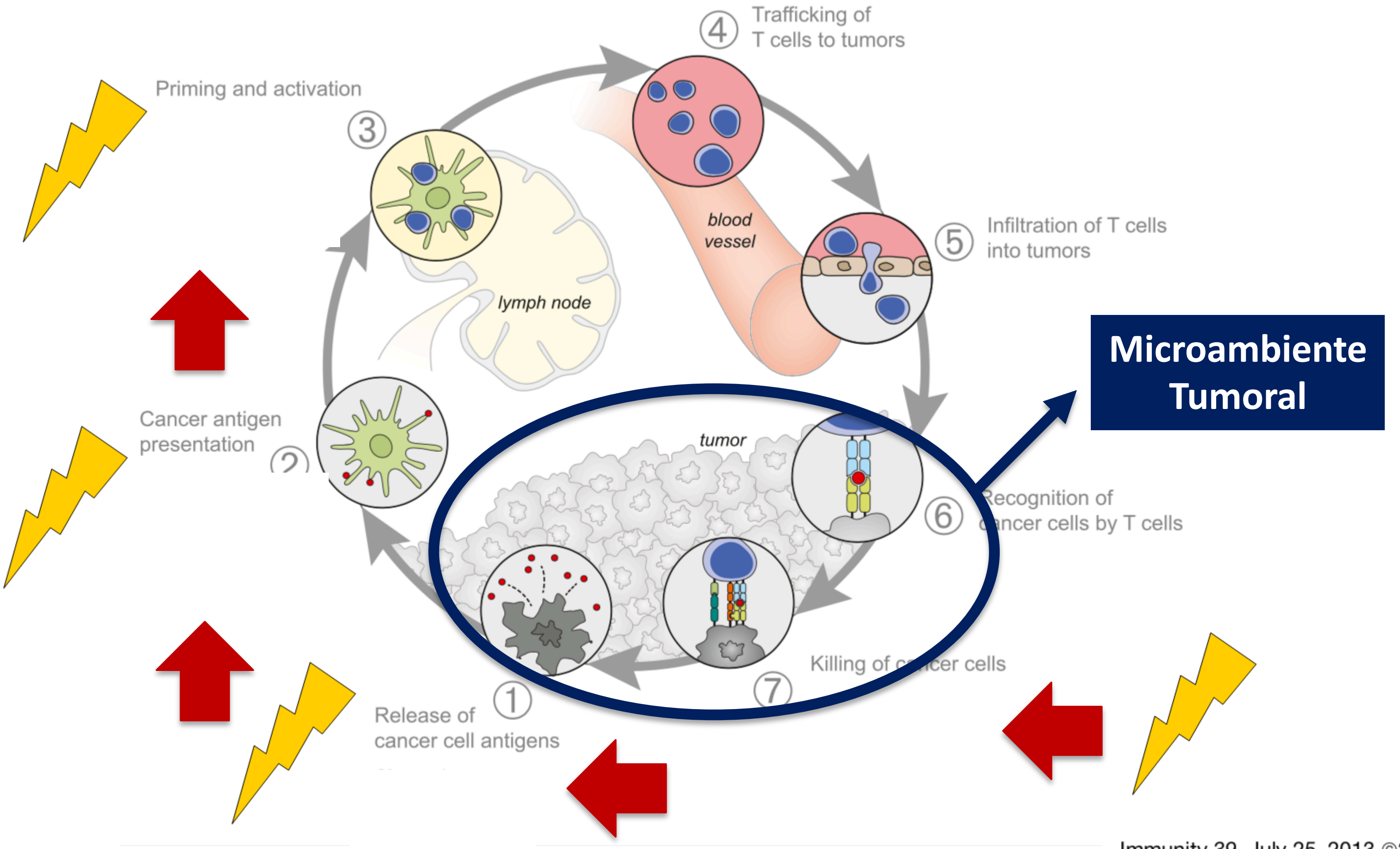
Inmunoterapia

Anti CTLA4

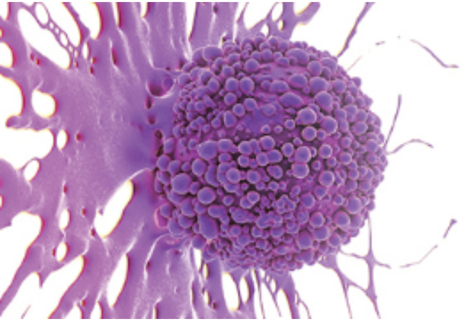
Amplifica células T en órganos linfoides y tejidos tumorales

Anti PD-L1

Supera inmunosupresión en células T en lecho tumoral



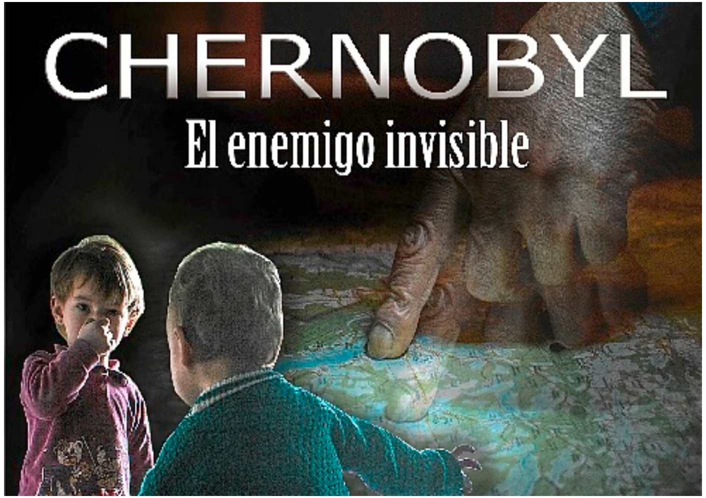
Immunity 39, July 25, 2013 ©2013



TARGETING THE TUMOR MICROENVIRONMENT IN RADIATION ONCOLOGY

Porqué la RT raramente impacta en la inmunidad antitumoral sistémica y en la respuesta abscopal?

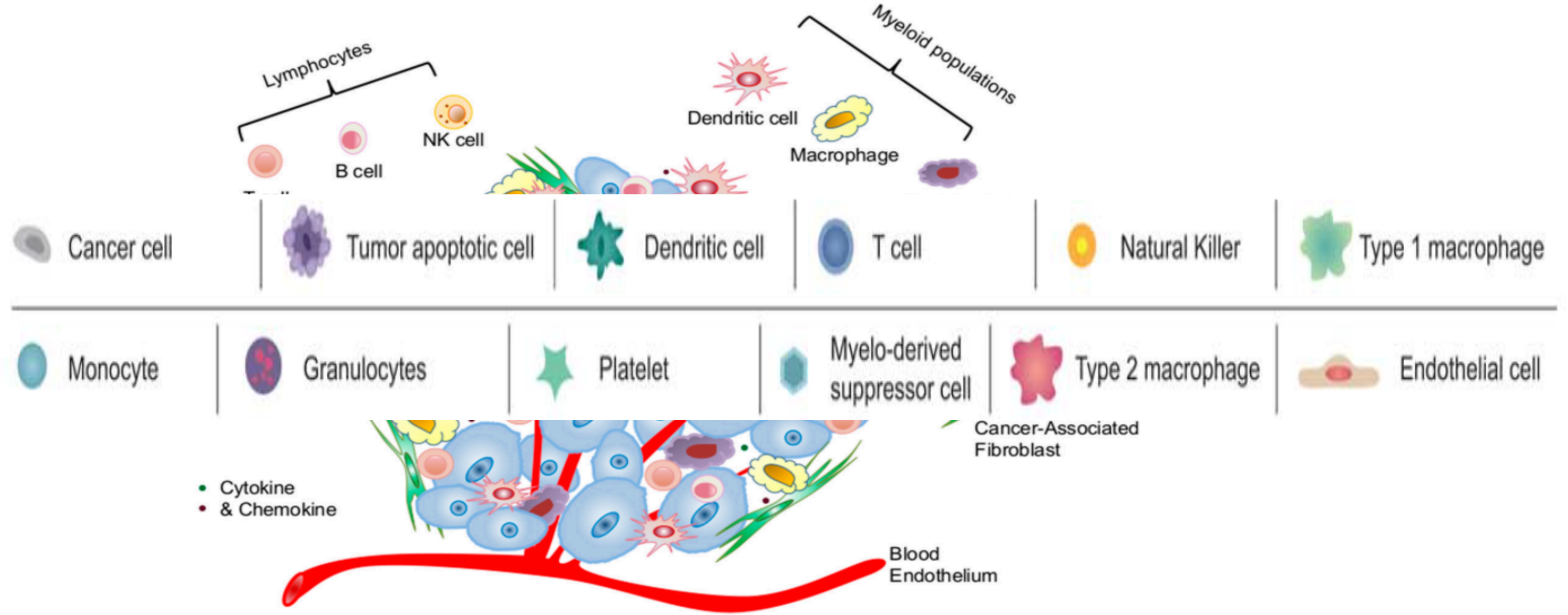
Cuál es el impacto de la RT en el microambiente tumoral?



Componentes del microambiente tumoral

Funciones

Microambiente Tumoral



Fibroblastos asociados al tumor

Células derivadas
...dula Ósea

Iniciación y Promoción tumoral
Angiogénesis
Transición Epitelio-Mesénquima
Metástasis
Supervivencia
Obstáculo a drogas y células T

Células Inn...
e Inflamat...

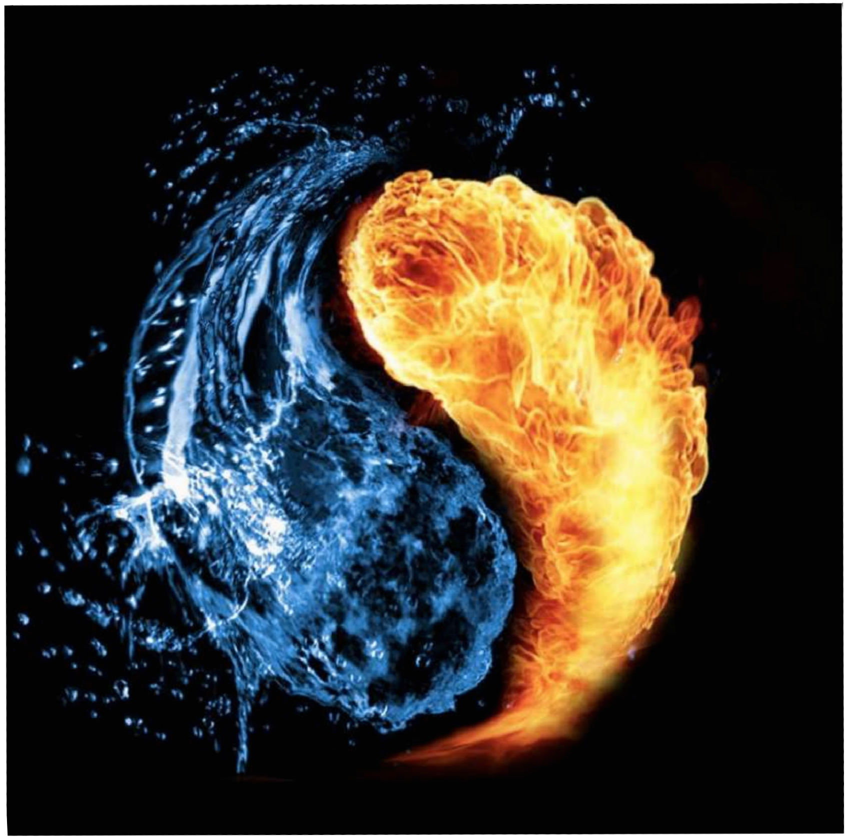
...atriz
...celular

Ambiente Inmunosupresivo

CD8+
Citotoxica

Celulas
Dendrīticas

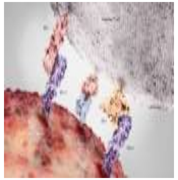
CD4+
Helper



Mutaciones
DNA

Angiogenesis

Tregs/MDSC



PDL1

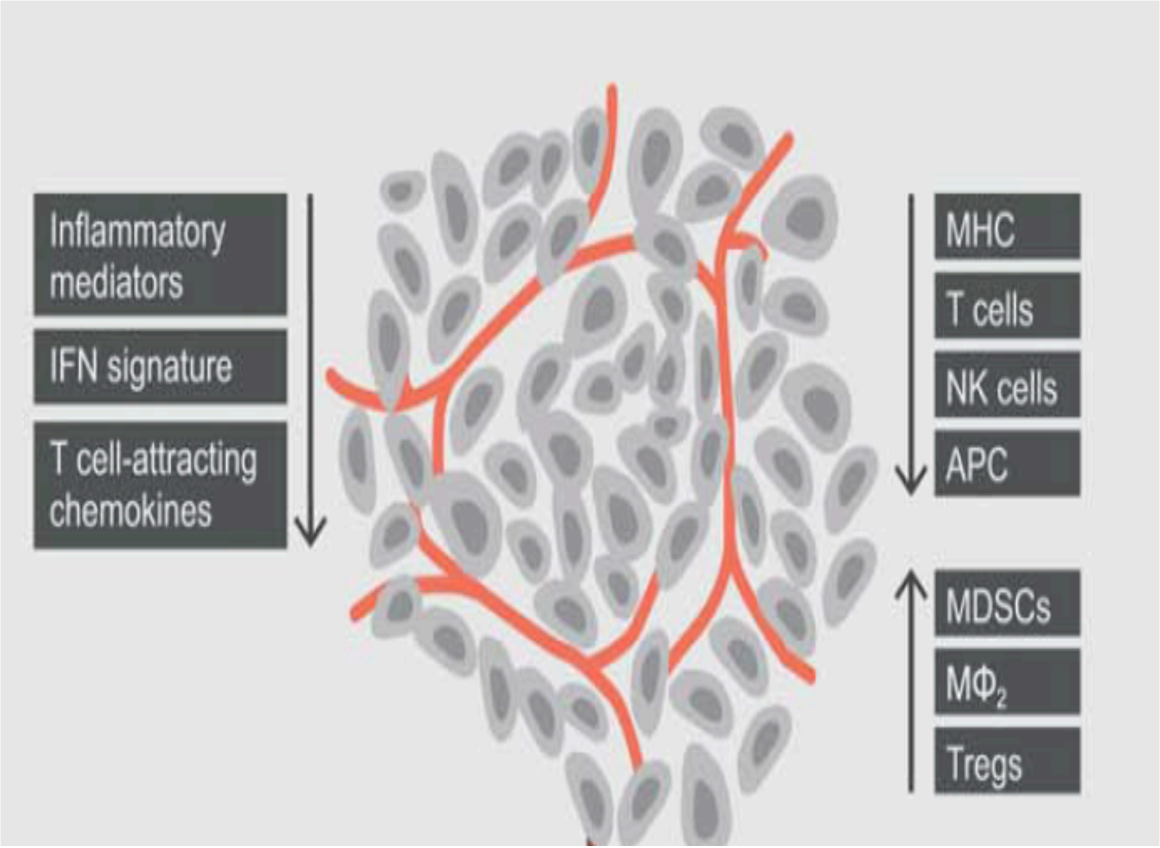
Microambiente tumoral

Estratificado en 4 tipos de acuerdo a ausencia de de TILs y expresión PD-L1

Tipo I: PD-L1 (+) con TILs	→	Resistencia adaptativa
Tipo II: PD-L1 (-) y no TILs	→	Ignorancia inmune
Tipo III: PD-L1(+) y no TILs	→	Inducción intrínseca
Tipo IV: PD-L1(-) con TILs	→	Tolerancia por otras vías

