

INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE PULMÓN

Irene Martín Lores¹, Paula Hernández Mateo¹, Ana
Bustos García de Castro¹, Beatriz Cabeza
Martínez¹

¹Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Objetivo docente:

1. Introducción a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón.
2. Evaluación de las diferentes formas de respuesta
3. Criterios iRECIST
4. Efectos secundarios inmunomodulados.

1. Introducción a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico:

- La neoplasia pulmonar es la primera causa de muerte por cáncer en el mundo.
- La inmunoterapia ha supuesto un cambio importante en el tratamiento y la evolución en varios tipos de cáncer, con cambios importantes en la tasa de supervivencia y supervivencia libre de enfermedad.
- En el cáncer de pulmón la inmunoterapia se utiliza principalmente para el tratamiento del CPNCP:
 - Adenocarcinomas que no expresan mutaciones driver (EGFR, ALK, Ros1...) y con expresión de PD1/PDL1
 - Epidermoides con expresión de PD1/PDL1

Algoritmo de tratamiento en el cáncer de pulmón:

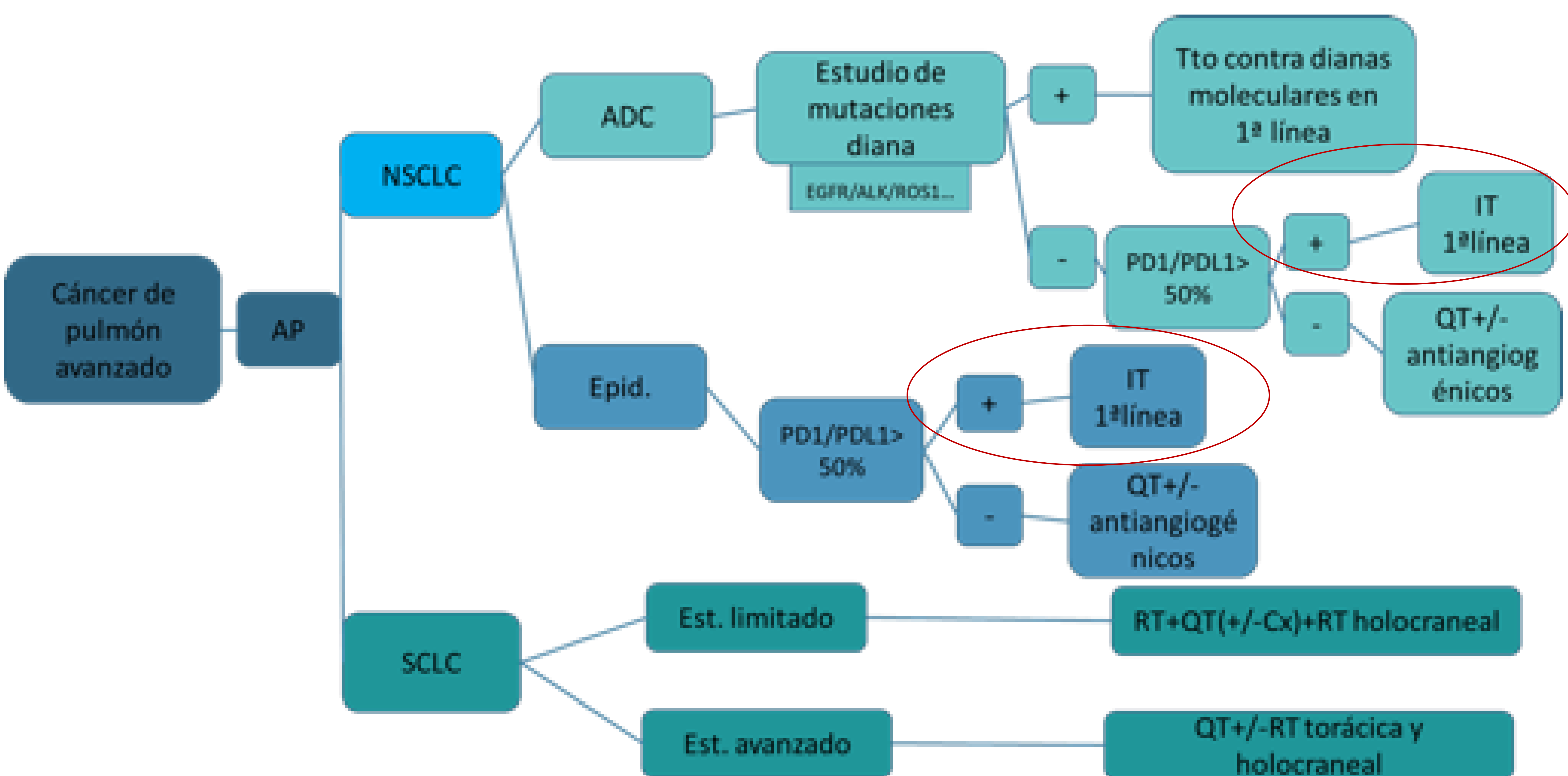
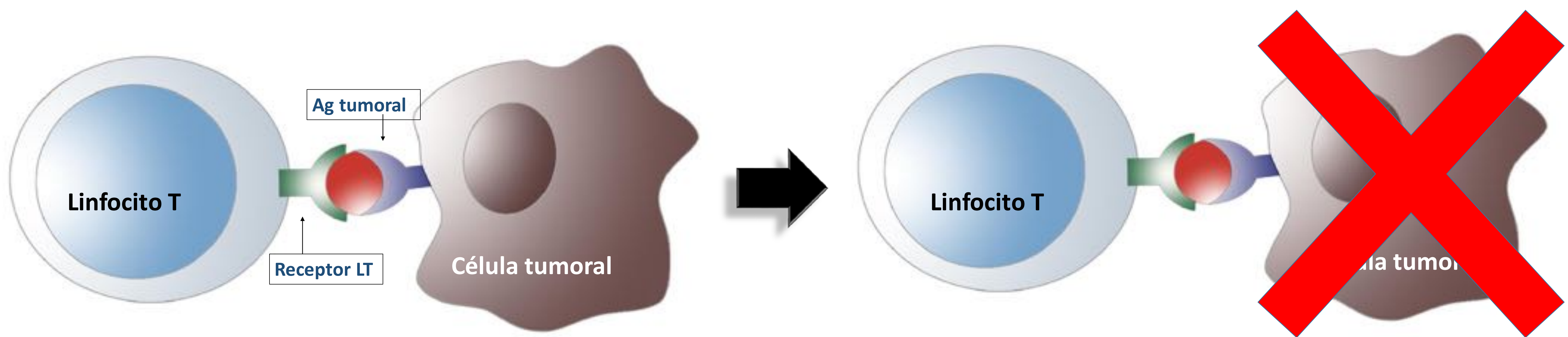


Fig. 1: Algoritmo de tratamiento del CPNCP IT 1ª línea Inmunoterapia en primera línea

1. Introducción a la inmunoterapia en el cáncer de pulmón no microcítico:

La inmunoterapia, en contraste con la quimioterapia (que actúa sobre las células con alta tasa de replicación) o las dianas moleculares (que se dirigen a mutaciones específicas de las células tumorales), intenta ayudar al sistema inmune a reconocer como extrañas las células tumorales estimulando las respuesta inmunitaria preexistente en el paciente, y así favorecer la destrucción de las mismas y evitar el crecimiento y la expansión tumoral.

1. En condiciones normales los linfocitos T tienen una importante función antitumoral, destruyendo las células tumorales al reconocerlas como extrañas.



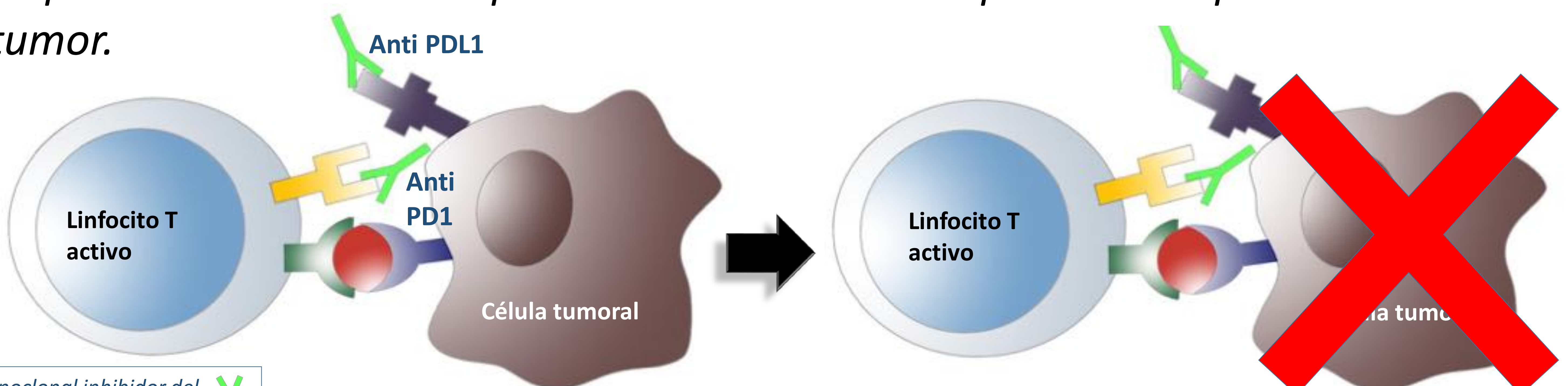
2. Existe, al mismo tiempo, un sistema de control negativo para limitar las reacciones inmunes y la autoinmunidad, mediante moléculas de control inmune (PD1, PD2, CTLA-4...) que se expresan en los LT activados, inactivándolos. Los tumores pueden escapar del sistema inmune sobreexpresando ligandos contra esas moléculas y así inactivar los LT.




Algunas células expresan PD-L1 o PD-L2 (generalmente células dendríticas y macrófagos) e inhiben a los linfocitos T cuando interaccionan con su receptor

Si el tumor expresa PDL1 el Linfocito no reconoce a la célula tumoral como extraña y no la destruye

3. Los inmunoterápicos son Ac monoclonales inmunomoduladores que actúan sobre los LT uniéndose a la molécula de control inmune, o al ligando de la célula tumoral, evitando su inactivación y el escape tumoral a la inmunidad. Por lo tanto es la respuesta inmunitaria adaptativa celular innata del paciente la que actúa sobre el tumor.



Ac monoclonal inhibidor del control inmune 

2. Tipos de respuesta al tratamiento:

Dado que la inmunoterapia tiene mecanismo de acción diferente al resto de tratamientos antitumorales, ya que su acción es prevenir la inhibición de la inmunidad creando un efecto citotóxico en el lugar del tumor, la respuesta tumoral también tiene algunas características propias y únicas de este tipo de tratamiento, así, a parte de las respuestas típicas en otros tratamientos, como la progresión o la respuesta, nos encontramos con otro tipo de respuestas inusuales:

- *Pseudoprogresión*
- *Hiperprogresión*
- *Respuesta retrasada*
- *Respuesta disociada.*

Se ha descrito también en este tipo de tratamiento el efecto Abscopal, que se traduce en una sinergia de la inmuniterapia y la radioterapia, con disminución de las metástasis fuera del campo de radioterapia.

2.1 Pseudoprogresión:

Aumento inicial del tamaño tumoral seguido de disminución en control posterior. Pueden encontrarse incluso nuevas lesiones.

- La pseudoprogresión es un tipo de respuesta muy poco frecuente pero única de la inmunoterapia, se ha descrito más en el tratamiento del melanoma (con antiCTLA-4) que en el pulmón (<2%) (con anti-PD-L1/PD1).
- Hay varias teorías para su explicación, pero podría deberse a un reclutamiento inicial de linfocitos en el tumor (*fig.2*), incluso en las micrometástasis (lo que justificaría la visualización de nuevas lesiones) o en un crecimiento tumoral antes de que se logre el reclutamiento suficiente de células T.
- La pseudoprogresión se ha asociado también a otro tipo de respuestas atípicas como la respuesta retrasada y a buen resultado a largo plazo.
- Es importante que no se acompañe de un empeoramiento clínico del paciente, lo que traduciría más probablemente una progresión verdadera.