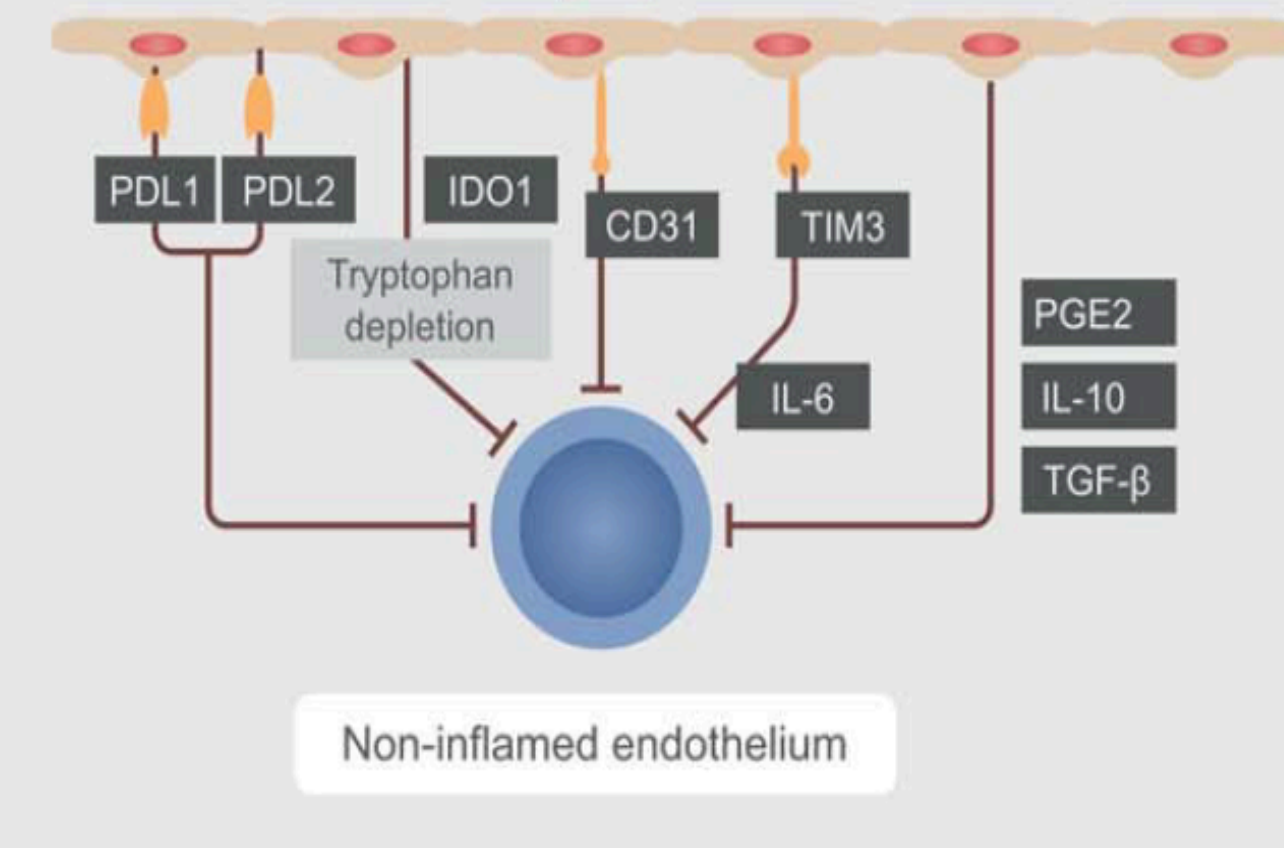
Teng M Cancer Res 75, 2139-2145 (2015)

Tumores Fríos o Desierto Inmune



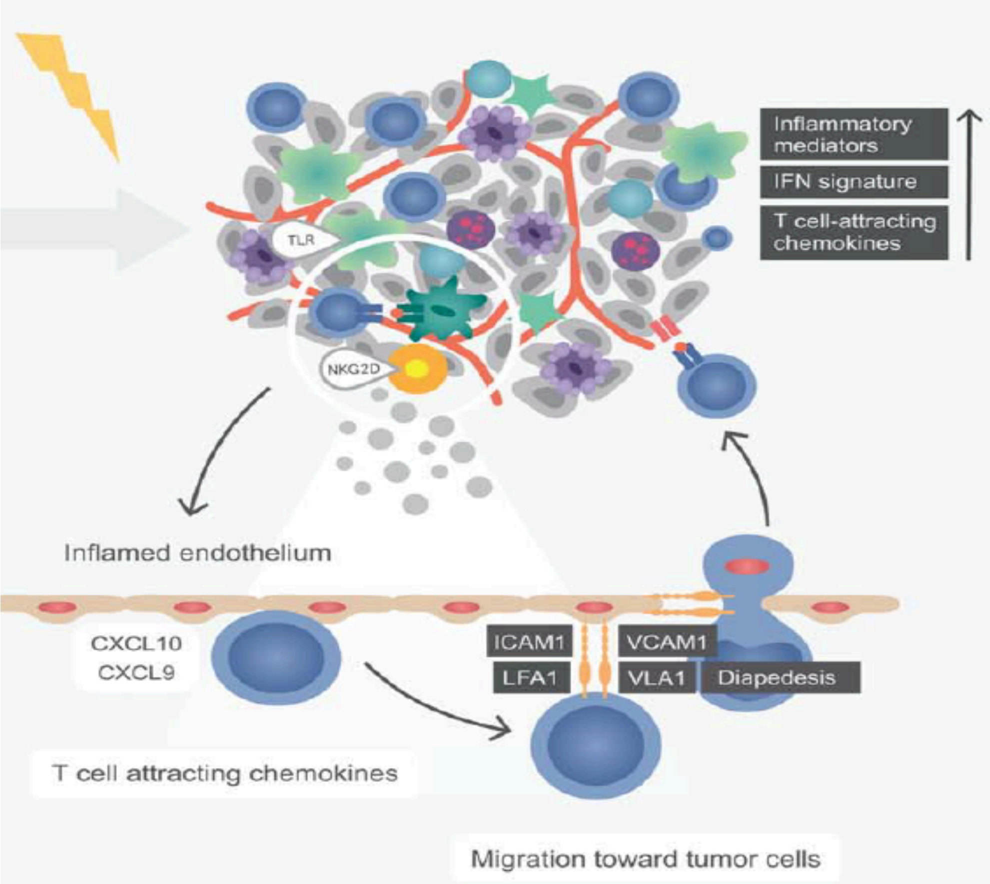
CA CANCER J CLIN 2016;

Tumores Fríos o Desierto Inmune



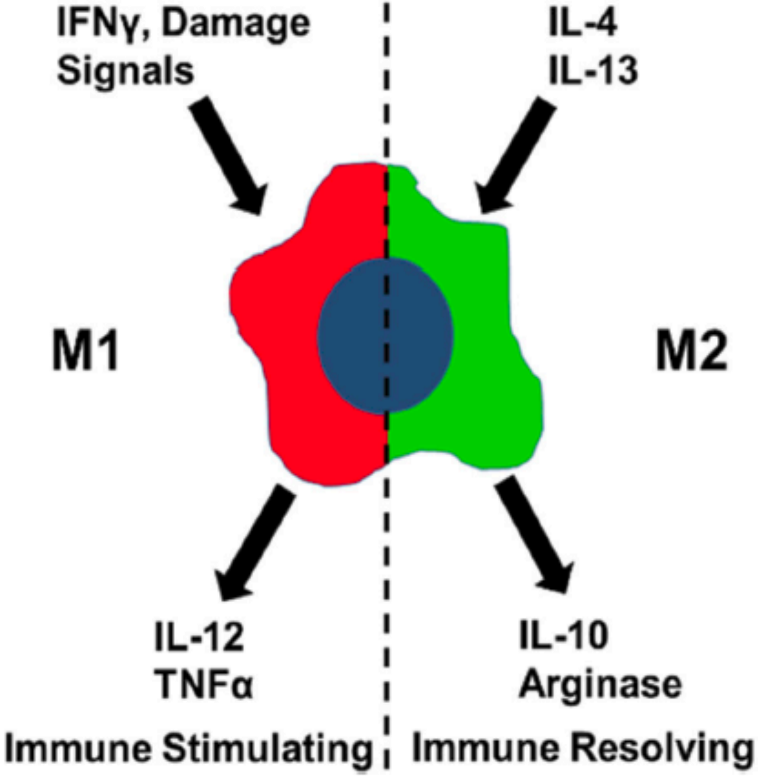
CA CANCER J CLIN 2016.

Tumores Calientes o Inflamados-Inmunoinfiltrados



CA CANCER J CLIN 2016

Diferentes estados de polarización de Macrófagos



Qué Inmunoterapia?

Dos principales aproximaciones

“Release the break”

“Push the accelerator”

Treg
FoxP3+

Tcytox
CD8+

Anti CTLA-4, Anti PD-1, Anti PDL-1

Inmunocitoquinas: IL-2, etc

Consideraciones Clínicas:

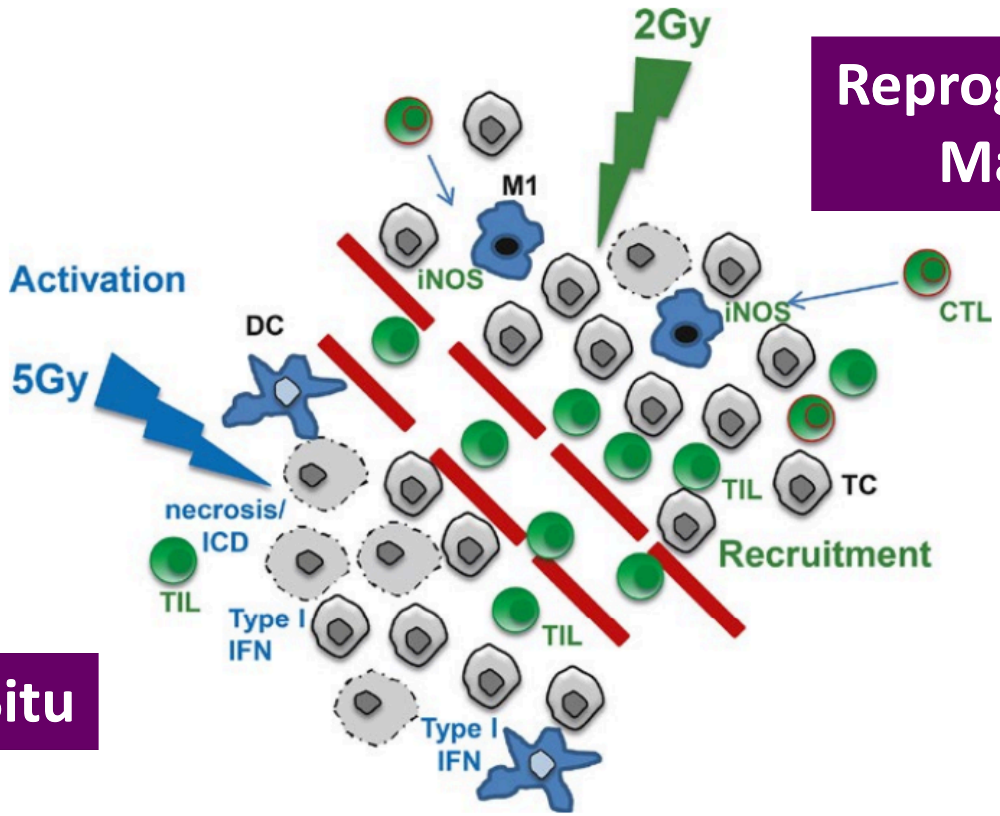
Dosis

Fraccionamientos

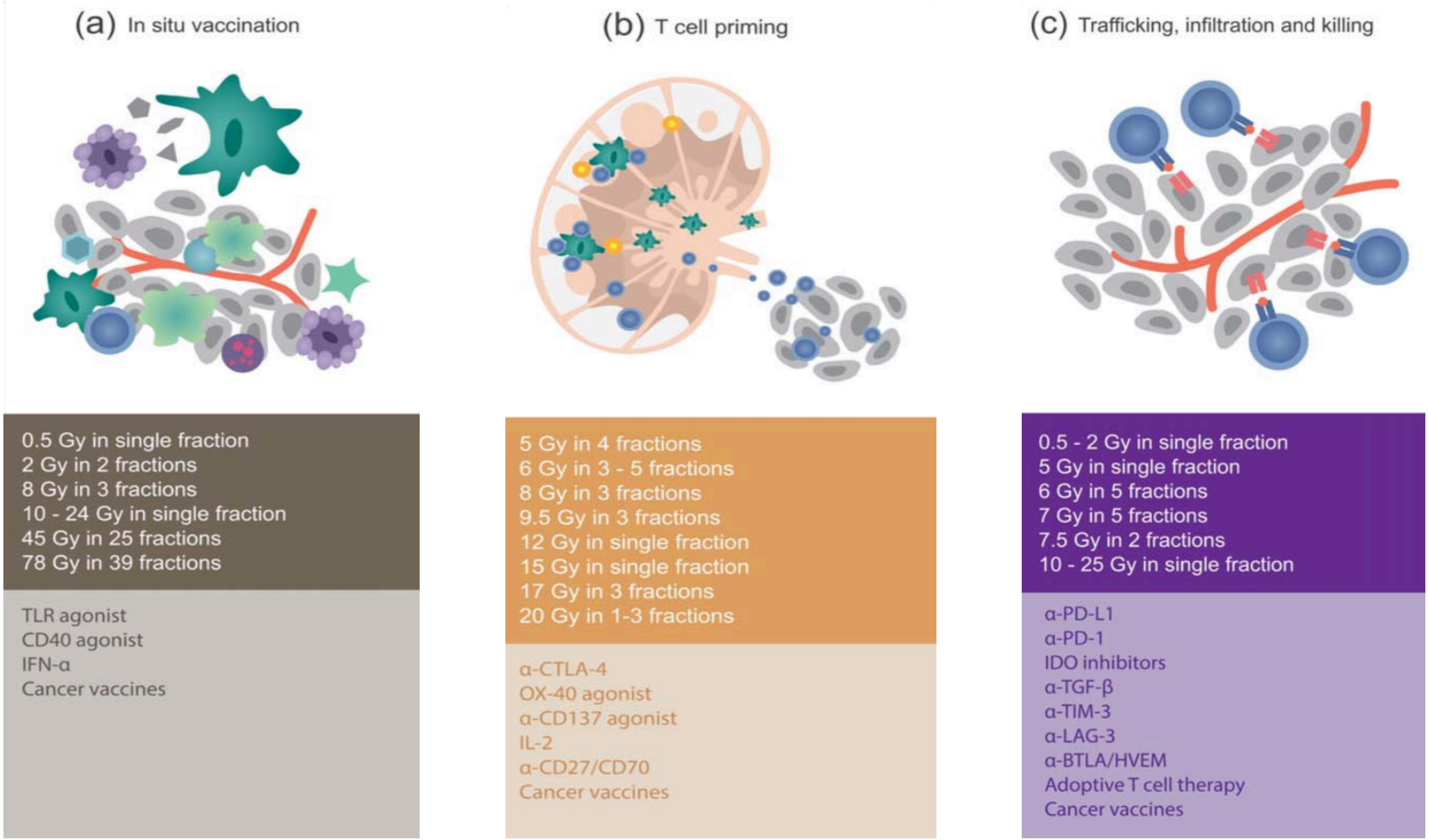
Secuencia

Qué Dosis?

Reprogramación de Macrófagos



Vacuna in Situ

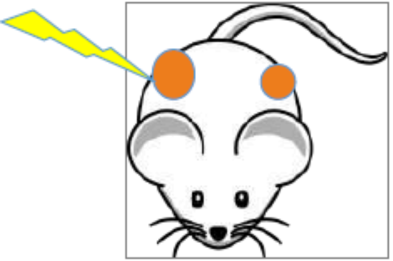


CA CANCER J CLIN 2016

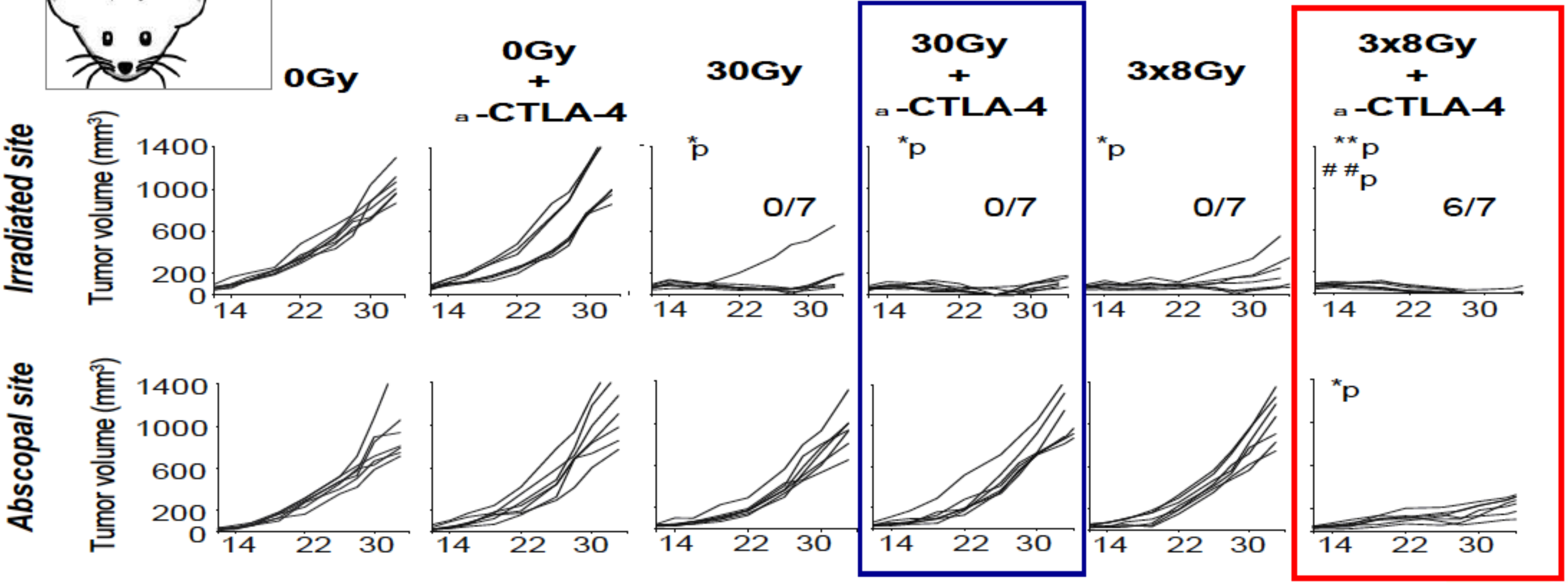
Dosis

- Diferentes esquemas de fraccionamiento claramente producen diferentes efectos (2 Gy – 20 Gy – 80Gy)
- La dosis y fraccionamientos óptimos para la interacción es aún desconocida
- Algunos datos sugieren fracción única, otros que fraccionar es mejor
- Campos pequeños
- Teoría más acertada y a probar:
  - Hipofraccionamiento de 5-20 Gy fracción es superior a convencional (1.8 – 2 Gy)

Radiation and anti-CTLA-4: dose-dependence of abscopal effects

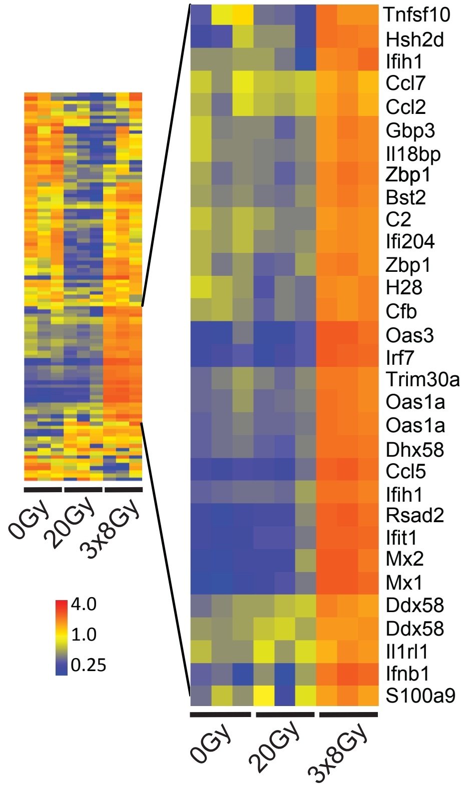


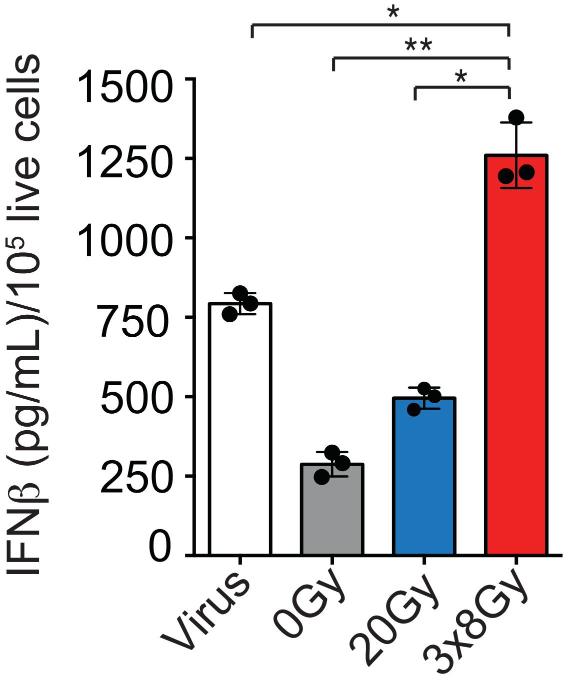
Claire Vanpouille-Box



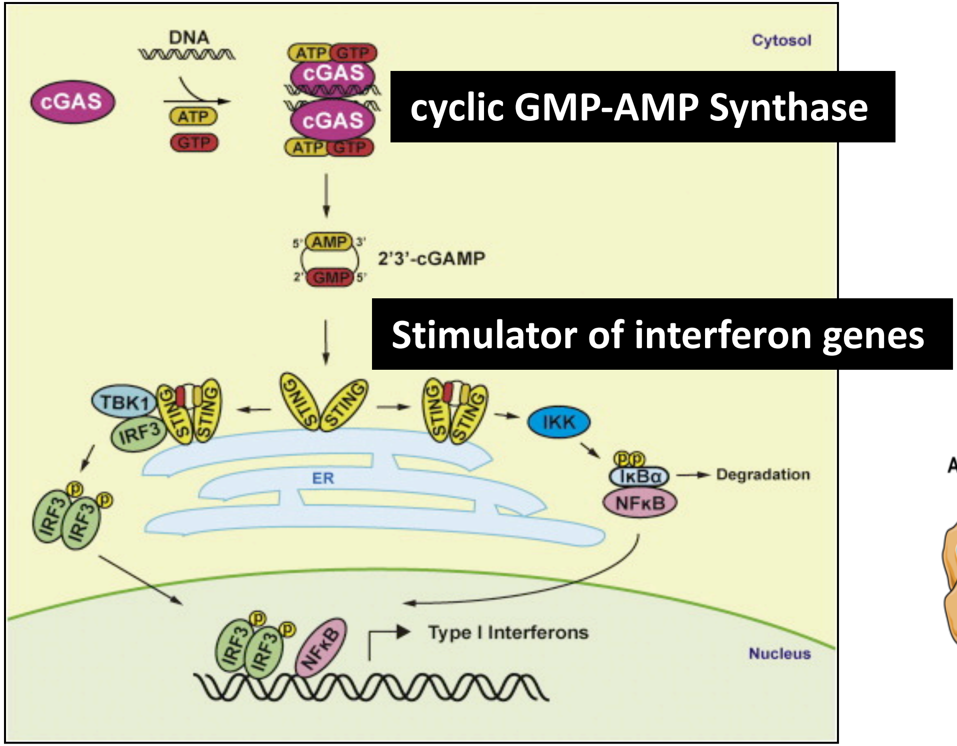
Vanpouille-Box et al., Nature Communications, June 2017

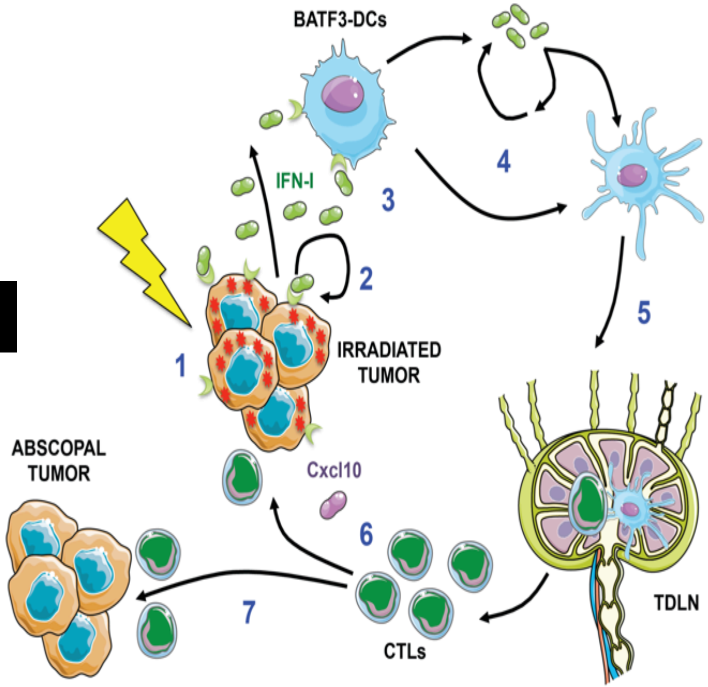
IFN-I pathway : Inducción con hipofraccionamiento





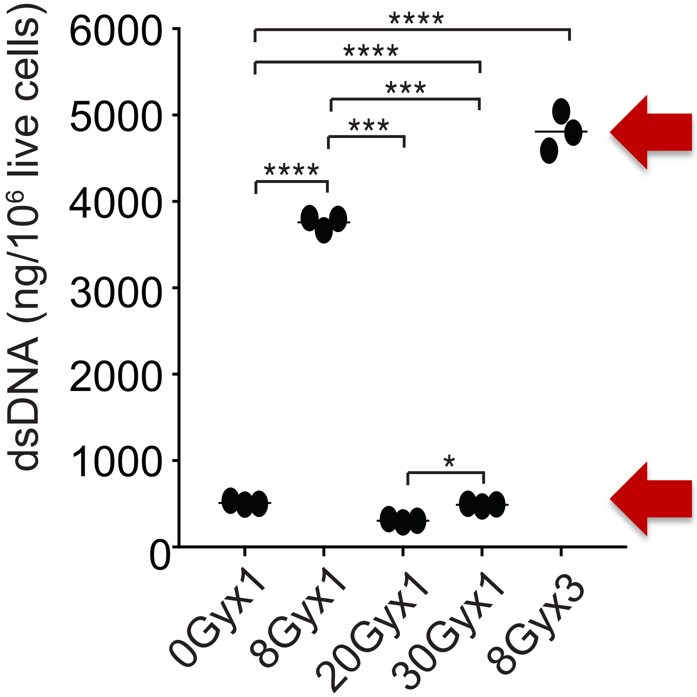
DNA doble cadena citoplasmático es sensado por cGAS y activa cascada IFN-I via STING





Cai X, et al **Molecular Cell**. 2014; 54.
Deng L, et al **Immunity** 2014; 41.