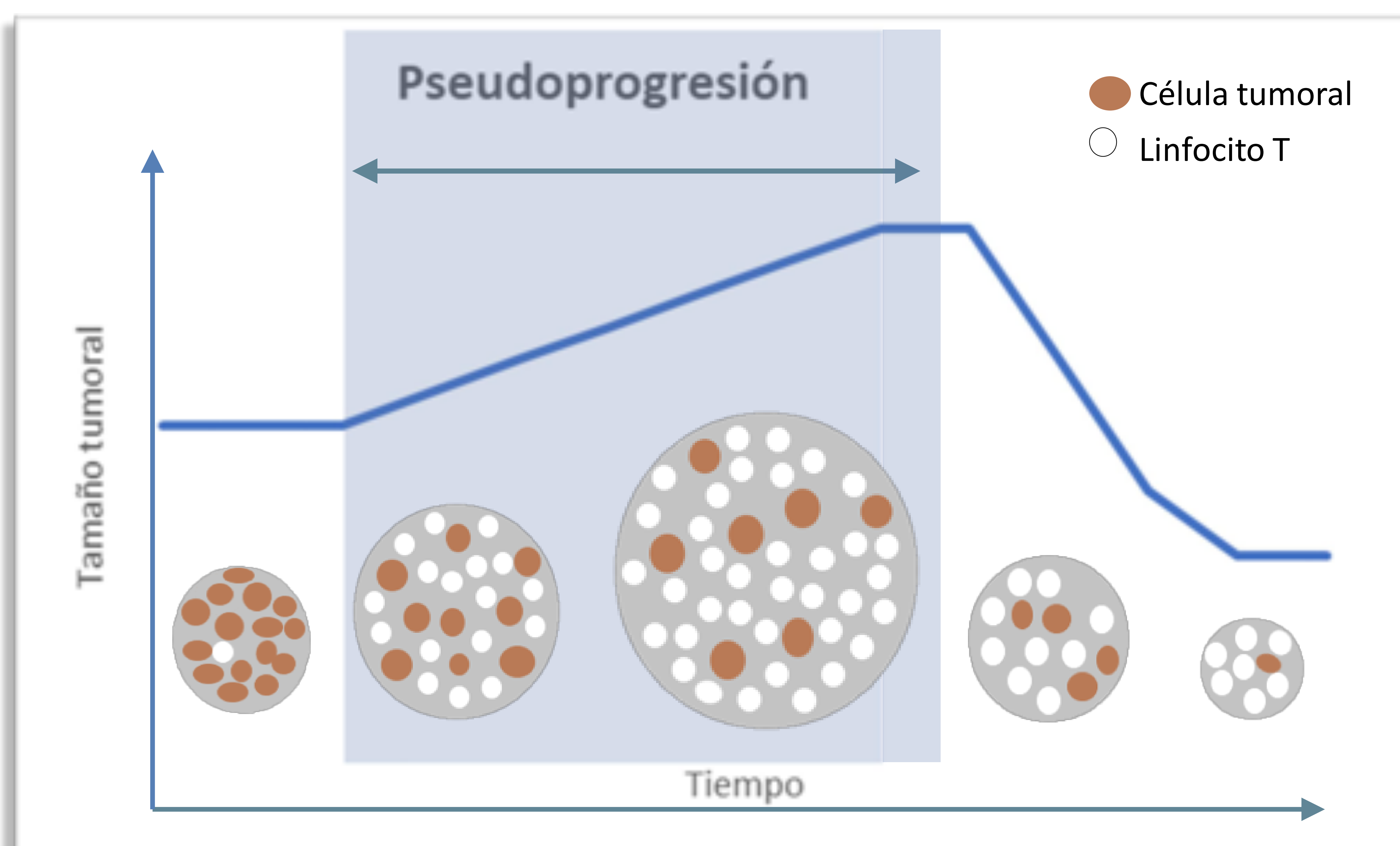
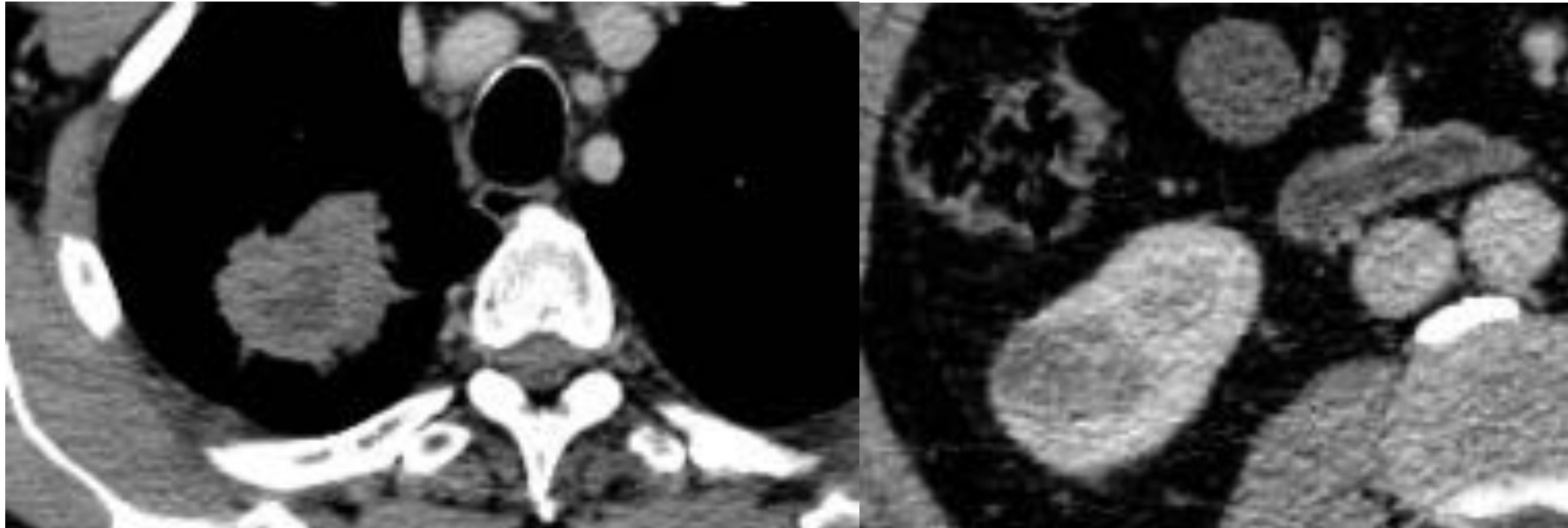


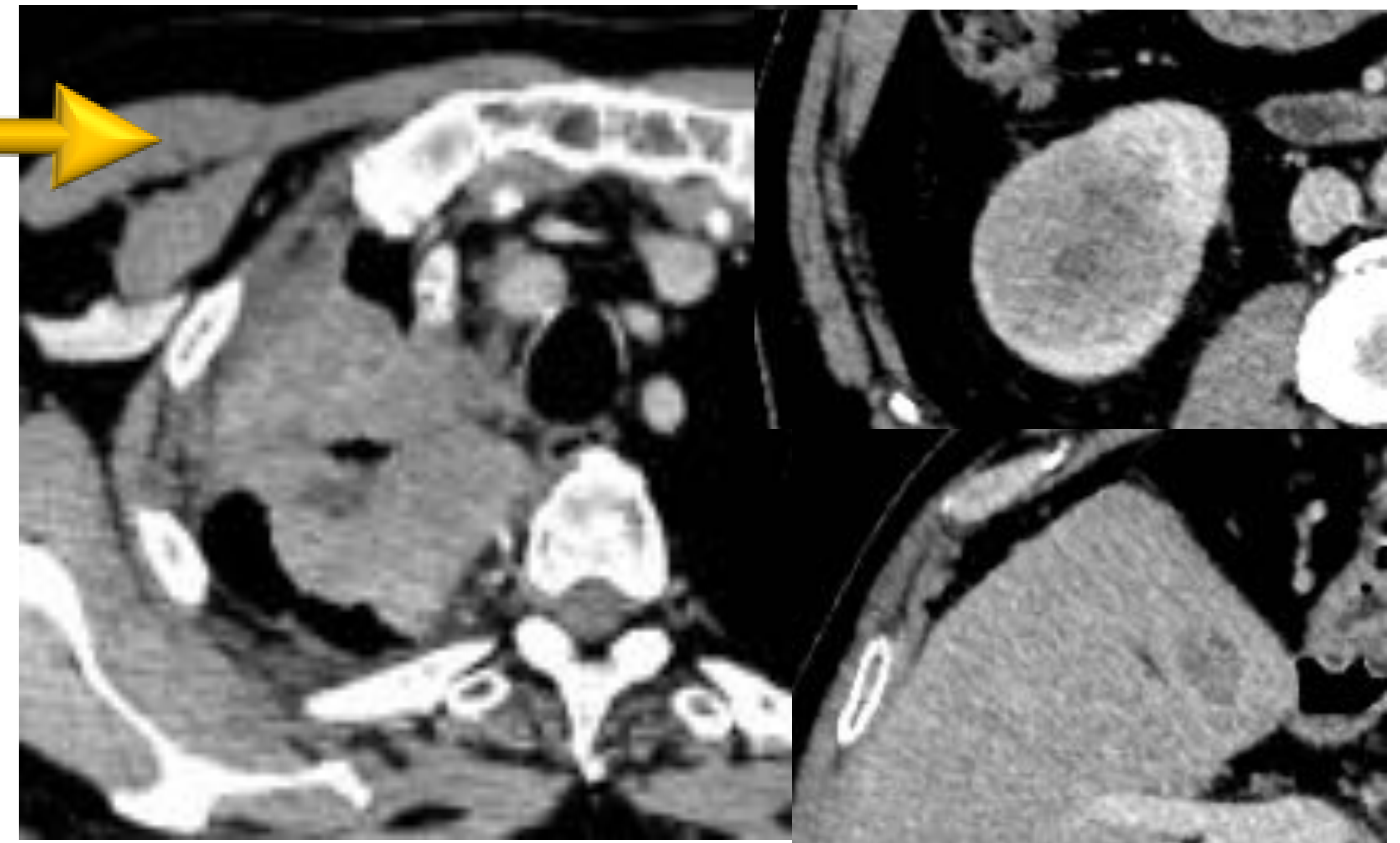
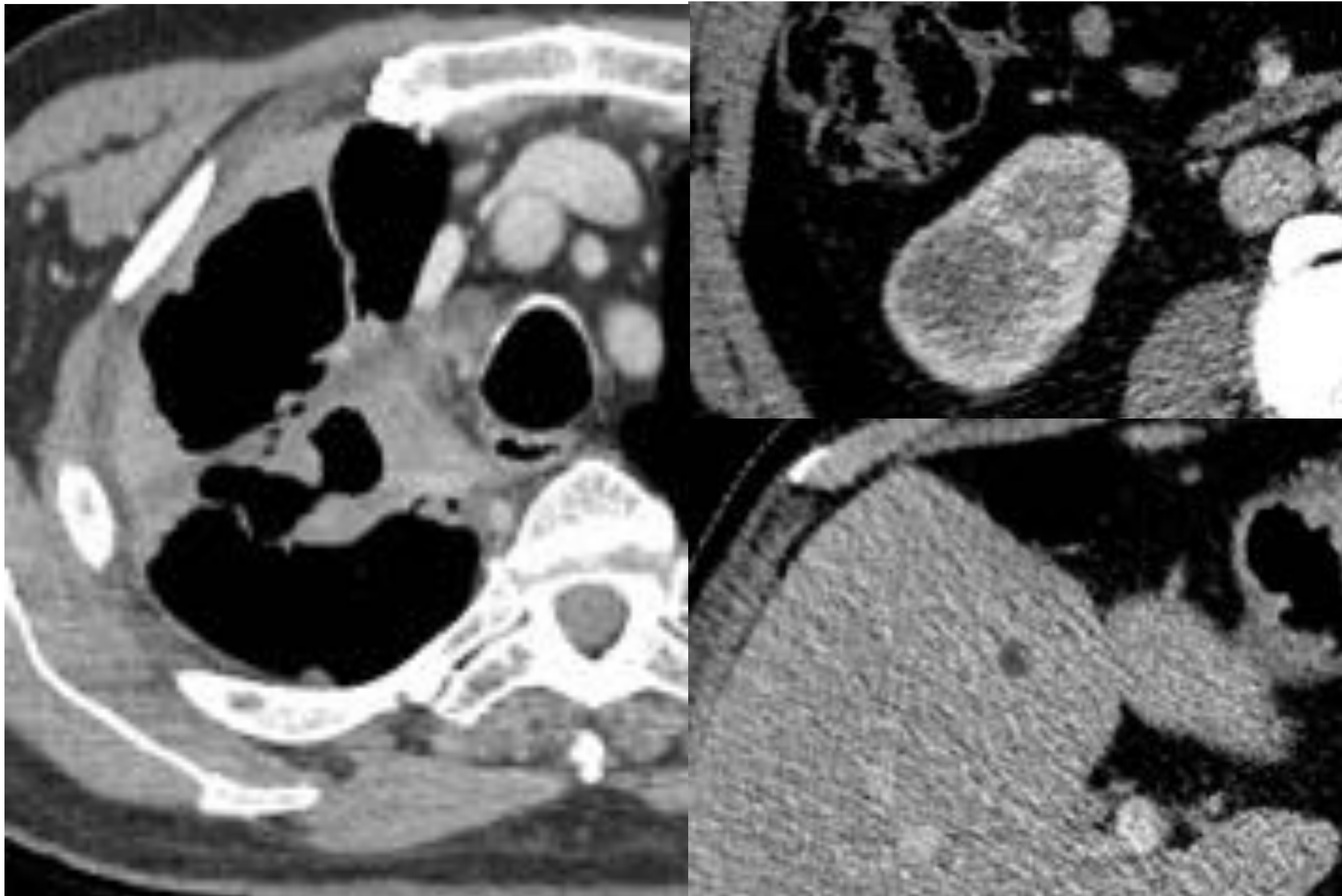
Fig.2: Gráfico de pseudoprogresión, se aprecia el crecimiento de la lesión en las primeras fases secundario a infiltración de la lesión por linfocitos T, con posterior disminución de tamaño.

2.1 Pseudoprogresión:

Ejemplo de pseudoprogresión:

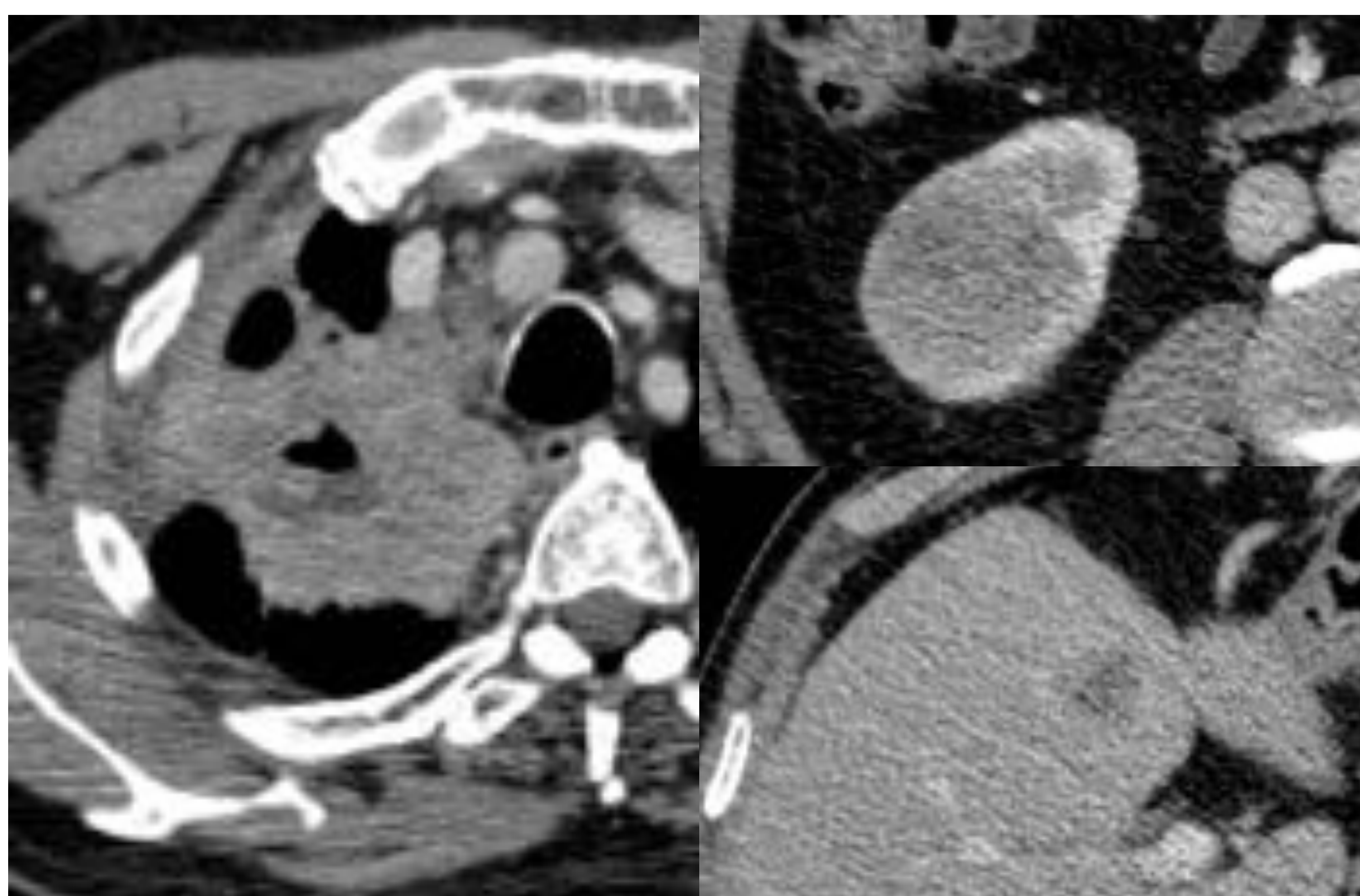


TC inicial marzo 2016
Carcinoma epidermoide con
metástasis renal

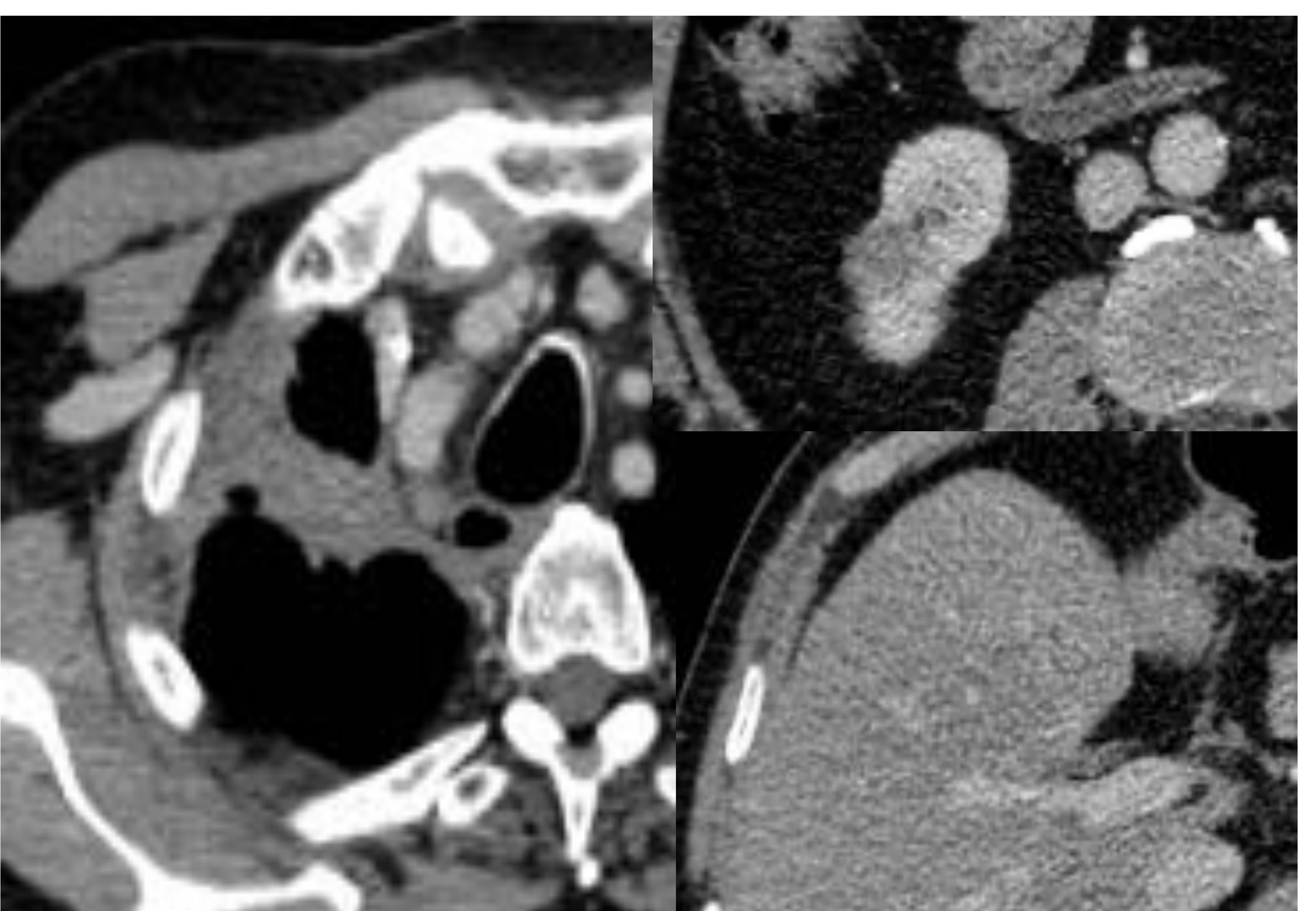


Enero 2017 a las 4 semanas del 1º. Estabilidad

Agosto 16 Progresión y
aparición de lesión hepática
nueva tras QT convencional.



Noviembre 2016 Primer control
tras 7 ciclos **Nivolumab**.
Crecimiento de las lesiones.
Continúa por beneficio clínico



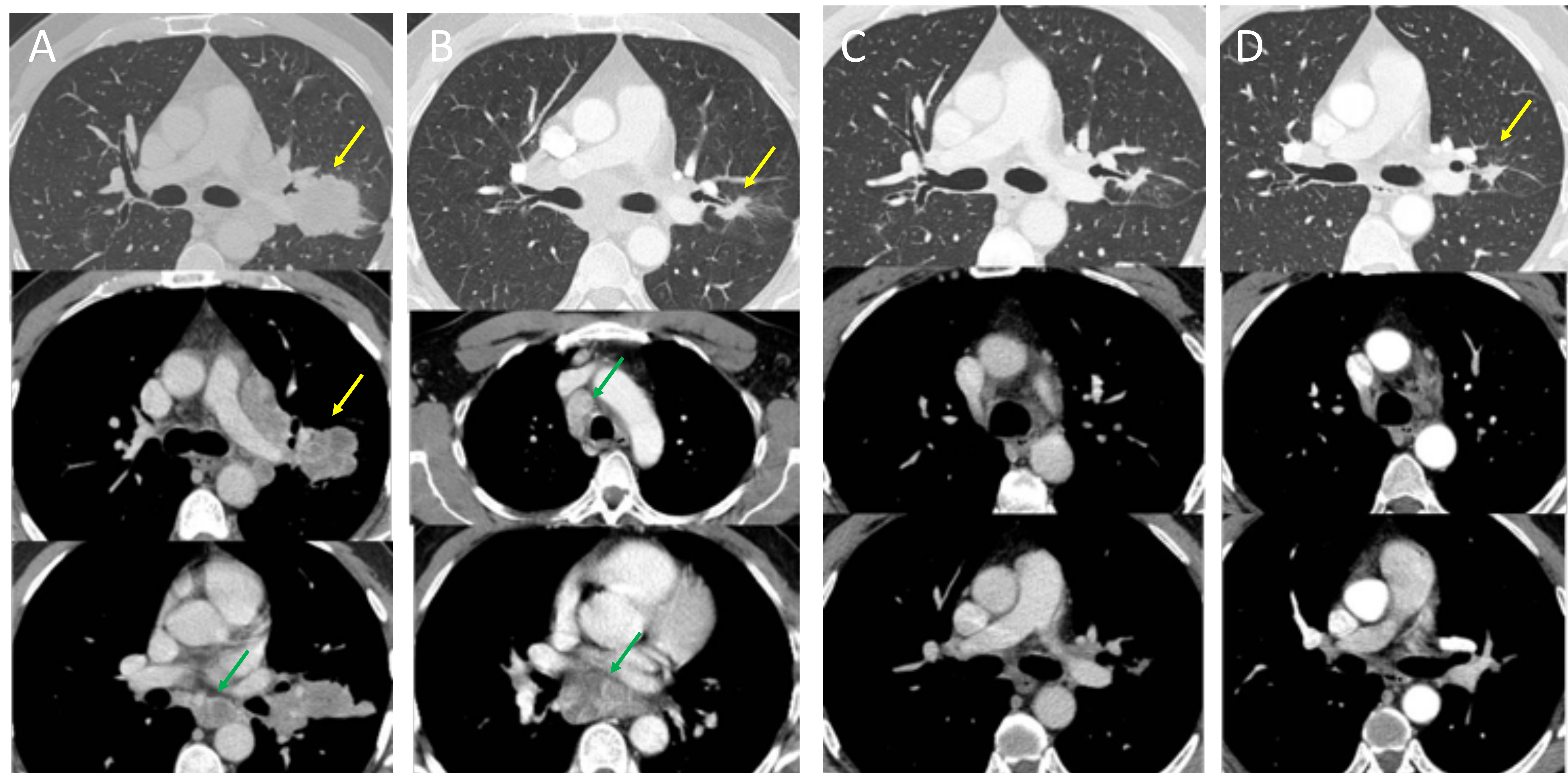
Enero 18 Disminución de la masa y de la
metástasis renal y desaparición de la hepática.
Pseudoprogresión: disminución tras aumento
inicial.