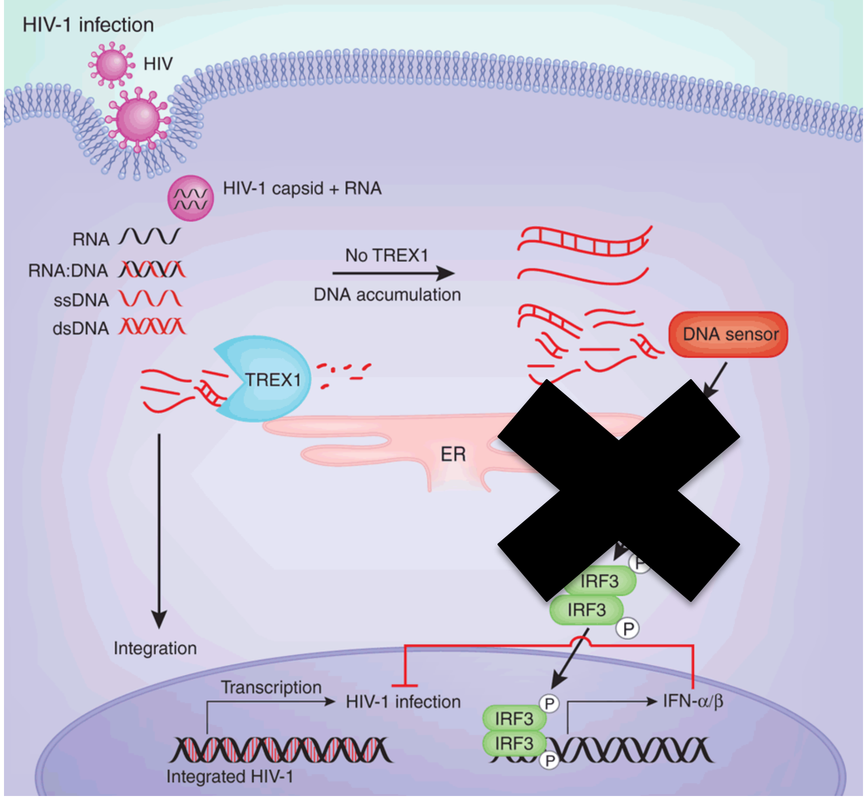
La acumulación de dsDNA en citoplasma depende de dosis de RT



Vanpouille-Box et al., Nature Communications, June 2017

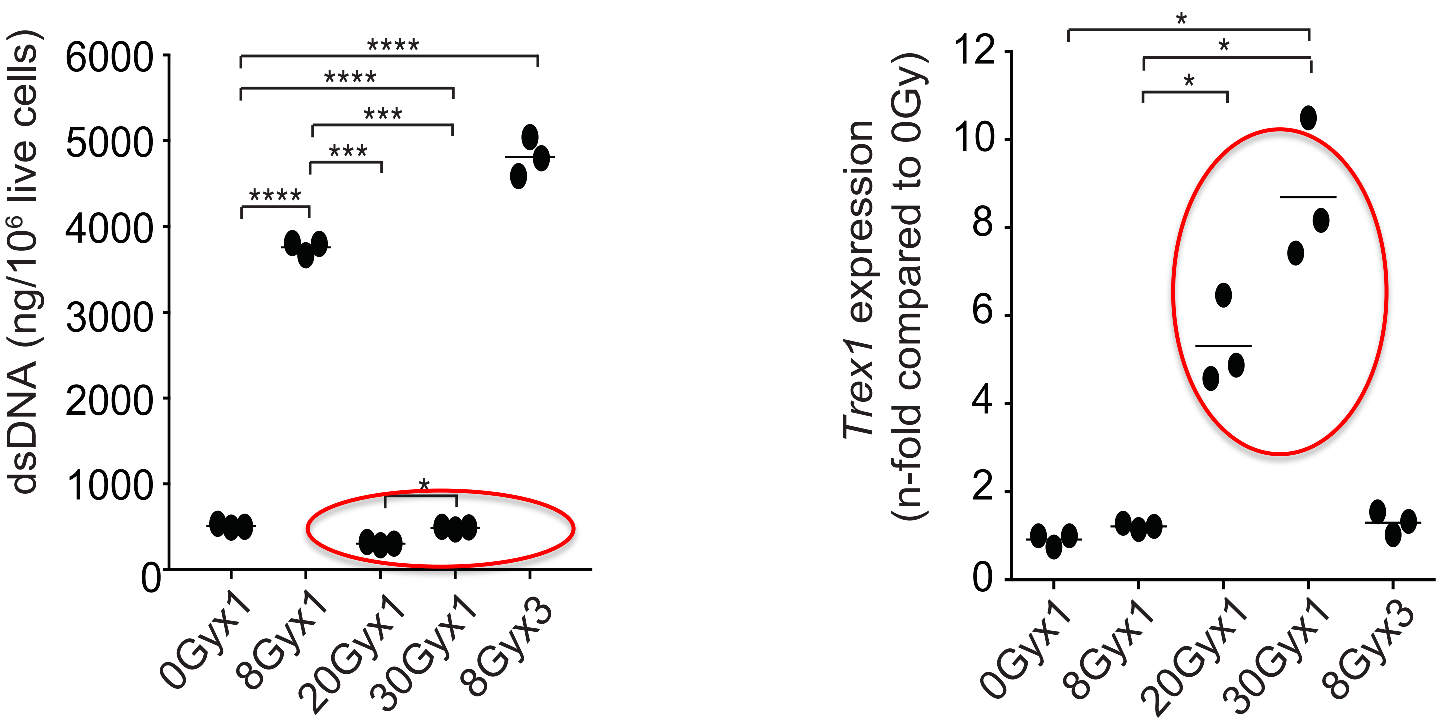
TREX1 (Dnasa) oculta el AND citoplasmático

Three prime repair exonuclease 1

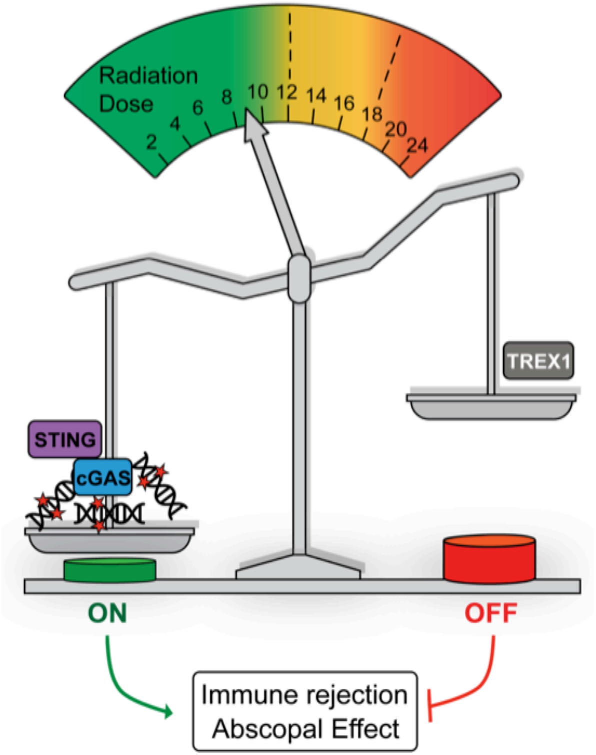


Teunis B H Geijtenbeek Nature Immunology **11**, 979–980 (2010)

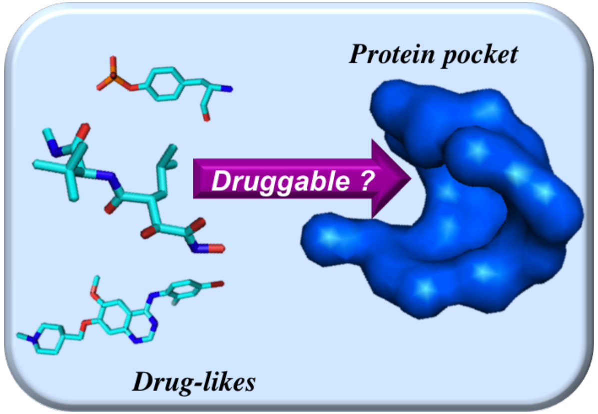
Dosis alta de RT inducen expresión Trex1



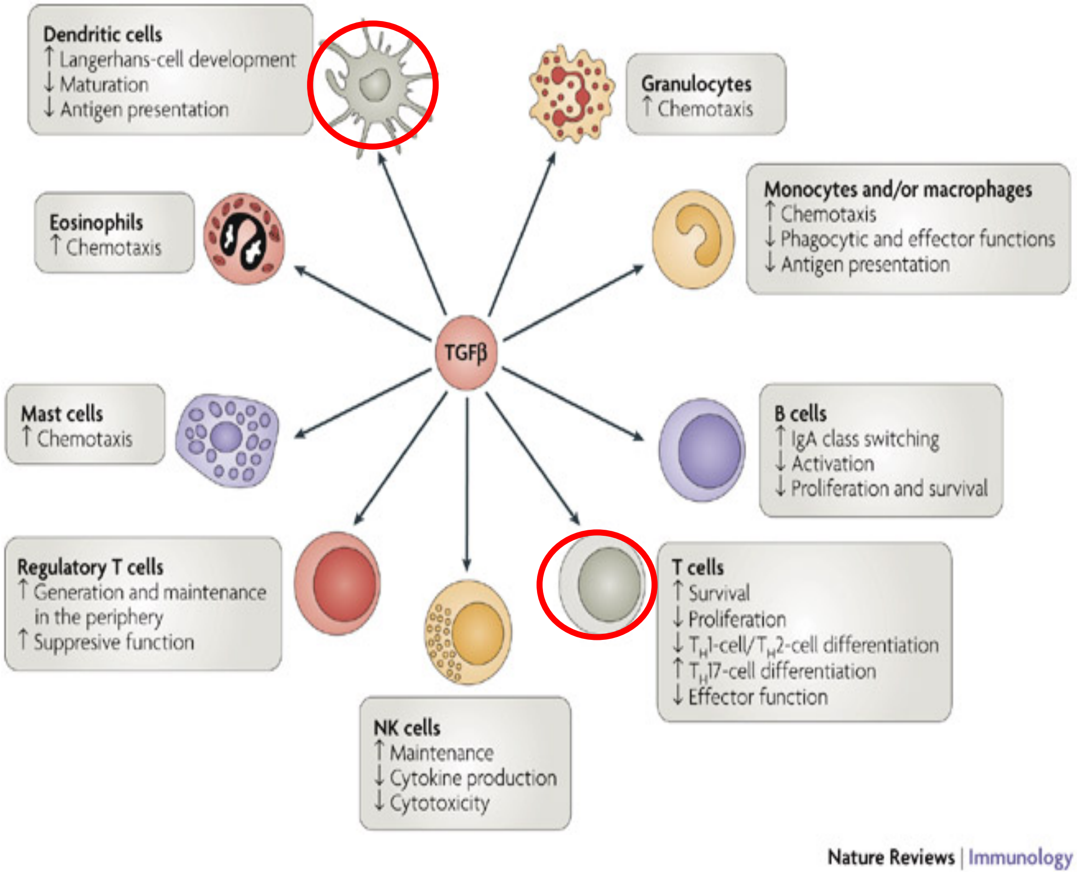
La ventana de inmunogenicidad por RT es determinada por balance dsDNA vs Trex1