2.2 Respuesta retrasada y/o persistente:

Disminución del tamaño tumoral tras largo tiempo de estabilidad o incluso tras aumento inicial (pseudoprogresión).

- Los pacientes tratados con inmunoterapia presentan respuesta más tardías que en QT convencional (tiempo medio de respuesta al tratamiento de hasta 30 meses).
- Se debe a que la activación de los LT ocurre durante semanas con un pico a los 2-3 meses.
- El tumor puede seguir disminuyendo o permanecer estable incluso tras la suspensión del tratamiento.

Ejemplo 1 de respuesta retrasada y/o persistente



Enero 2015
Adenocarcinoma

Julio 2016
Dism. de la masa.
Progresión ganglionar

Enero 2017
Respuesta del tumor
y ganglionar

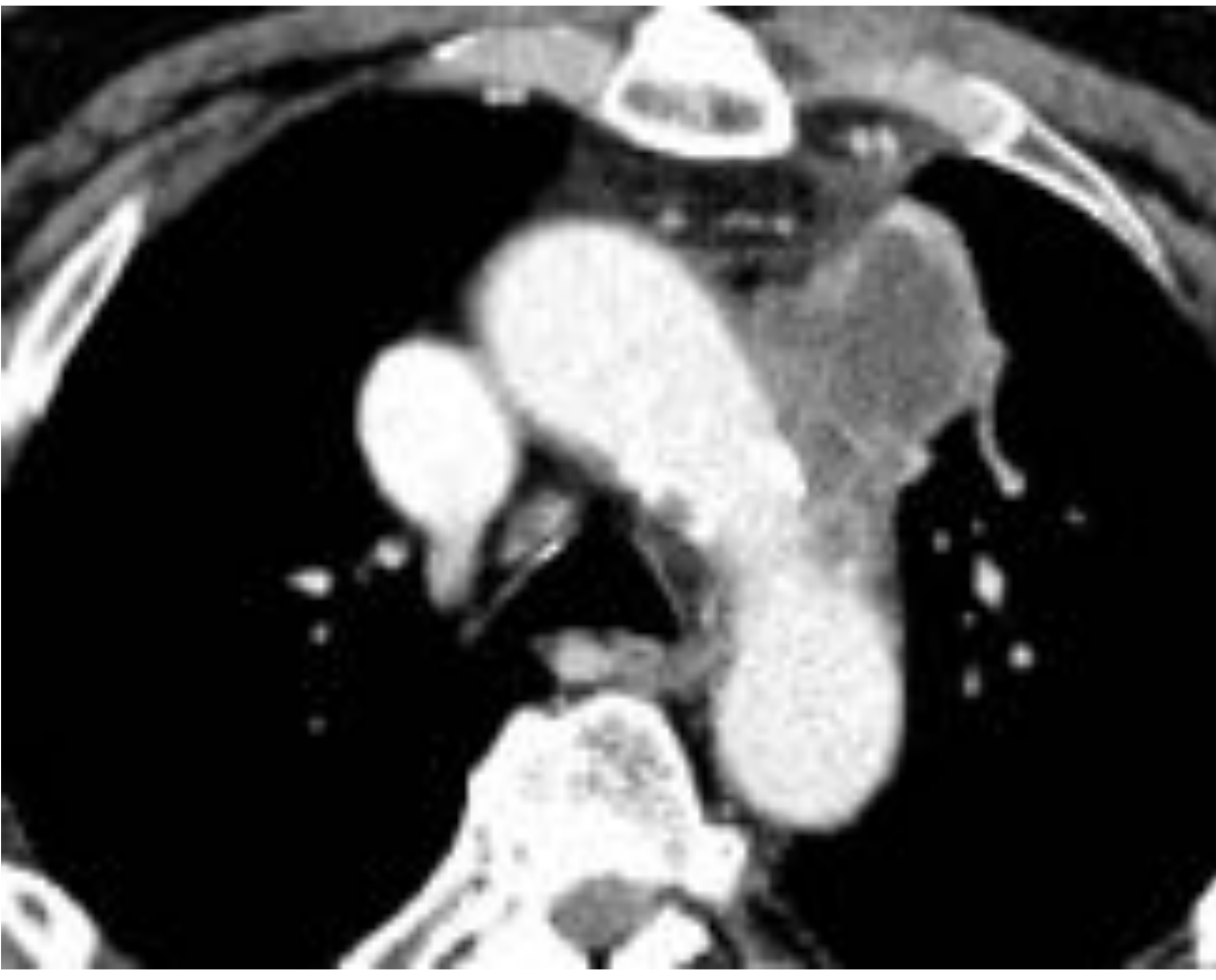
Diciembre 2018
Respuesta completa
persistente

1ª Carboplatino+taxol+Bbzb
2ª Taxosere+ Nintedanib

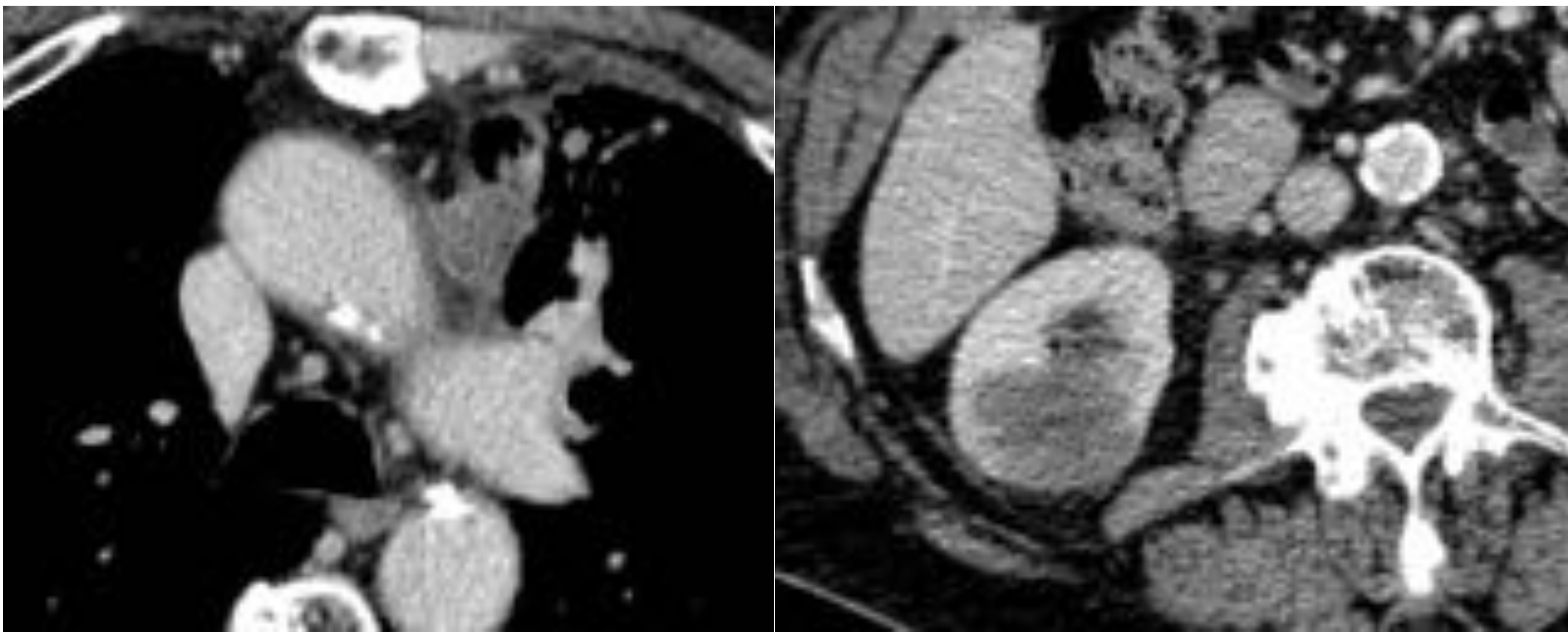
Nivolumab en
3ª línea

Descanso terapéutico
(sin tratamiento)

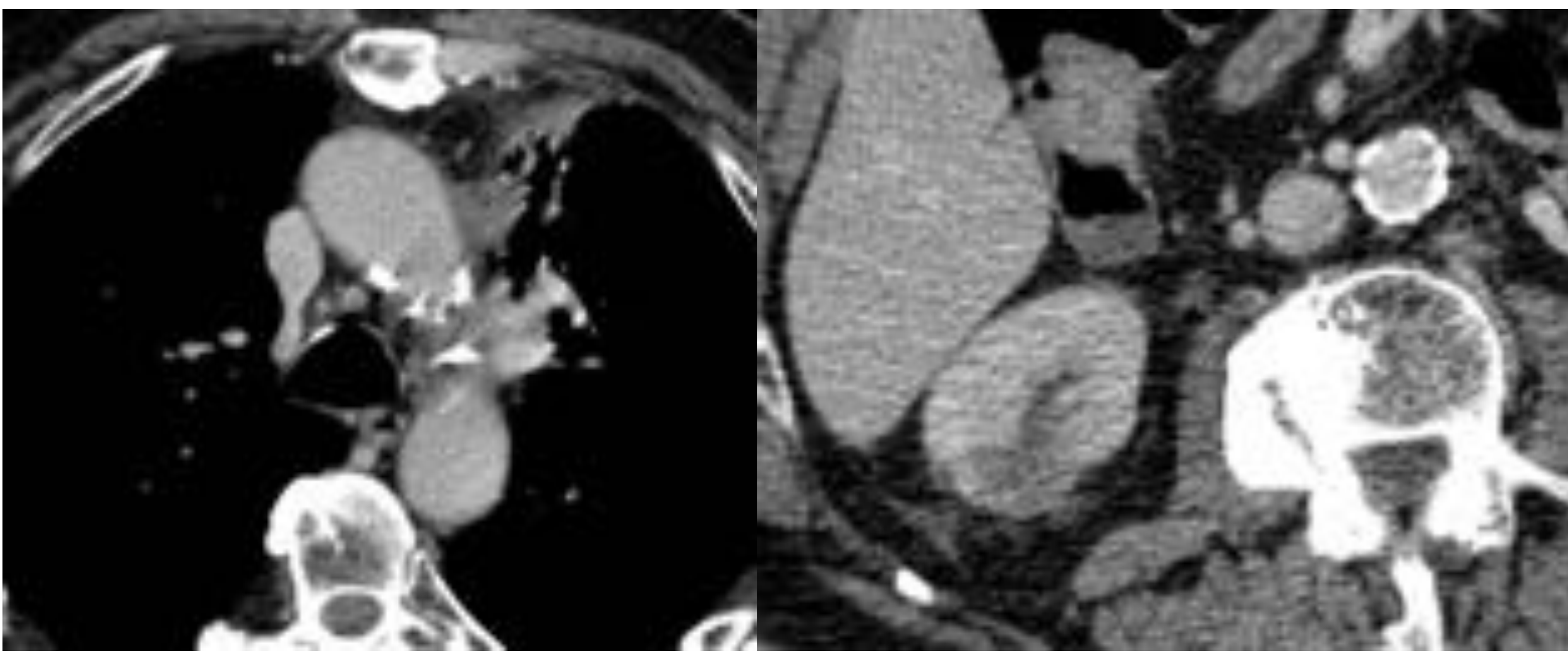
Ejemplo 2 de respuesta retrasada y/o persistente



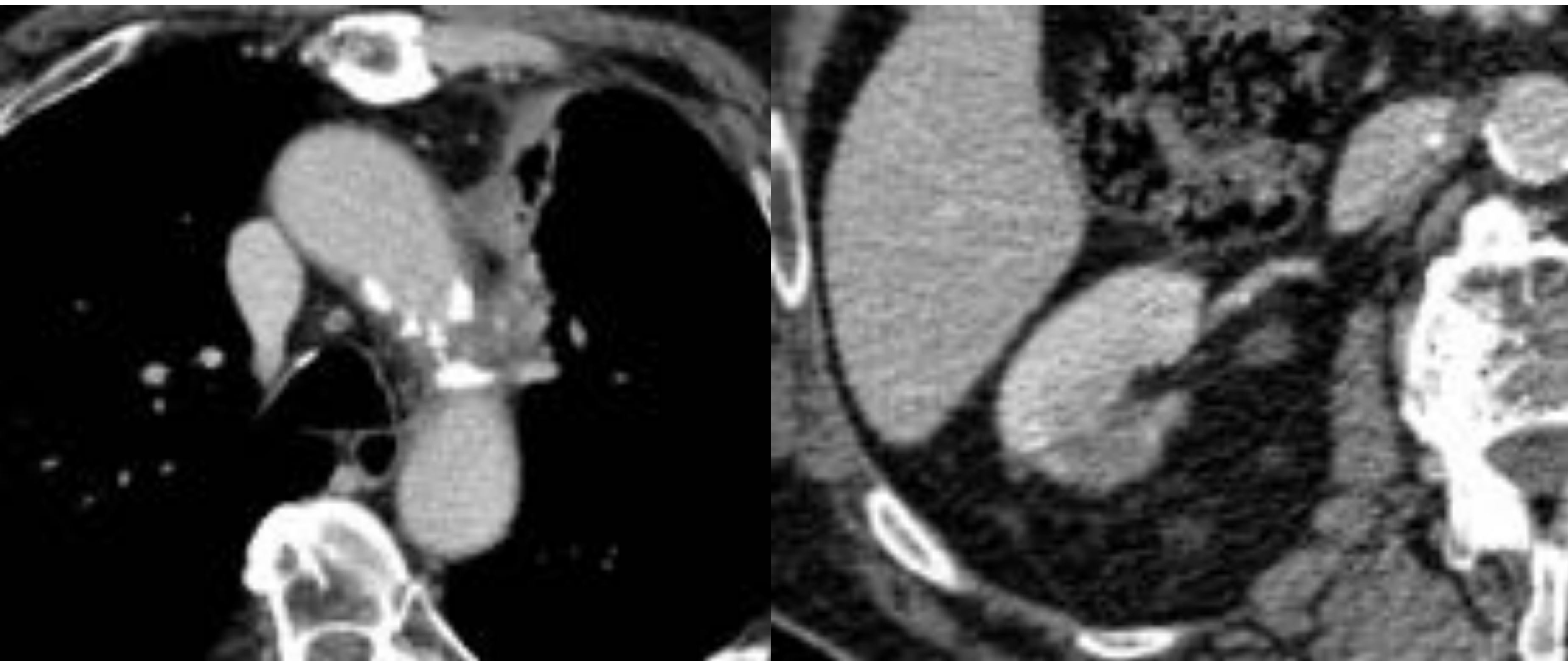
1. Febrero 2015. Ca c. grandes. TC inicial



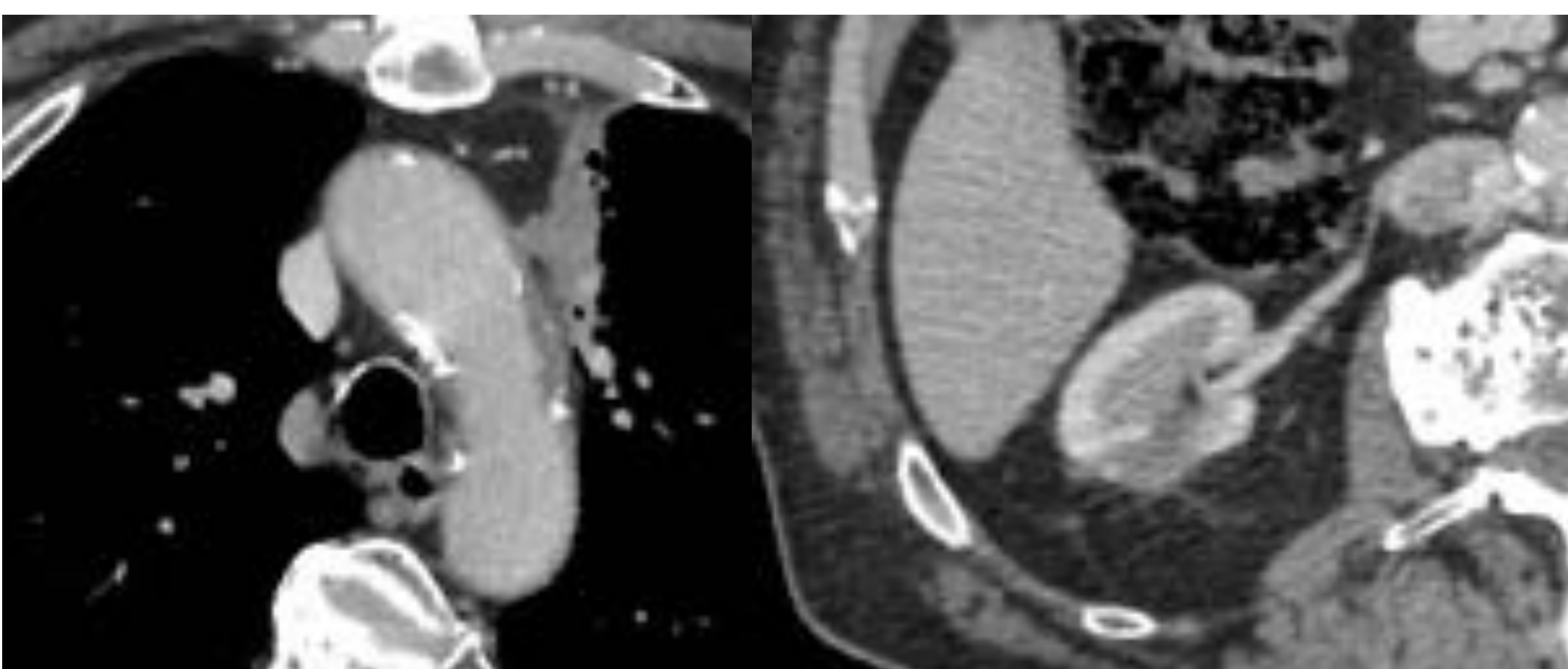
2. Noviembre 2015. Progresión con aparición de mtx renal