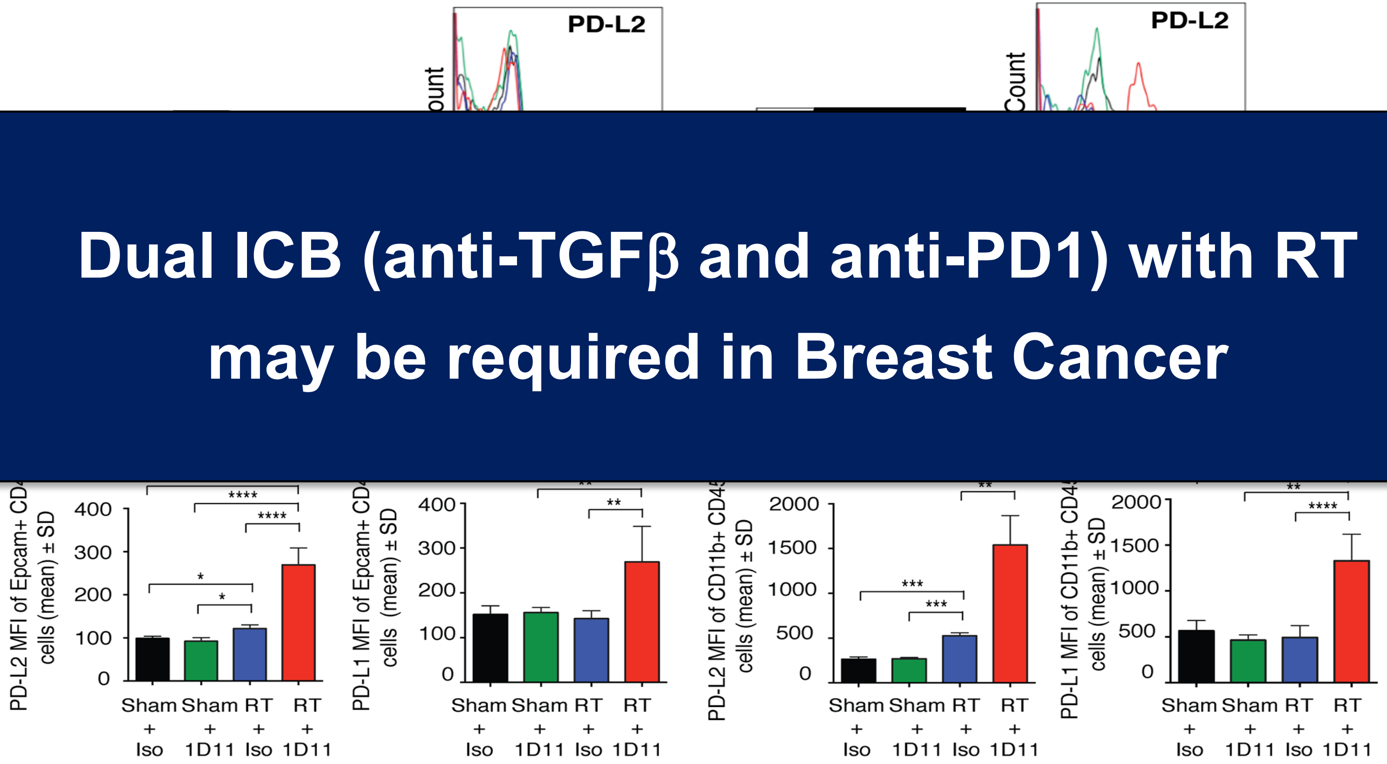
En busca de otros blancos moleculares



TGFb: Citokina Inmunosupresora



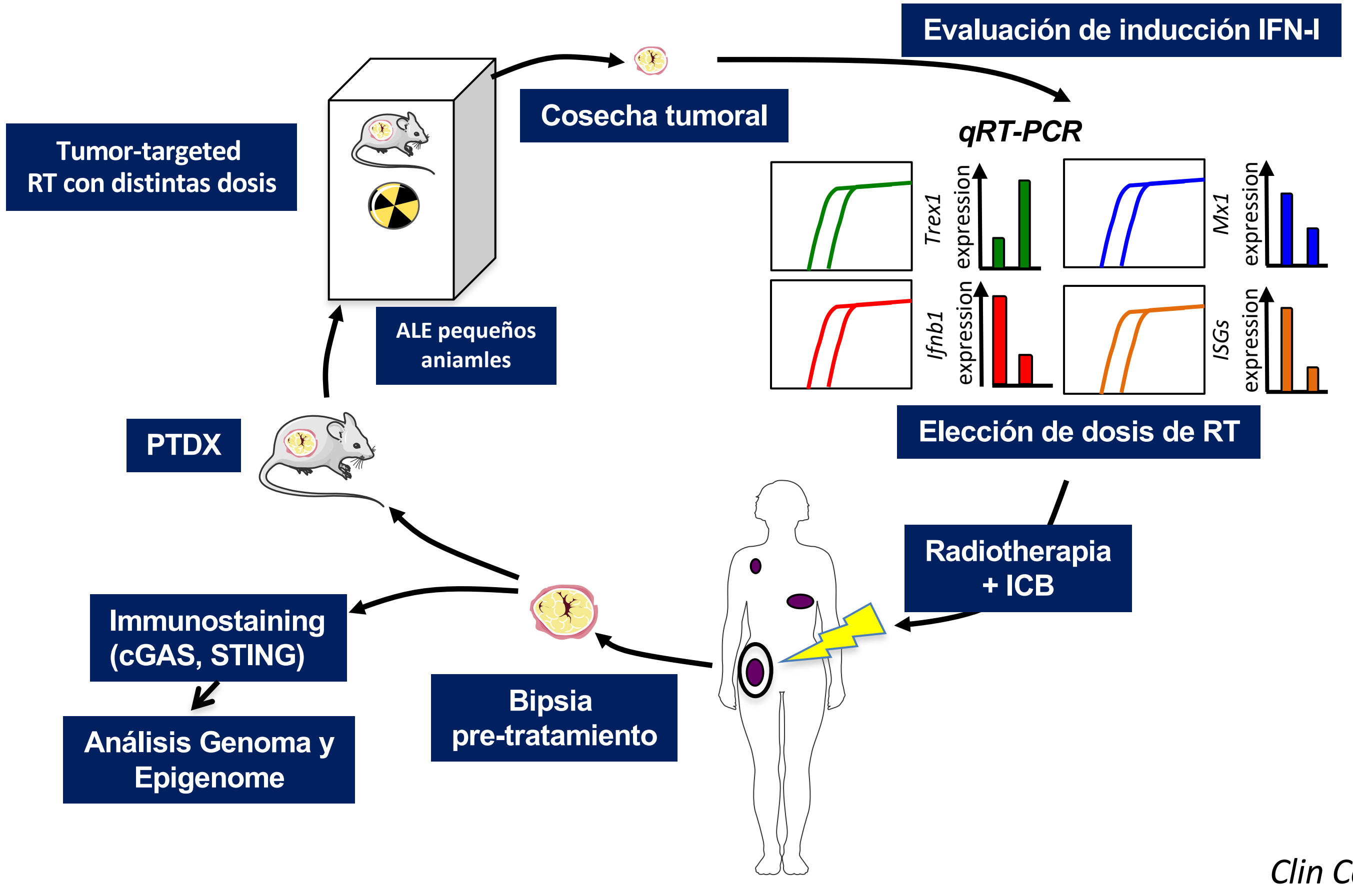
Increased PDL-1 and PDL-2 expression on tumor and myeloid cells by RT and TGFb blockade



Dual ICB (anti-TGFβ and anti-PD1) with RT may be required in Breast Cancer

Cancer Res; 75(11) June 1, 2015

Hacia una RT de precisión



Clin Cancer Research, 2017

Donde vamos.....

1- Preguntas a responder en los estudios clínicos

2- Estudios clínicos en enfermedad localizada

3- Estudios clínicos en enfermedad Oligo-metastásica

4- Estudios clínicos en enfermedad Poli-metastásica

1

Qué preguntas necesitamos responder ?

Dosis por fracción?

- La muerte celular inmunogénica puede ser incrementada con mas de 2 Gy
- Estudios preclínicos sugieren 8-12 Gy como óptimo

Número de fracciones?

- Múltiples mejor qué algunas?
- Efecto abscopal luego de 3-5 fx
- Curso prolongado induce mas linfopenia

Frecuencia de fracciones?

- Óptimo: Diario? Días alternos ? semanal?

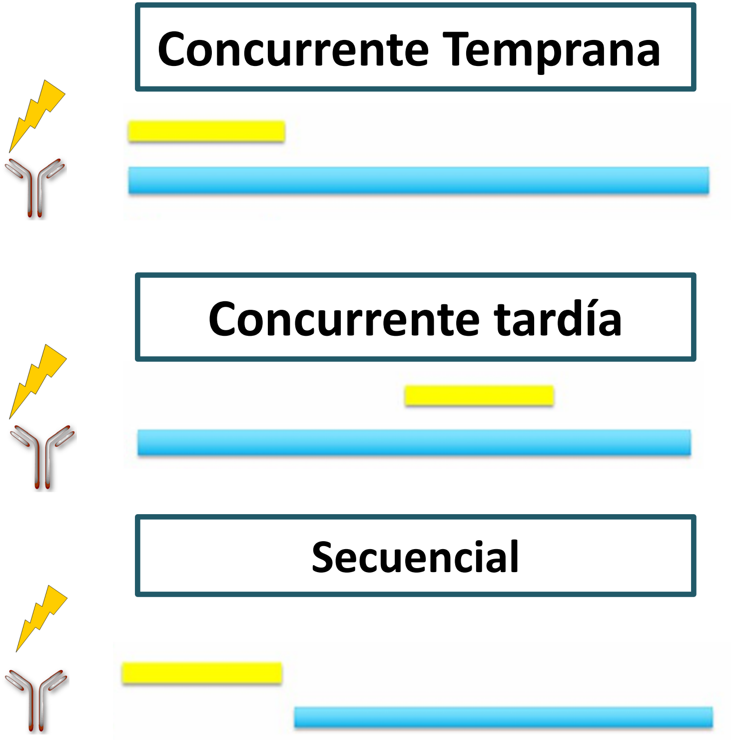
Fraccionamiento convencional + IO

Fraccionamiento SBRT + IO

Fraccionamiento semanal+ IO

Secuencial/Concurrente?

- **Respuesta abscopal :cuando la RT se entrega concurrente o post ICB?**
- **RT durante el primero o el último ciclo?**



Sitio target de la RT?

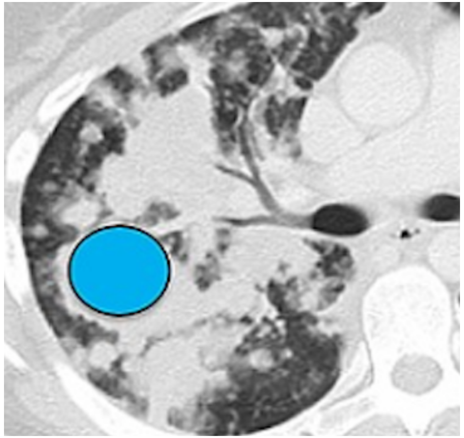
- Primario vs Metástasis?
- Único vs múltiples sitios?

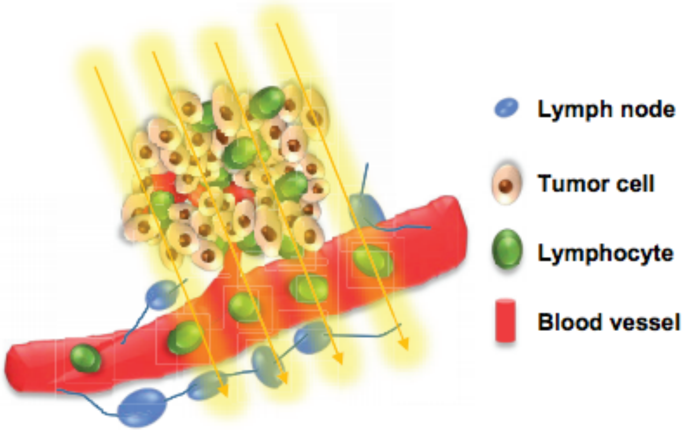
Cobertura del target?

- Es necesario tratar toda la lesión?

Tamaño del campo de RT?

- Grandes campos inducen mayor linfopenia
- Linfocitos circulantes muy sensibles a RT (D90 = 0.5 Gy)





Wang et al, Front Pharm 2018; 9:185

Carga tumoral total?

Tratamiento previo?

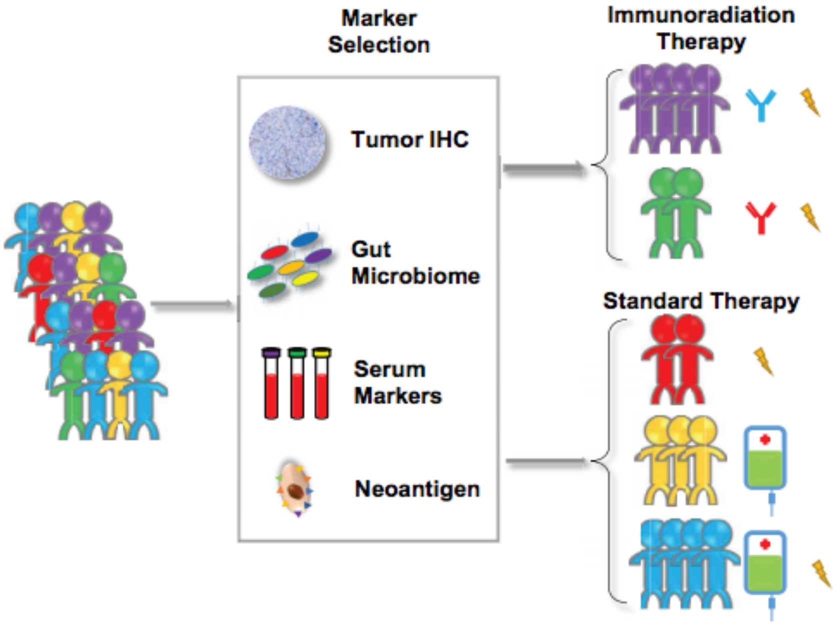
Respuesta inicial a IO?

Bío-marcadores de imágenes?