3. Marzo 2016. Respuesta a la IT. Suspensión por cuadro neurológico con polineuropatía autoinmune

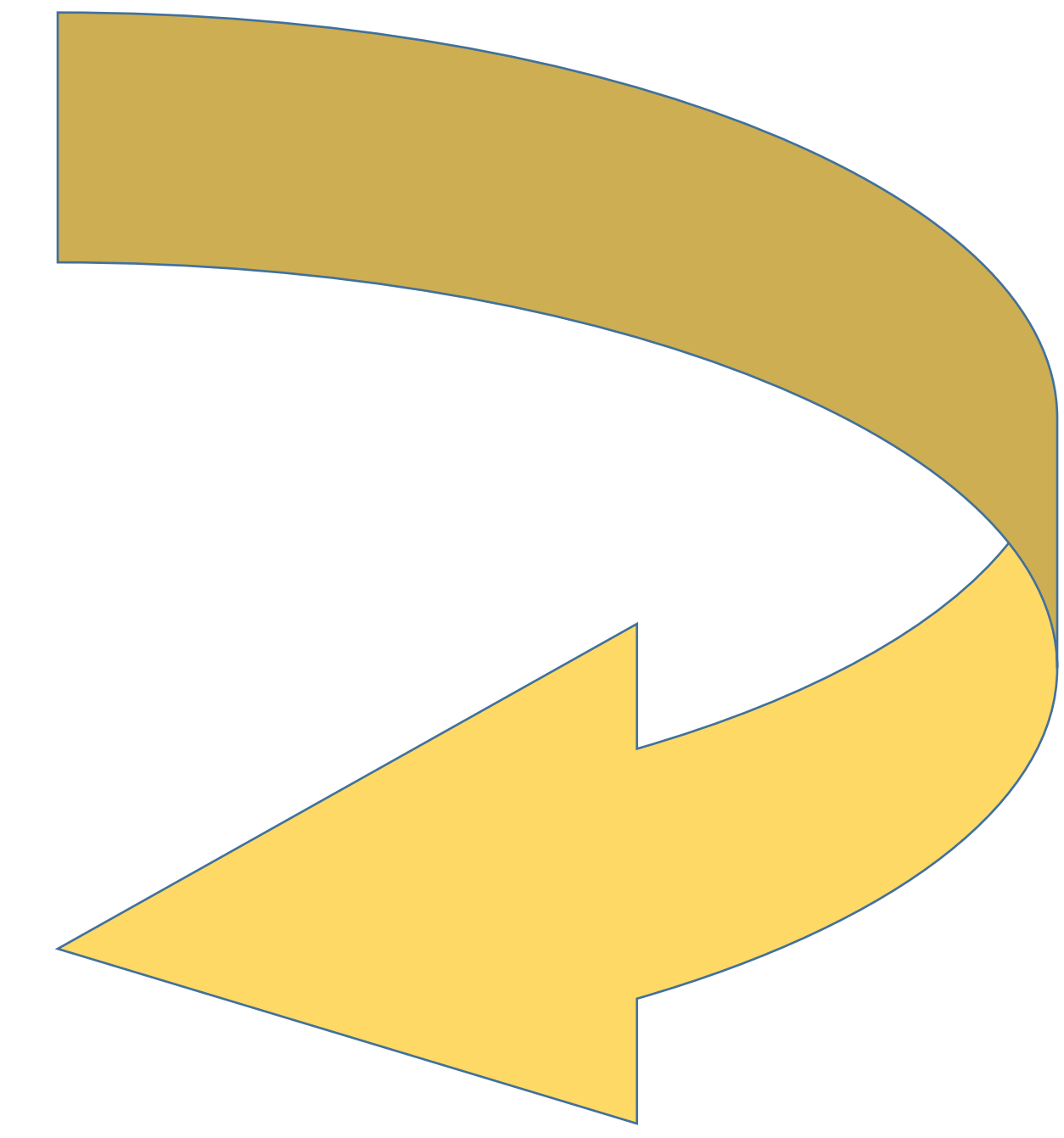


2. Febrero 2018. Estabilidad.

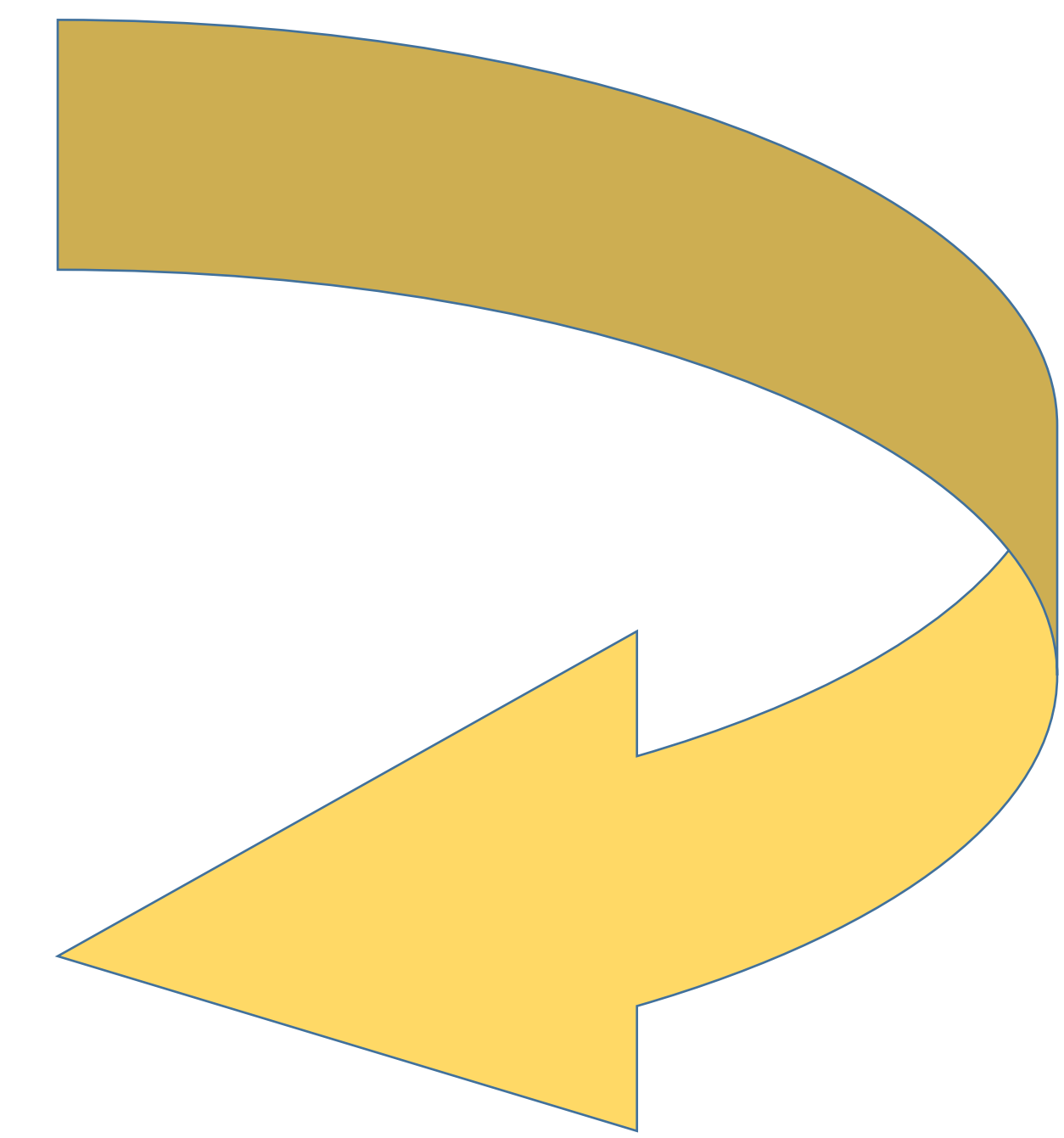


3. Septiembre 2018. Disminución de tamaño tras dos años del cese.

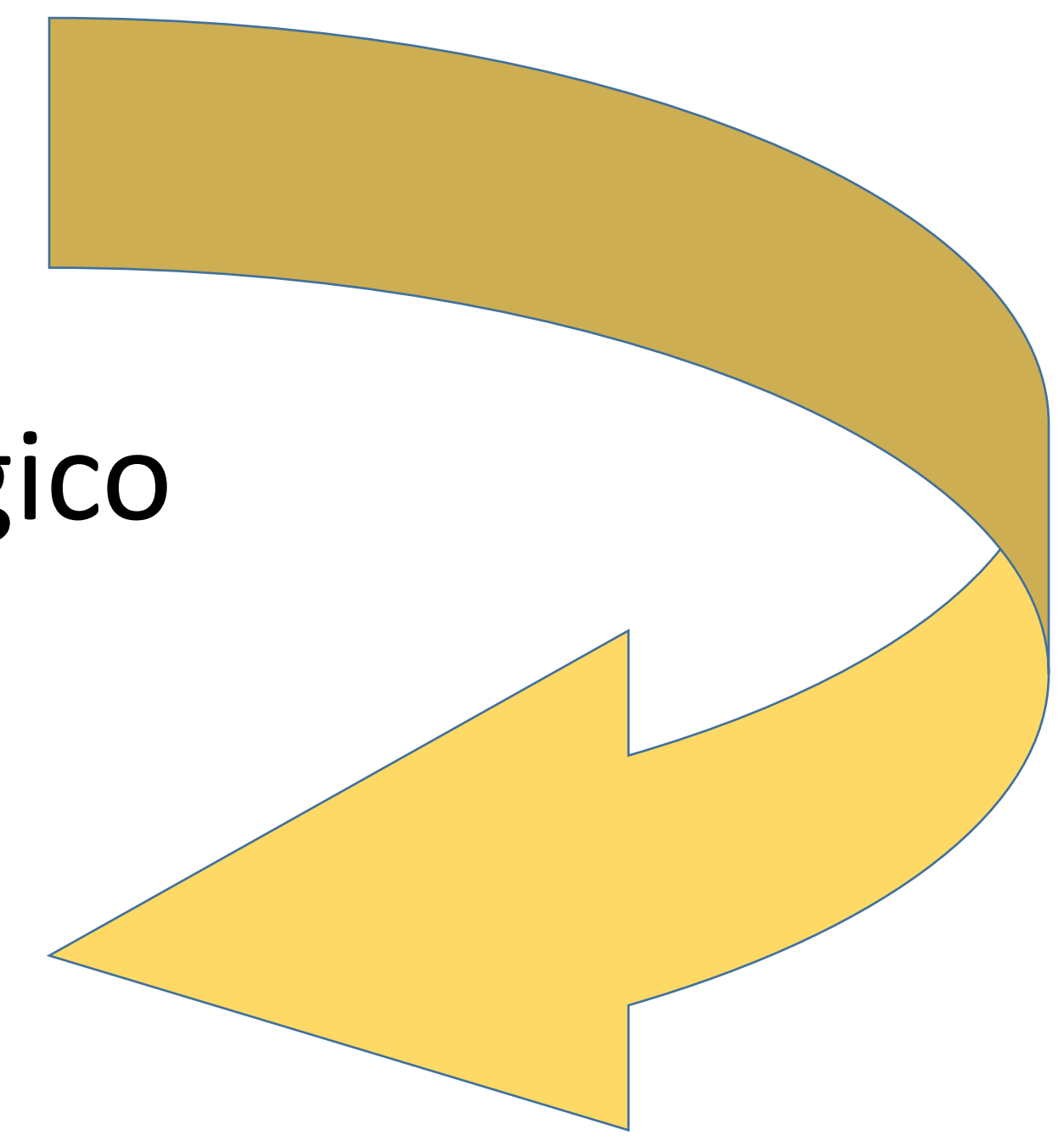
4. Agosto de 2020. Estabilidad de los hallazgos tras 4 años del cese