Bío-marcadores intestinales: Micro-bioma

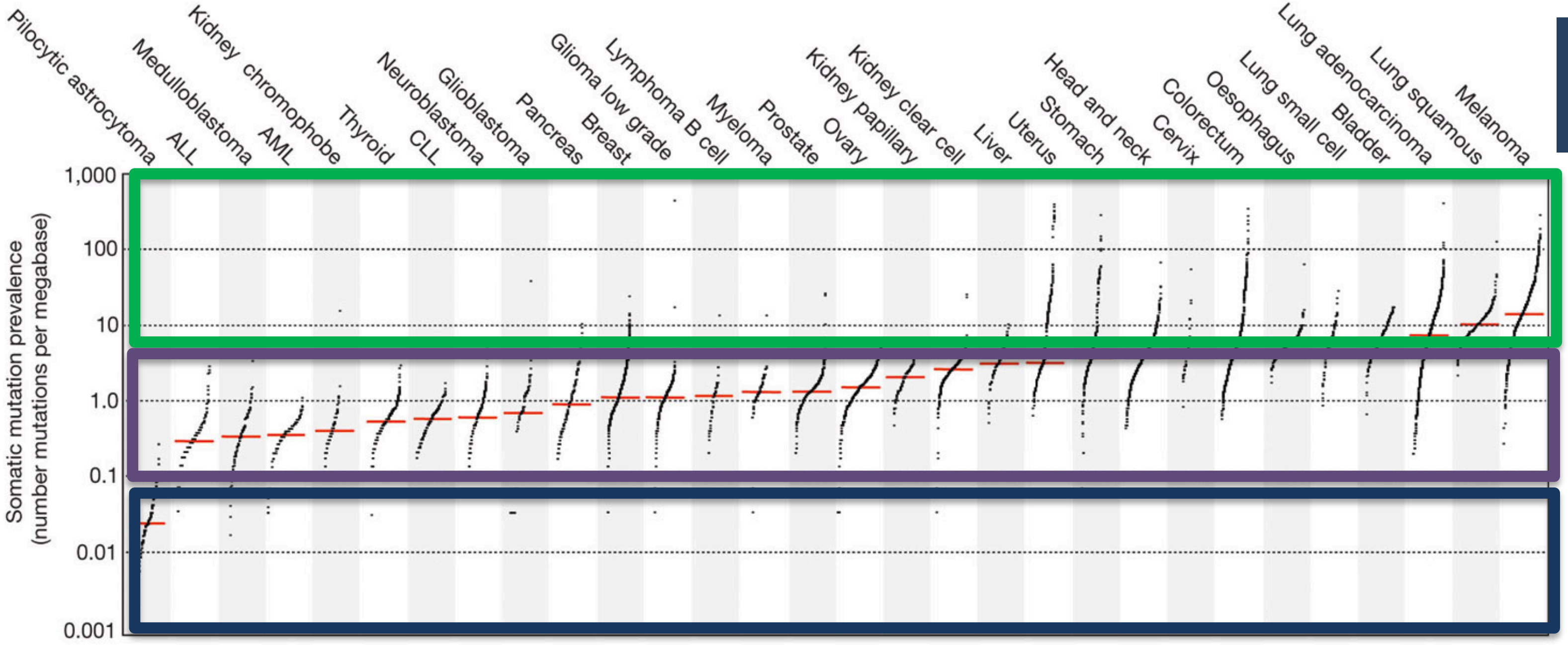
Bío-marcadores sanguíneos :mielosupresión/índice neutrófilos-linfocitos

Bío-marcadores tisulares :PDL1/carga mutacional/carga neoantígenos/TILs?



Wang et al, Front Pharm 2018; 9:185

Las mutaciones son antígenos



Formación de Neo-antígenos

Frecuentemente

Regularmente

Ocasionalmente

Racional combinación RT + ICI

👉 La RT aumenta antígenos y los hace visibles

👉 La RT activa vía cGAS-STING para desencadenar respuesta inmune

👉 La RT modifica el microambiente tumoral (TME)

El TME es el que dicta los resultados clínico

Combinaciones Radio-Inmunoterapia

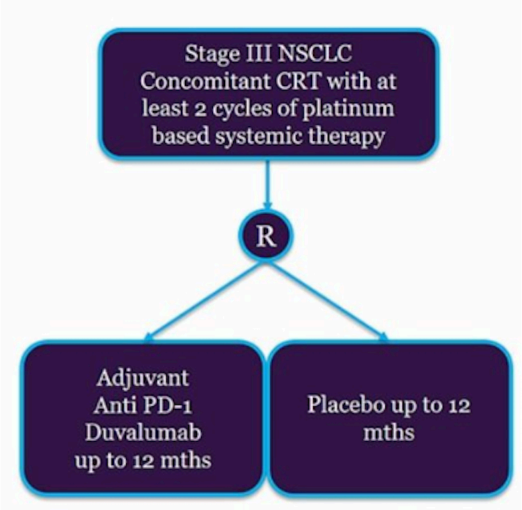
- **3 escenarios:**

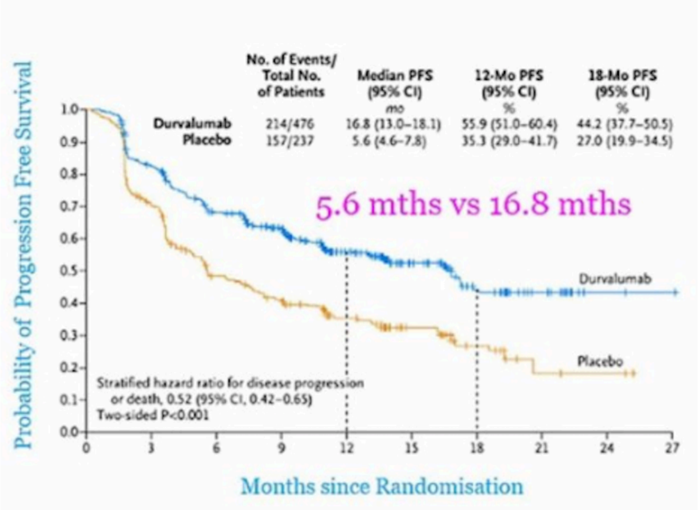
Agregar IT a SBRT para tratamiento de oligometástasis
  - **Maximizar interacción fuera del campo radiante**

Agregar IT a tratamiento convencional RT/QT
  - **Maximizar sinergia local y sistémica**

Agregar RT al tratamiento de inmunoterapia
  - **Maximizar interacción dentro del campo radiante**

PACIFIC: Fase III adyuvancia con Durvalumab NSCLC LA





QT/RT: randomización < 14 d HR 0.39 vs >14 d HR 0.63

Índice de nuevas lesiones 20% vs 32%

Antonia et al, NEJM 2017; 377(20): 1919

PACIFIC: Fase III adyuvancia con Durvalumab NSCLC LA

Conclusions

Durvalumab demonstrated significant and clinically meaningful improvements in PFS (HR = 0.52) and OS (HR = 0.68)[1,2]

Improvements in TTDM and incidence of new lesions with durvalumab were maintained[1,2]

PACIFIC is the first study to demonstrate an OS advantage for unresectable, Stage III NSCLC, supporting the PACIFIC regimen (CRT followed by durvalumab) as SoC

Subgroup analyses suggested that durvalumab improved PFS and OS regardless of type of CT or dose of RT used as prior cCRT, and regardless of time from RT to randomization

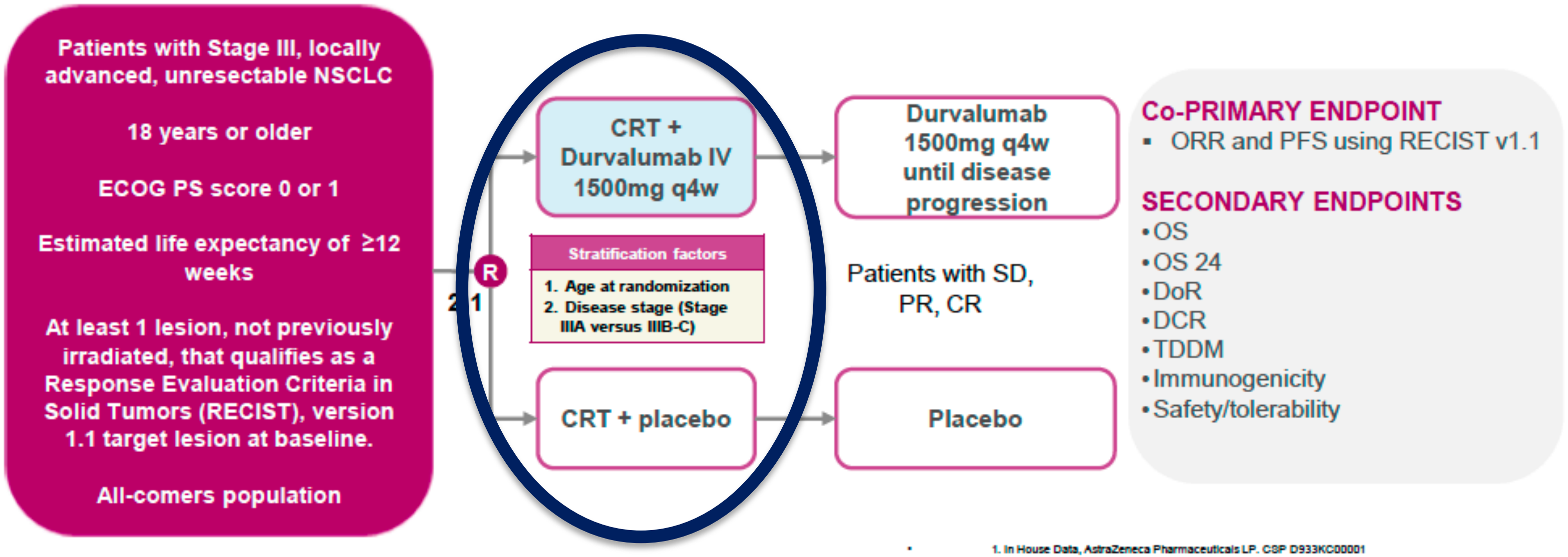
Durvalumab was well tolerated, with no new safety signals identified after longer follow-up[1]

1. Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2018; Epub Sep 25;
2. Antonia SJ, et al. N Engl J Med 2017;377:1919–29.

PACIFIC II: RT + IT

PACIFIC 2 (NCT03519971)

Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, global study[1,2]

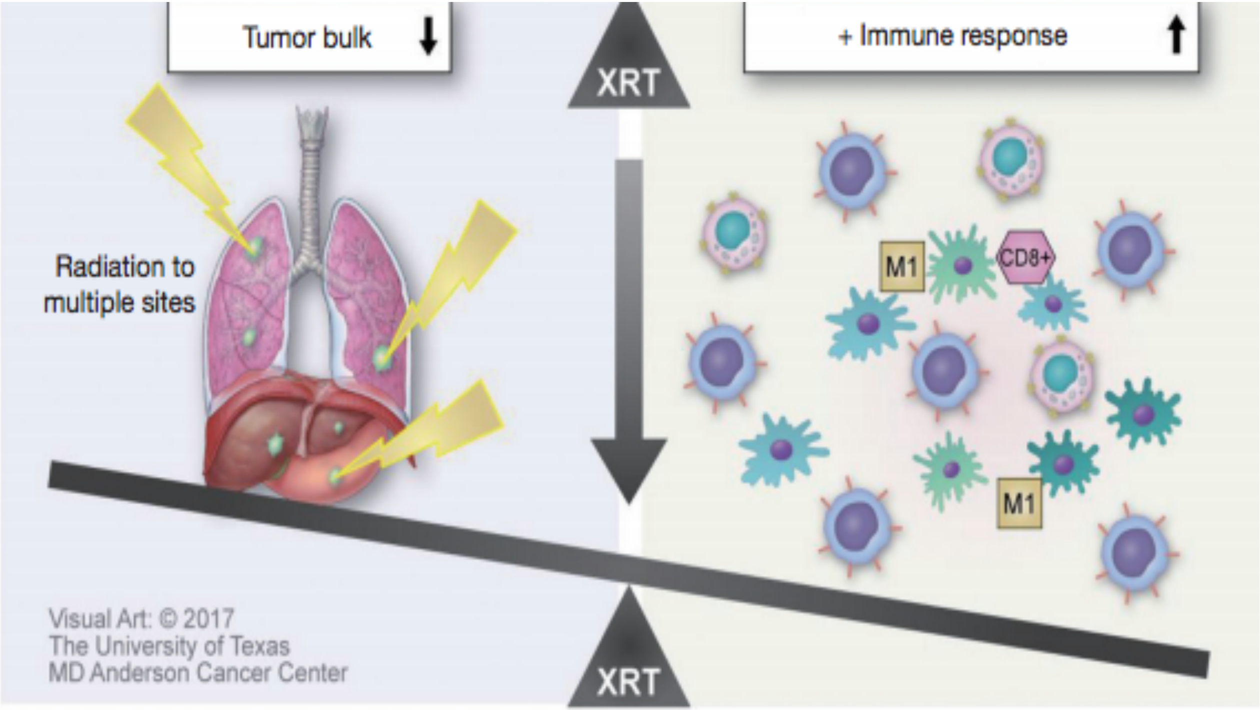


1. In House Data, AstraZeneca Pharmaceuticals LP. CSP D933KC00001

CR = complete response; CRT = chemoradiation therapy; DCR = disease control rate; DoR = duration of response; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; PR = partial response; PS = performance status; q4w = every 4 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD = stable disease; TTDM = time to death or distant metastasis; WHO = World Health Organization.

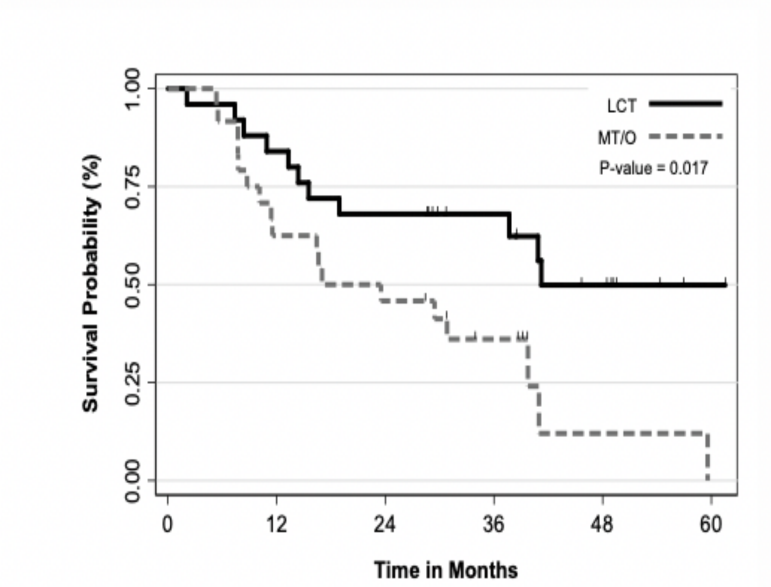
PI: Jeffrey Bradley, MD

Relación entre carga tumoral & respuesta inmune



Cushman et al, TJD 2018;10(S3):S479

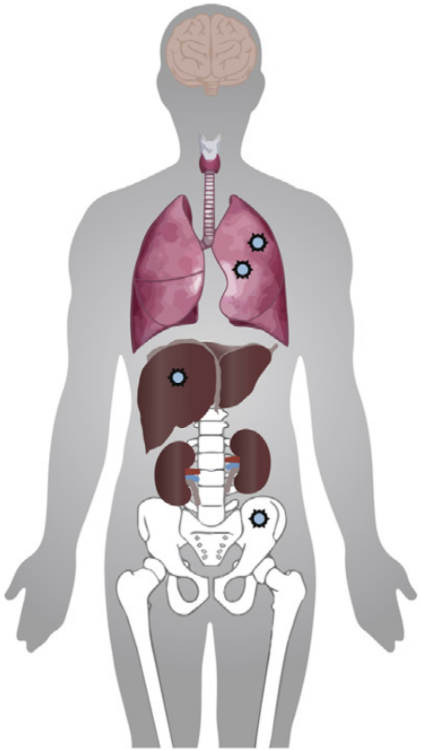
RT luego de QT en oligo-metástasis



Disminución nuevos sitios metastásicos

Respuesta células T reducen carga tumoral microscópica

Gomez et al, ASTRO 2018



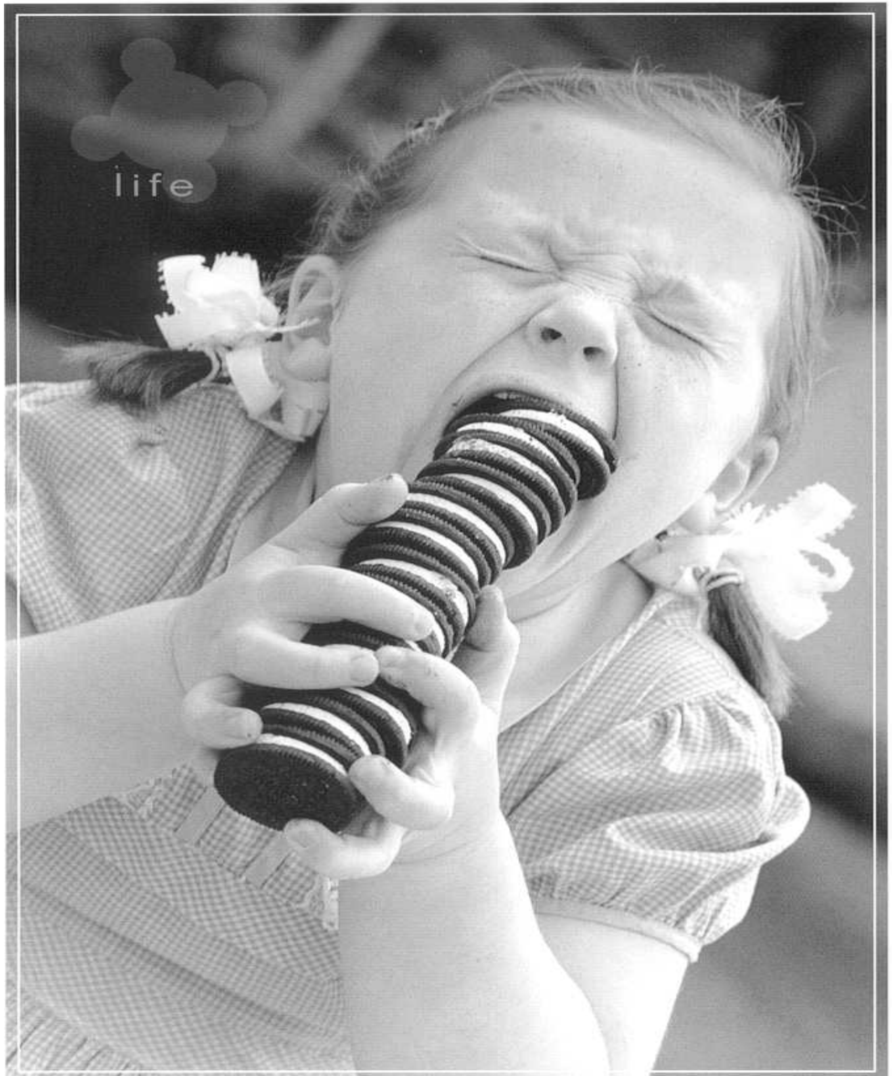
SABR-COMET: Stereotactic Radiation the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers – Results of a Randomized Study

D. Palma, R. Olson, S. Harrow, S. Gaede, A. Louie,
C. Haasbeek, L. Mulroy, M. Lock, G. Rodrigues, B. Yaremko, D. Schellenberg, B. Ahmad, G. Griffioen,
S. Senthi, A. Swaminath, N. Kopek, M. Liu, K. Moore, S. Currie, G. Bauman, A. Warner, S. Senan

Western UNIVERSITY · CANADA

OICR Ontario Institute for Cancer Research

Terapia Ablativa a todos los sitios



Hay Evidencia???

CONCLUSIÓN: ESPERAR,
NO HAY EVIDENCIA

JAMA Oncology | Original Investigation

Effect of Pembrolizumab After Stereotactic Body Radiotherapy vs Pembrolizumab Alone on Tumor Response in Patients With Advanced Non–Small Cell Lung Cancer

Results of the PEMBRO-RT Phase 2 Randomized Clinical Trial

Willemijn S. M. E. Theelen, MD; Heike M. U. Peulen, MD, PhD; Ferry Lalezari, MD; Vincent van der Noort, PhD;

92 pacientes
Pembro (rama control) vs SBRT a sitio único + Pembro
Objetivo: Incremento de Respuesta global a 12 semanas (de 20% a 50%)

JAMA Oncology Published online July 11, 2019

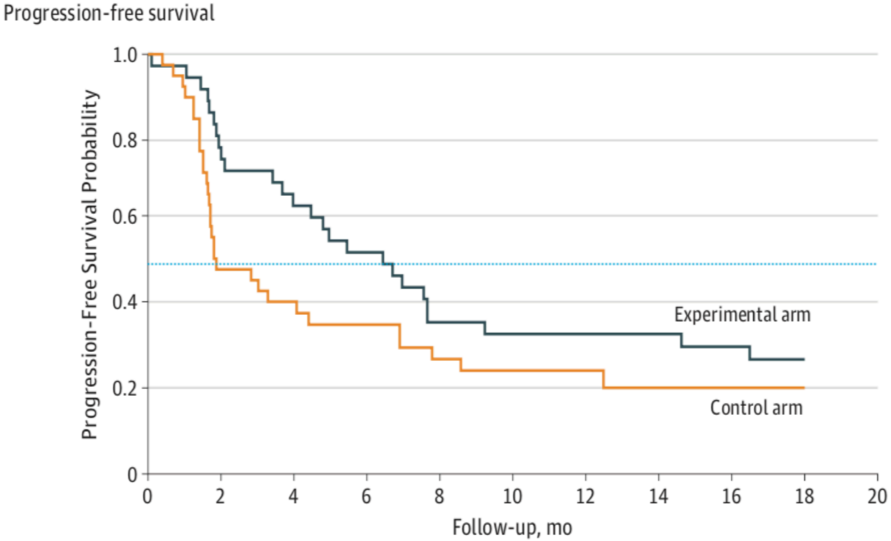
Response	Experimental Arm, No./Total No. (%) (n = 36)[a]	Control Arm, No./Total No. (%) (n = 40)[b]
Best overall response, No.		
Complete response	3	1
Partial response	14	8
Stable disease	9	10
Progressive disease	10	21
Objective response rate at 12 wk		
Overall[c]	13/36 (36)	7/40 (18)
PD-L1 TPS, %		
0	4/18 (22)	1/25 (4)
1-49	3/8 (38)	3/8 (38)
≥50	6/10 (60)	3/5 (60)
Disease control rate at 12 wk[d]	23/36 (64)	16/40 (40)

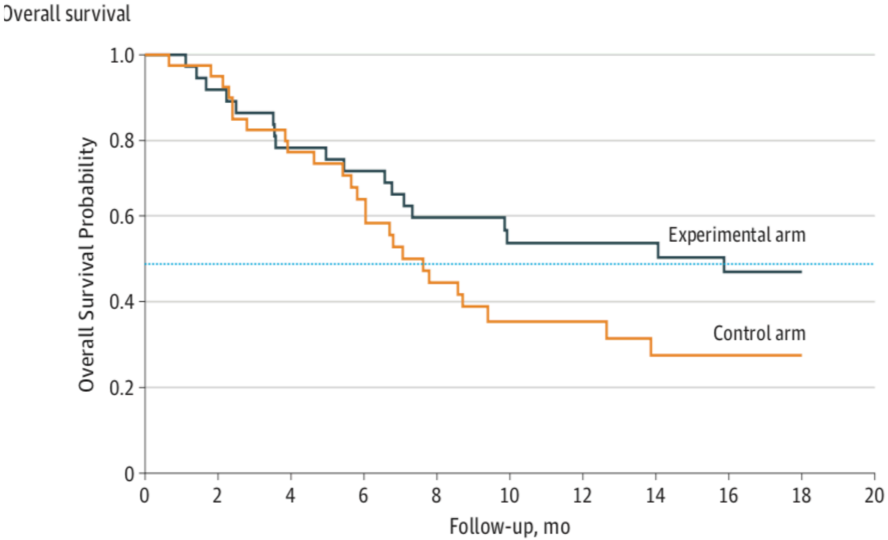
P=.0
7

P=.04

JAMA Oncology Published online July 11, 2019

FU medio: 24 meses





P=.19

P=.1
6

JAMA Oncology | Original Investigation

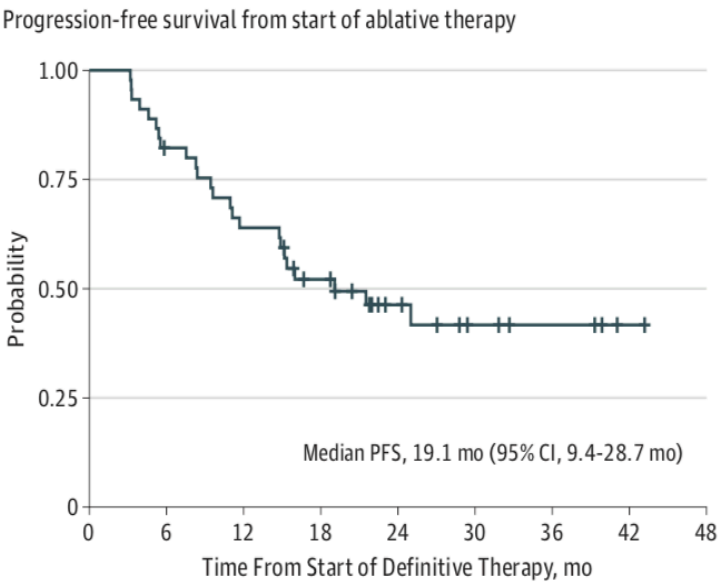
Pembrolizumab After Completion of Locally Ablative Therapy for Oligometastatic Non-Small Cell Lung Cancer
A Phase 2 Trial

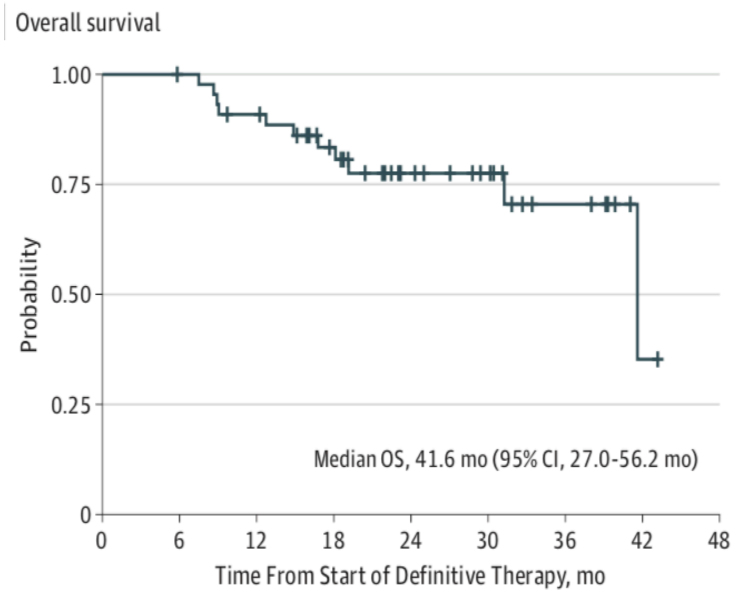
Joshua M. Bauml, MD; Rosemarie Mick, MS; Christine Ciunci, MD, MSCE; Charu Aggarwal, MD, MPH; Christiana Davis, MD; Tracey Evans, MD; Charuhas Deshpande, MD; Linda Miller, RN; Pooja Patel, BA, BS; Evan Alley, MD, PhD; Christina Knepley, CRNP; Faith Mutale, CRNP; Roger B. Cohen, MD; Corey J. Langer, MD

51 pacientes hasta 4 sitios metastásicos
LAT seguido de Pembrolizumab dentro de 4 a 12 semanas
Objetivo: PLE desde inicio de LAT