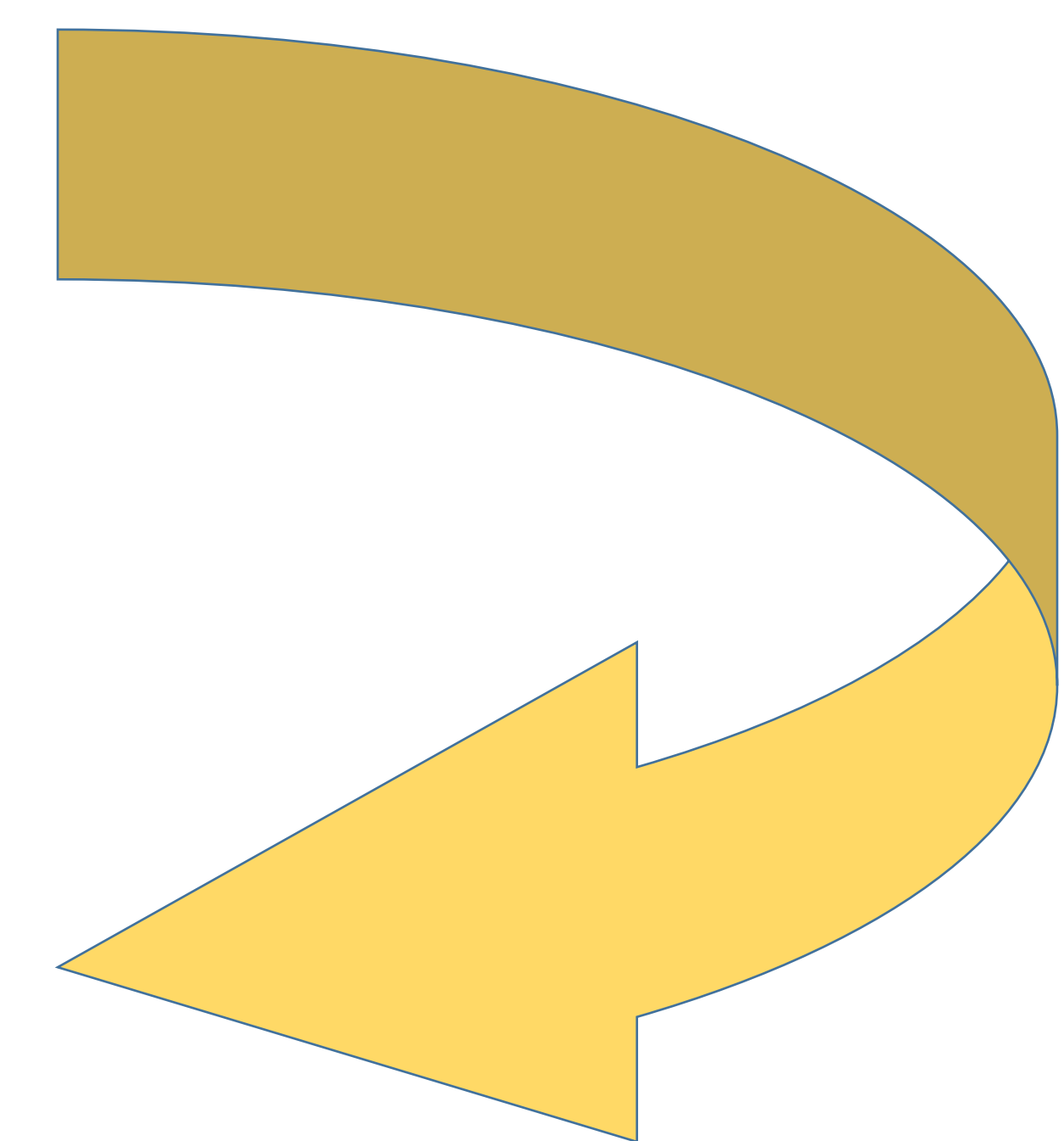
QT+RT



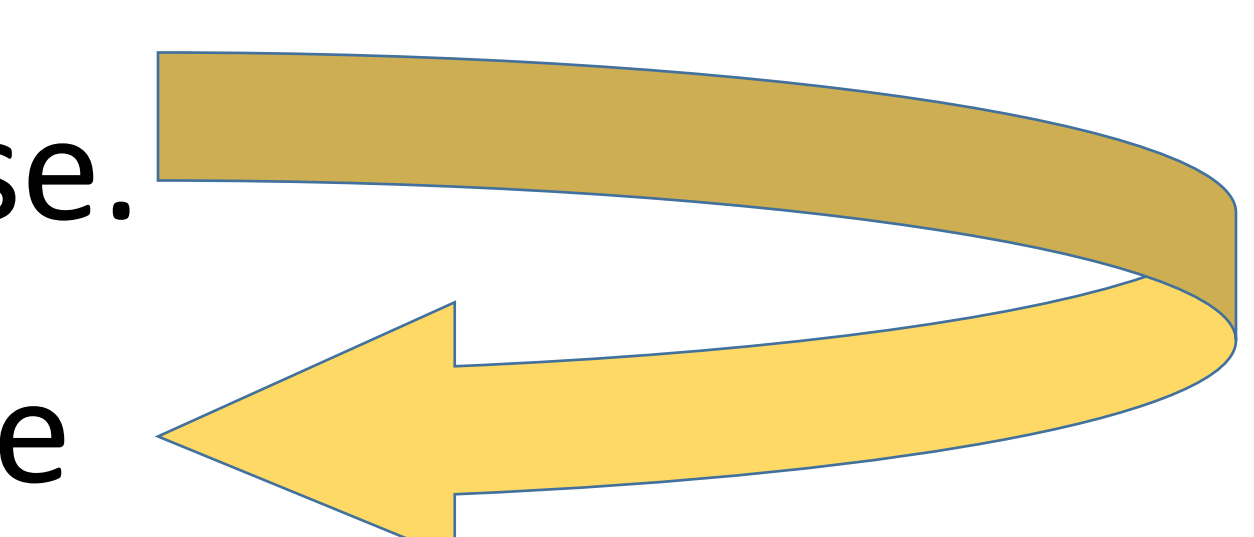
**IT: 4 ciclos
Nivolumab**



No tto



No tto

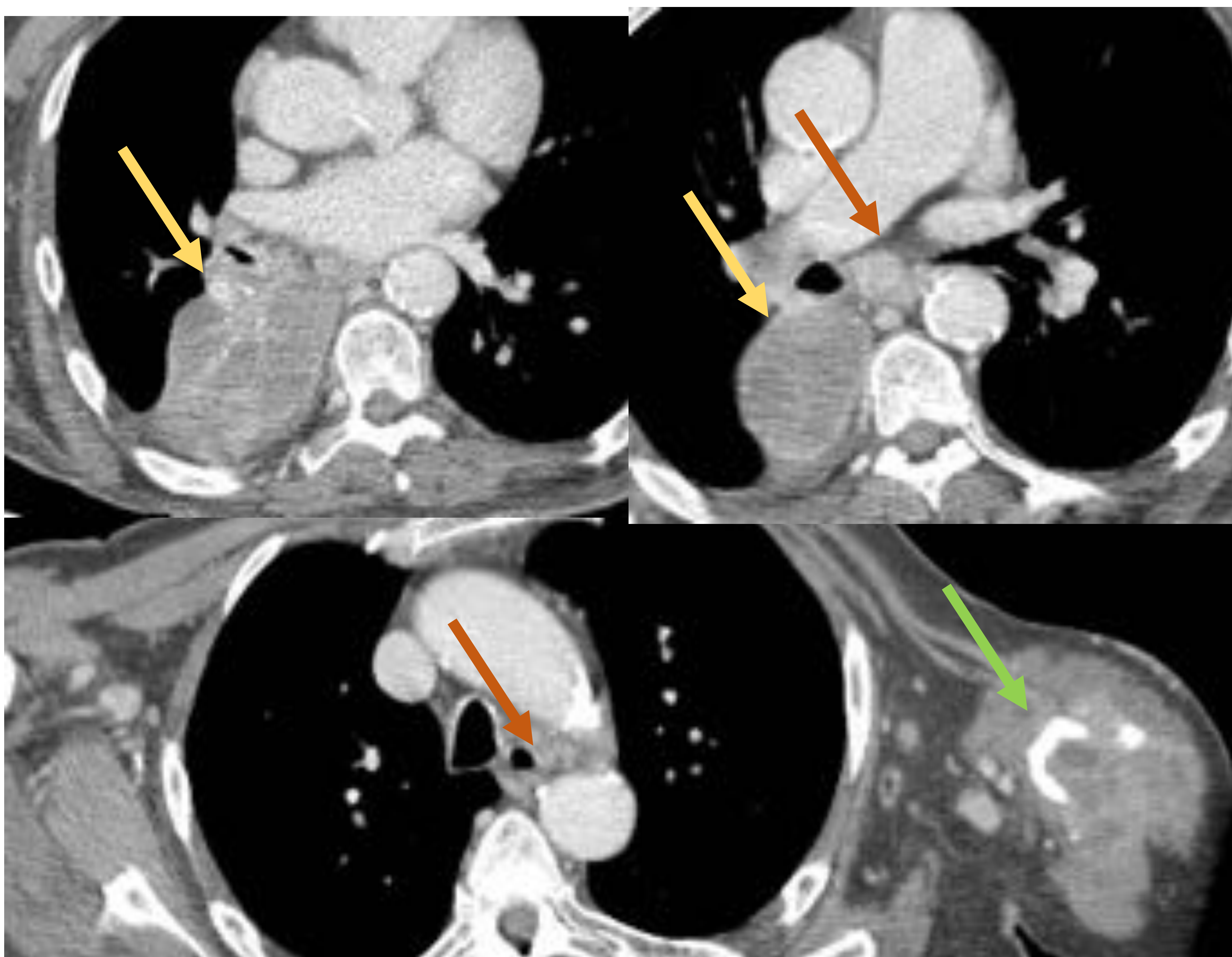


No tto

2.3 Respuesta disociada:

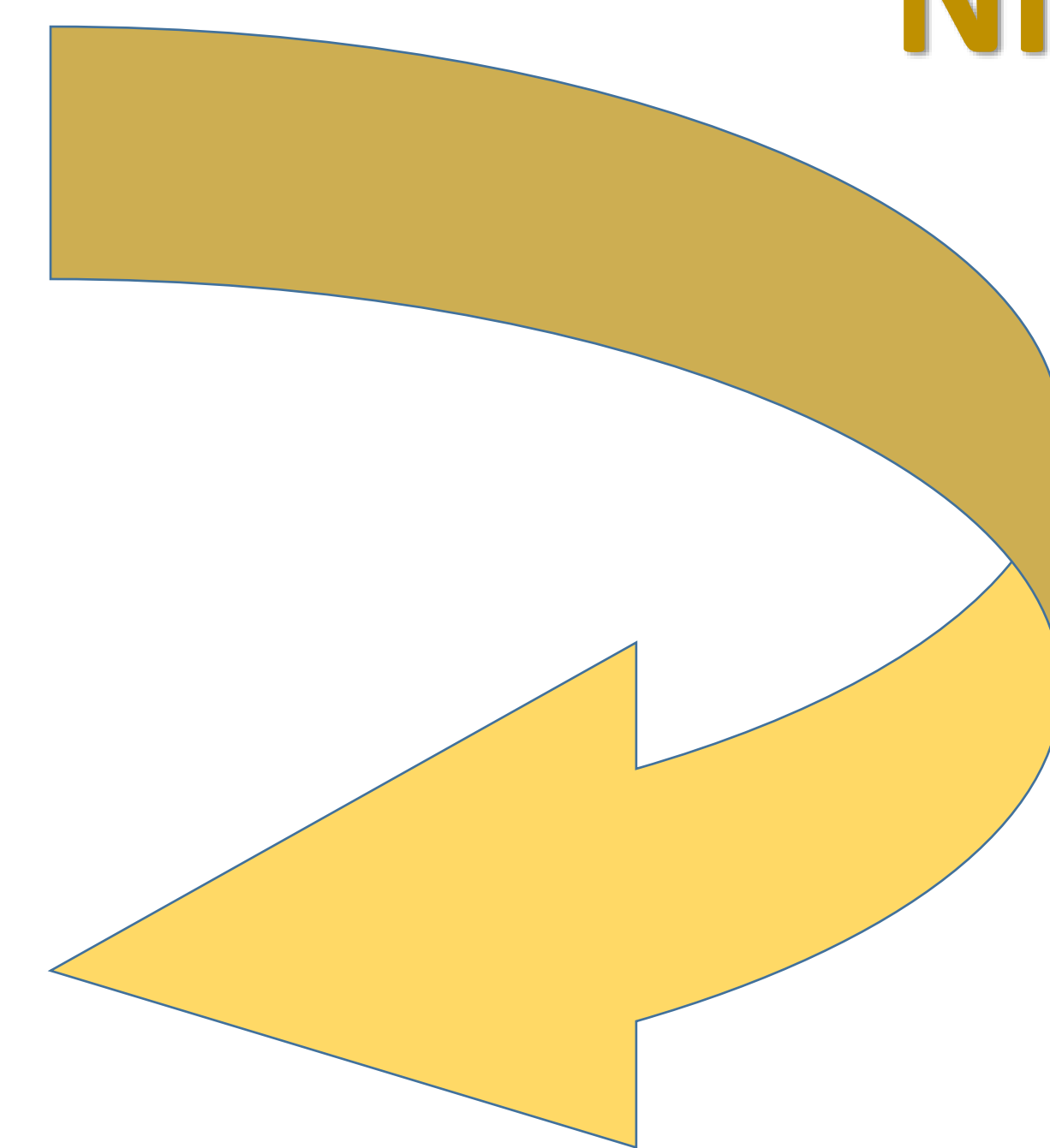
Respuestas al tratamiento diferentes en los diferentes órganos afectados.

Probablemente secundario a la heterogeneidad tumoral y a la diferente infiltración linfocitaria de las lesiones

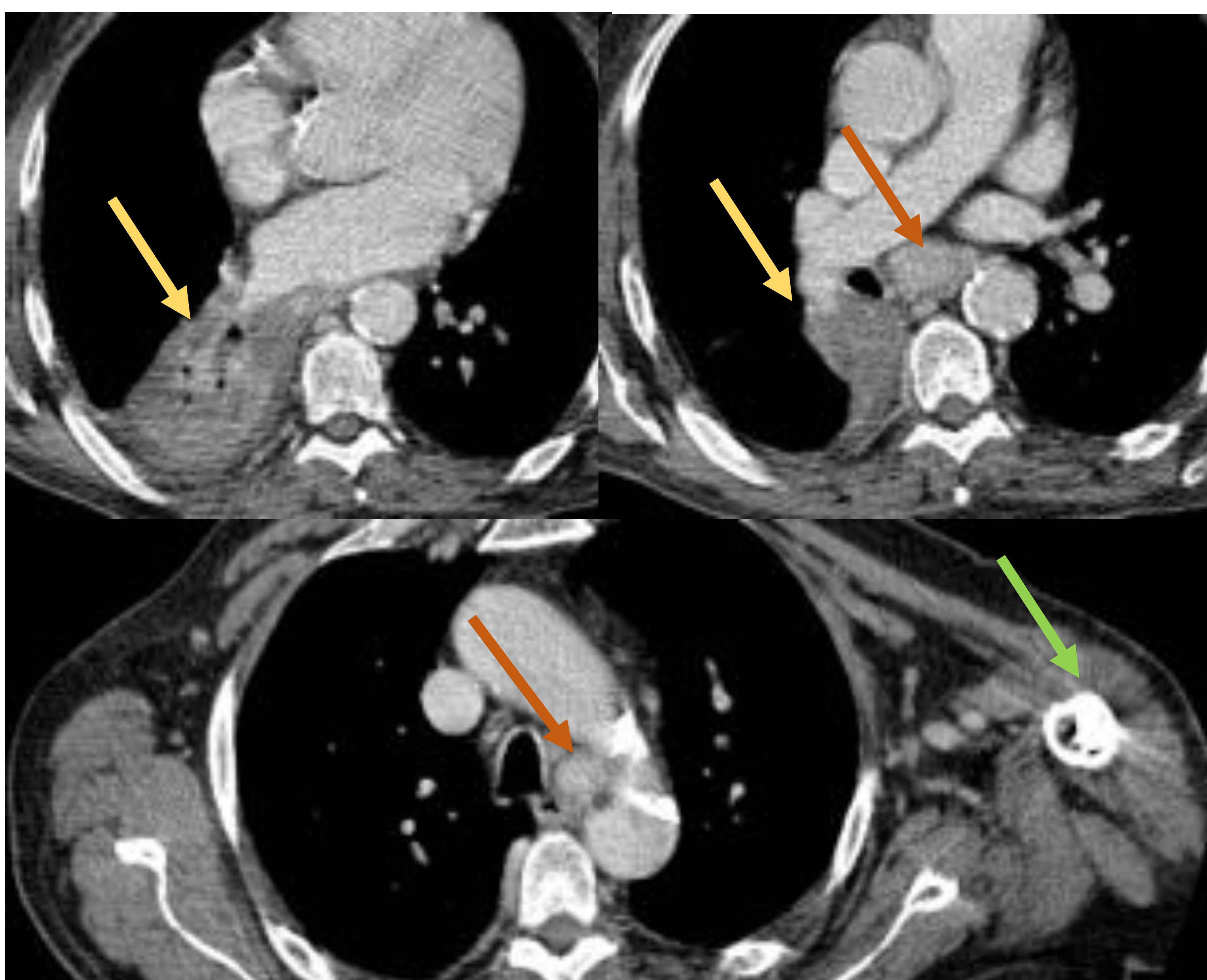


Masa pulmonar, adenopatías mediastínicas y metástasis humeral

Nivolumab



1. Feb 2017. Ca epidermoide



Disminución de la masa pulmonar y de la metástasis humeral.
Crecimiento de las adenopatías mediastínicas