JAMA Oncology Published online July 11, 2019

FU medio: 25 meses



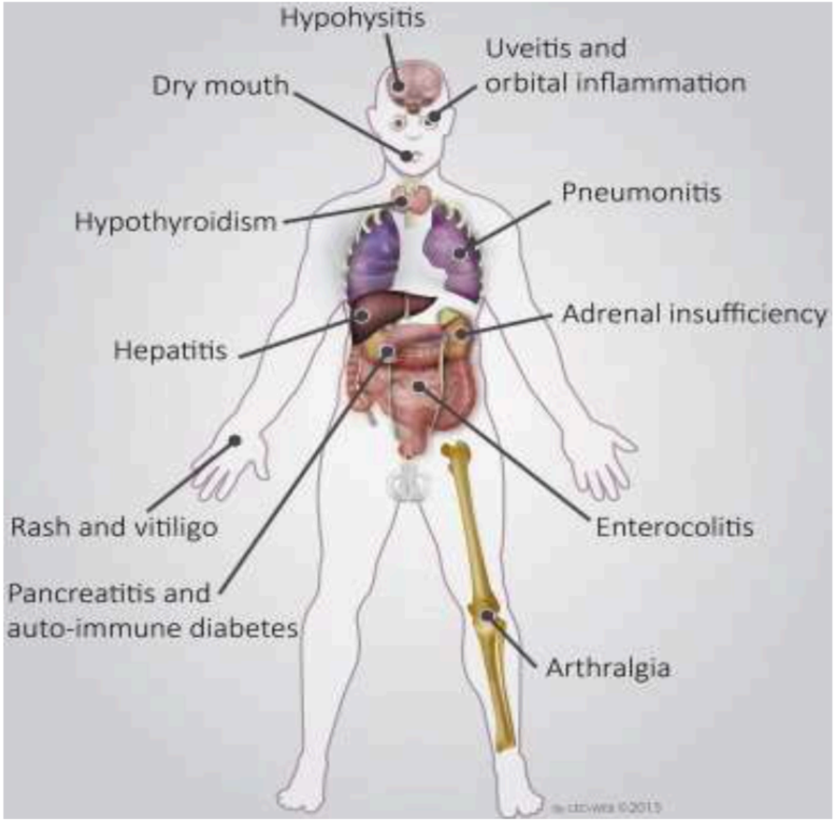


Vs media 6.6 meses (histórico)
P=.005

Table 2. Univariate Analyses of Progression-Free Survival From Start of Locally Ablative Therapy and Overall Survival

	No. of Patients	Progression-Free Survival HR (95% CI)	Progression-Free Survival *P* Value	Overall Survival HR (95% CI)	Overall Survival *P* Value
Metastases					
Metachronous	31	1 [Reference]	.10	1 [Reference]	.59
Synchronous	14	1.98 (0.87-4.52)		1.41 (0.40-4.90)	
T stage					
1	19	1 [Reference]	.08	1 [Reference]	.83
2	12	0.88 (0.33-2.30)		0.92 (0.22-3.88)	
3-4	10	0.17 (0.04-0.81)		0.60 (0.11-3.18)	
N stage					
0	16	1 [Reference]	.71	1 [Reference]	.62
1	8	0.63 (0.16-2.39)		0.47 (0.05-4.62)	
2-3	17	1.08 (0.42-2.75)		1.35 (0.32-5.74)	
PD-L1 status					
Positive	11	1 [Reference]	$\boxed{.08}$	1 [Reference]	.10[a]
Negative	21	3.10 (0.88-10.93)		6.56 (0.74-861.59)[a]	
CD8 T-cell infiltration, %					
>2.5	15	1 [Reference]	$\boxed{.31}$	1 [Reference]	.82
≤2.5	14	1.72 (0.60-5.03)		1.26 (0.18-8.95)	

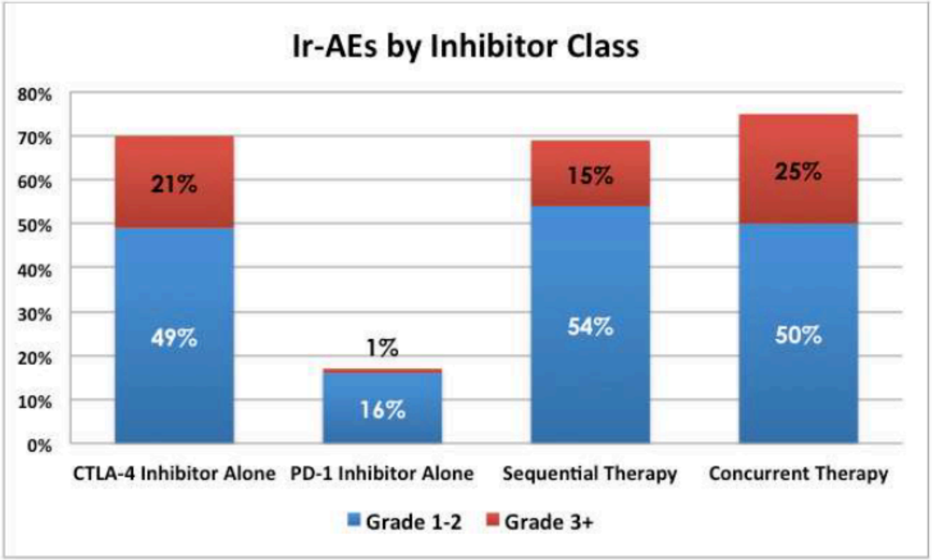
Tolerancia tratamientos combinados

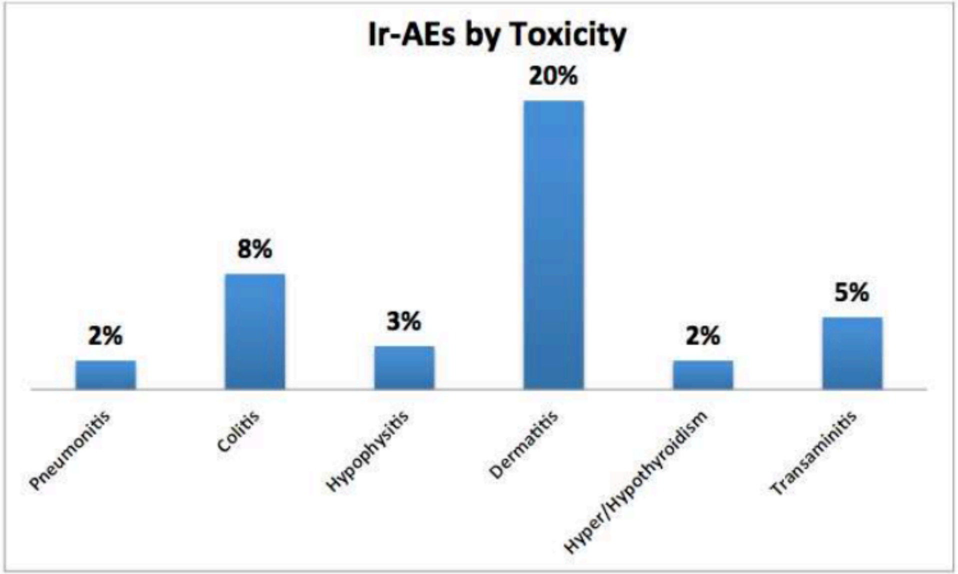


Michot et al. Eur J Cancer 2016

Tolerancia tratamientos combinados

Bang et al. IJROBP 2017





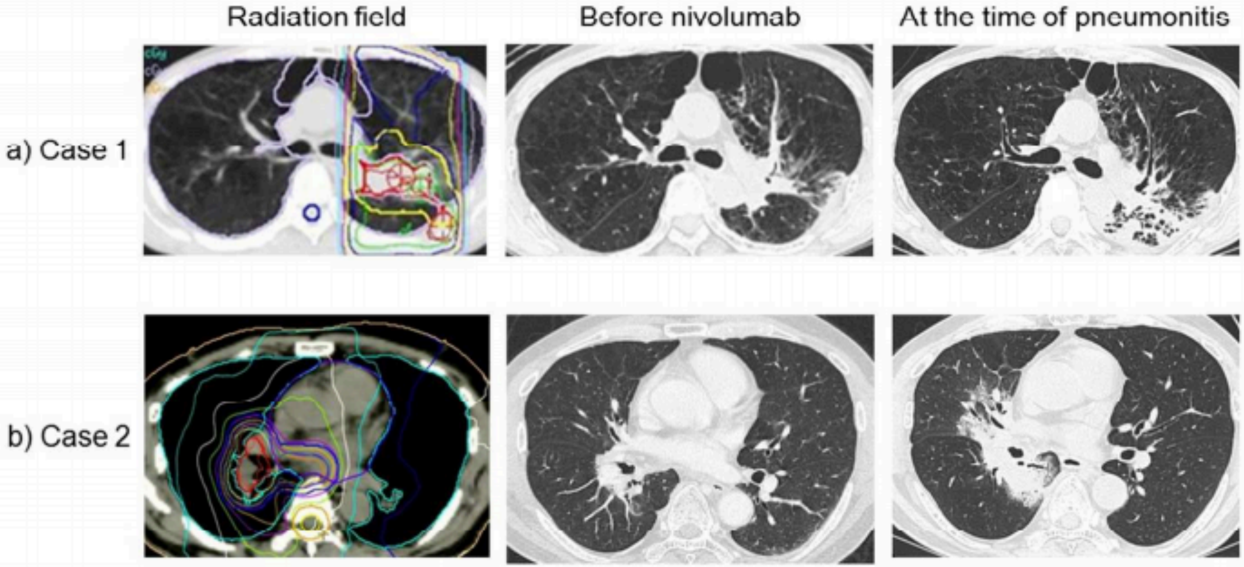
Índices de toxicidad similares, solos o combinados con RT

Sin embargo…..

Nivolumab induced radiation recall pneumonitis after two years of radiotherapy

R. Shibaki, H. Akamatsu ✉, M. Fujimoto, Y. Koh, N. Yamamoto

Volume 28, Issue 6
June 2017



Síntesis toxicidades

- La evidencia actual solo muestra algunas pocas toxicidades severas y perfiles seguros
- Estudios con marcada variabilidad: sitio, PS paciente, drogas, esquemas RT, follow up, etc
- PACIFIC trail: no aumento toxicidad severa
- Estudios prospectivos corroborarán estos datos

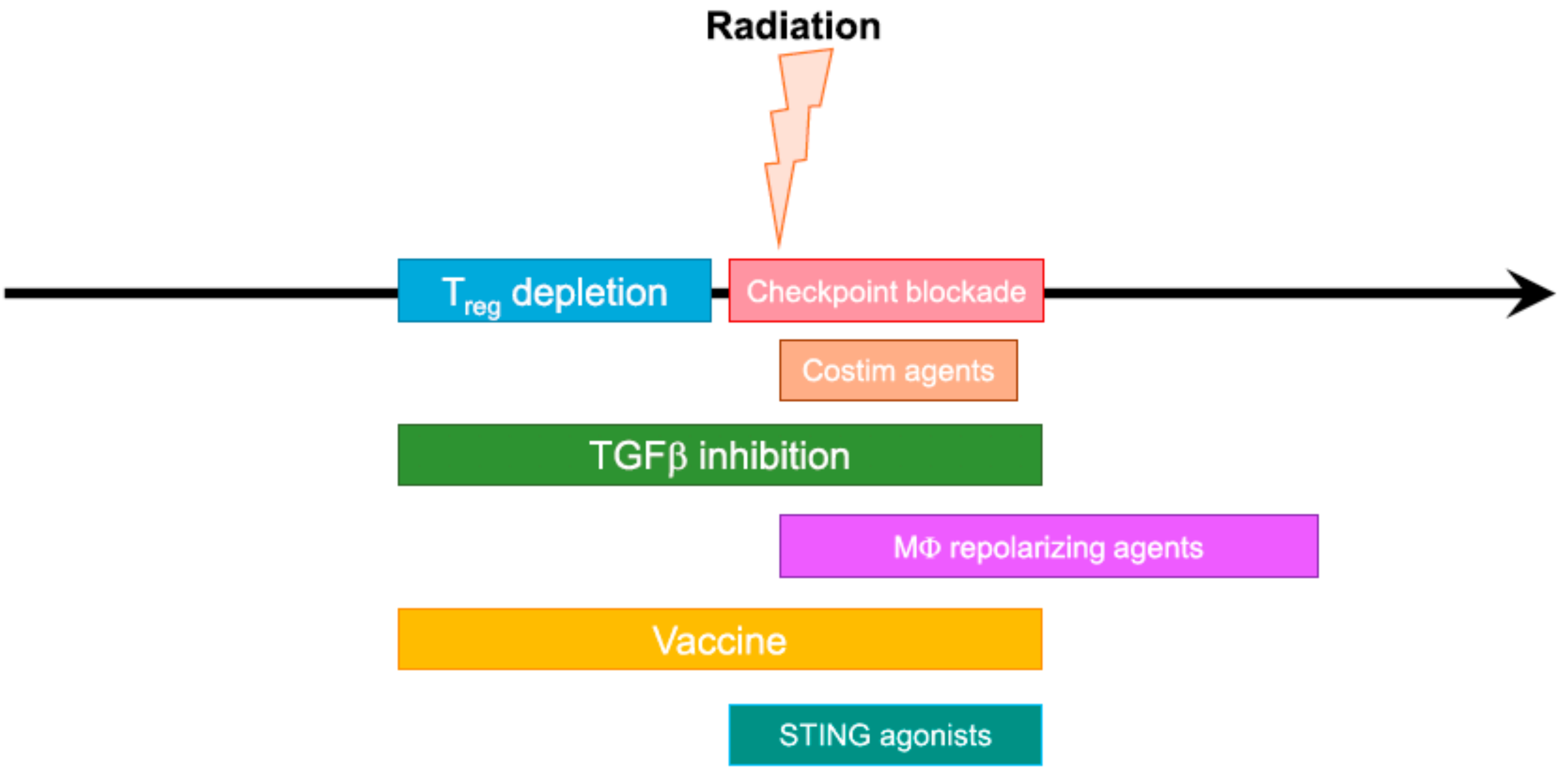
En resumen…

Haciendo el efecto abscopal relevante

Previniendo inmunosupresión radio-inducida	Pequeños volúmenes : SBRT/SRS Pocas fracciones: 3 a 5
Obtener buena respuesta local Incrementar expresión PD-L1 y muerte celular inmune	Pocas fracciones: 3 a 5 Alto BED Alta dosis por fracción: 8-10 Gy
Combinar ICI con RT	SRS/SBRT durante el tratamiento ICI Combinación anti PD1/PDL1
Elegir el paciente correcto	Metastasis viscerales Baja carga tumoral (oligometastasis) Tumores apropiados


ONE-SIZE FITS ALL
STORE
SALE

Explorando la mejor secuencia



Advances in Radiation Oncology (2018) **3**, 494-505

Conclusiones

👍 **La inmunoterapia llegó para quedarse**

👍 **Las combinaciones RT/IT tienen grandes promesas**

👉 **Efectos de RT en sistema inmune son complejas**

👉 **Considerar células no malignas y tumorales**

👉 **Daño inducido al DNA por RT y respuesta inmune es el foco de mayor investigación**


GRACiAS