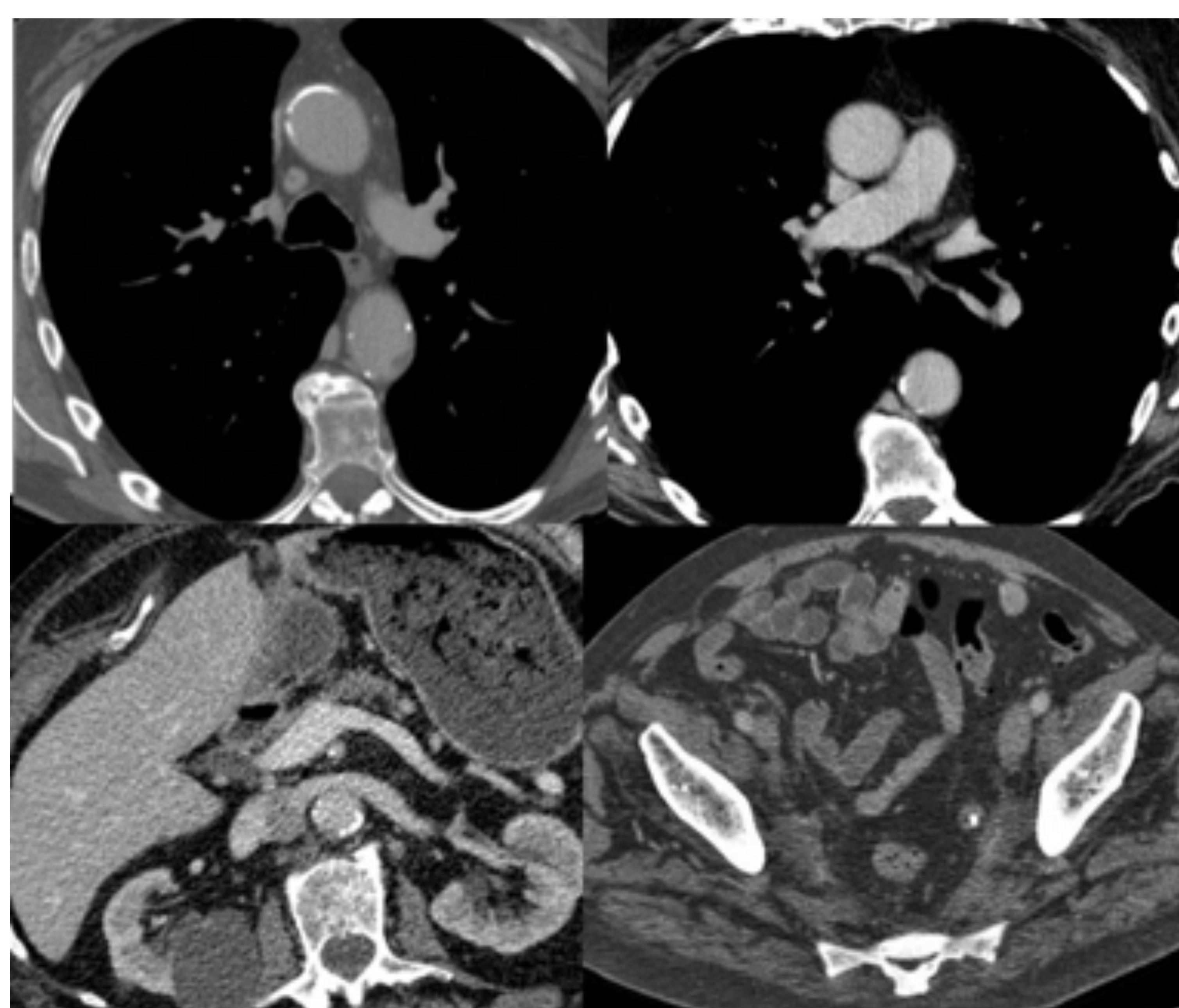
2. Marzo 2018

2.4 Hiperprogresión:

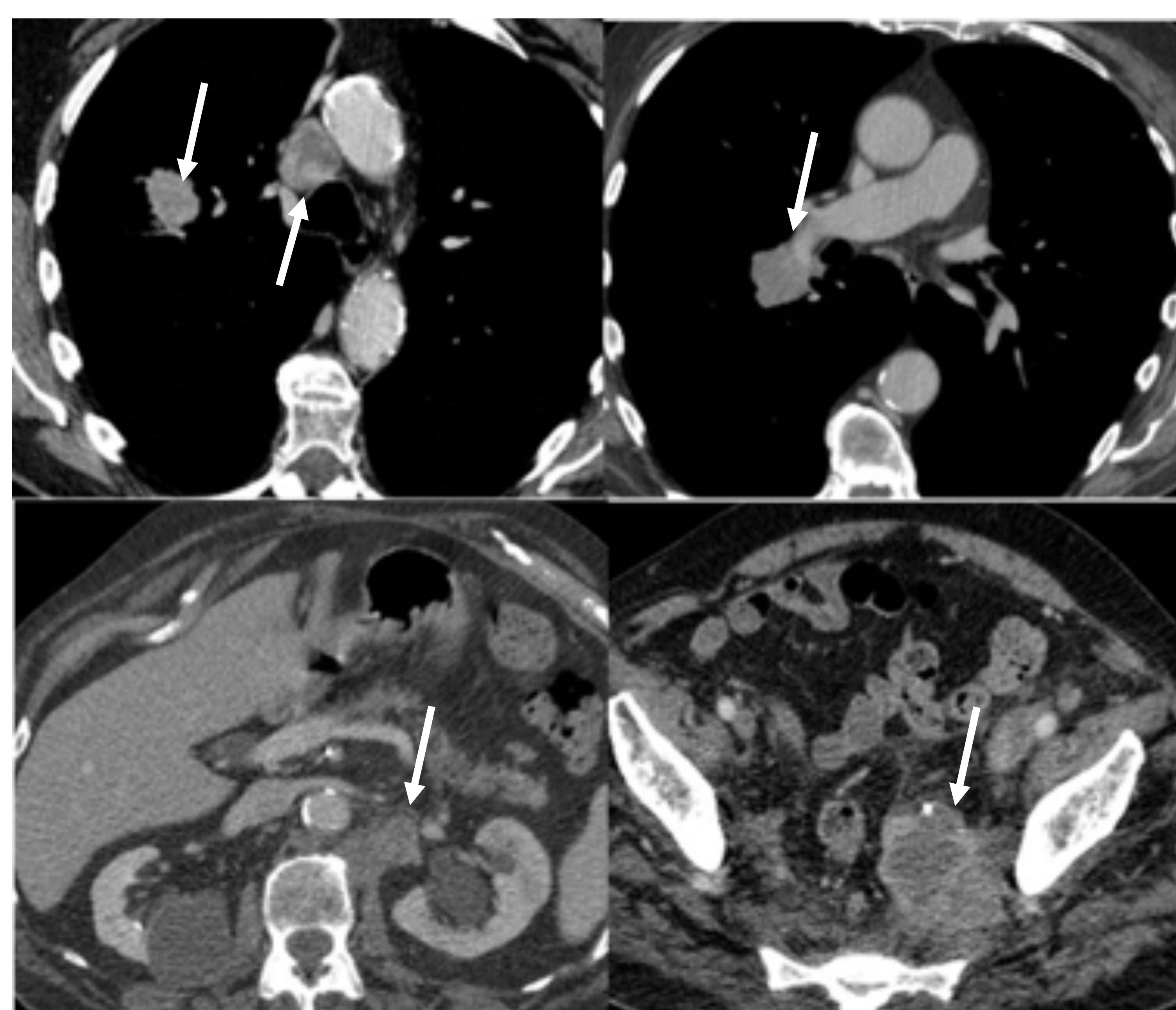
Crecimiento acelerado del tumor más rápido que el esperado con impacto en la supervivencia

- Se suele dar más frecuentemente en pacientes mayores de 65 años, en monoterapia y con mayor carga tumoral (aunque los predictores de HP aún no están completamente establecidos).
- Se han propuesto varias definiciones de hiperprogresión, la más extendida es la duplicación de la tasa de crecimiento tumoral (TGR) el primer mes tras el tratamiento.
- Descrita en hasta un 9-29% de los pacientes (mayor que con QT).
- En una minoría de casos patrones de respuesta de pseudoprogresión cumplirían criterios de hiperprogresión en el primer control, lo que indica que al menos algunos cánceres con crecimiento acelerado podrían finalmente responder.

Ejemplo de hiperprogresión:



Ca. Vejiga tratado con Carboplatino y Gemcitabina
Progresión con metástasis óseas



Junio 2017. Control tras tres ciclos.
Progresión de las metástasis adenopáticas y pulmonares con gran masa pélvica

Atezolizumab

Abril 2016

3. Criterios de respuesta al tratamiento (iRECIST):

Con los nuevos patrones de respuesta descritos en la inmunoterapia (sobre todo la pseudoprogresión), los criterios de respuesta tradicionales, tanto el RECIST 1.1 como el WHO resultaban insuficientes para la interpretación correcta de la respuesta al tratamiento, ya que se basan en la disminución de tamaño de las lesiones, pudiendo en algunos casos condicionar una interrupción precoz de un tratamiento útil. Se hizo necesaria la creación de nuevas categorías de respuesta que se han venido realizando desde 2009, derivados de los criterios WHO y RECIST (irRC, irRECIST e iRECIST), todos ellos introducían modificaciones para la identificación de la pseudoprogresión. El último, el iRECIST, creado en 2017, es el más utilizado hoy en día, por lo que es el que vamos a comentar.

Puntos importantes de los criterios iRECIST:

- ✓ La EP (enfermedad en progresión) debe de confirmarse con un nuevo control en 4-8 sem.
- ✓ La progresión no confirmada (iEPnoC) se puede dar múltiples veces mientras no haya una progresión confirmada en el siguiente control.
- ✓ El estado clínico del paciente es considerado, ya que un empeoramiento clínico probablemente corresponda a progresión verdadera.
- ✓ Para la definición de lesiones se sigue la guía RECIST 1.1.
- ✓ Nuevas lesiones:
 - RECIST 1.1: progresión
 - iRECIST: Definir nuevas lesiones diana (NLD) que no se suman a la SLD (suma de lesiones diana) de control basal si no como i-suma de diámetros que se valorarán en control de confirmación y sucesivos. Otras lesiones no diana (NL-ND)

Lesiones diana en RECIST 1.1 e iRECIST:

- ✓ Medición unidimensional de diámetro máximo.
- ✓ Lesiones medibles: >10 mm (adenopatías >15 mm)
- ✓ Máximo de 5 lesiones (2 por órgano)
- ✓ Carga tumoral: suma de las lesiones diana.

3.1 Comparación RECIST 1.1/ iRECIST:

- ✓ La diferencia entre ambos criterios es en la progresión de la enfermedad, con necesidad de confirmación en iRECIST, no necesaria en RECIST 1.1, en donde un crecimiento mayor al 20% de la suma de lesiones diana, aparición de nuevas lesiones o crecimiento de lesiones no diana confirmarían la progresión.
- ✓ En el iRECIST cualquier categoría tiene que ir precedida de la letra i (iRC, iRP...).

RECIST 1.1		iRECIST	
Respuesta completa (RC)	Desaparición lesiones diana y ausencia de nuevas	Respuesta completa (iRC)	Desaparición lesiones diana y ausencia de nuevas
Respuesta parcial (RP)	Disminución $\geq 30\%$ SLD	Respuesta parcial (iRP)	Disminución $\geq 30\%$ SLD
Enfermedad estable (EE)	No RP ni PE	Enfermedad estable (EE)	No RP ni PE
Progresión enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento $\geq 20\%$ (min 5mm) SLD ✓ Aparición de <u>nuevas lesiones</u> ✓ Aumento de lesiones no diana. 	Enfermedad en progresión no confirmada (iEPnC)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Aumento $\geq 20\%$ (min 5 mm) ✓ Aparición de nuevas lesiones ✓ Aumento de lesiones no diana. <p><u>(requiere confirmación en 4-8 sem)</u></p>
	<p><u>No requiere confirmación</u></p>	Progresión confirmada (iEPC)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Clara progresión o empeoramiento tras 1ª Prog. ✓ Aumento $\geq 20\%$ o $\geq 5\text{mm}$ en SLD ✓ Aparición/aumento de lesiones (diana o no diana).

Tabla 1: Comparación de RECIST 1.1 con iRECIST. RC (respuesta completa), RP (respuesta parcial), EE (enfermedad estable), EP (enfermedad en progresión), EPnC (enfermedad en progresión no confirmada), SLD (suma de lesiones diana)

3.1 Comparación RECIST 1.1/ iRECIST:

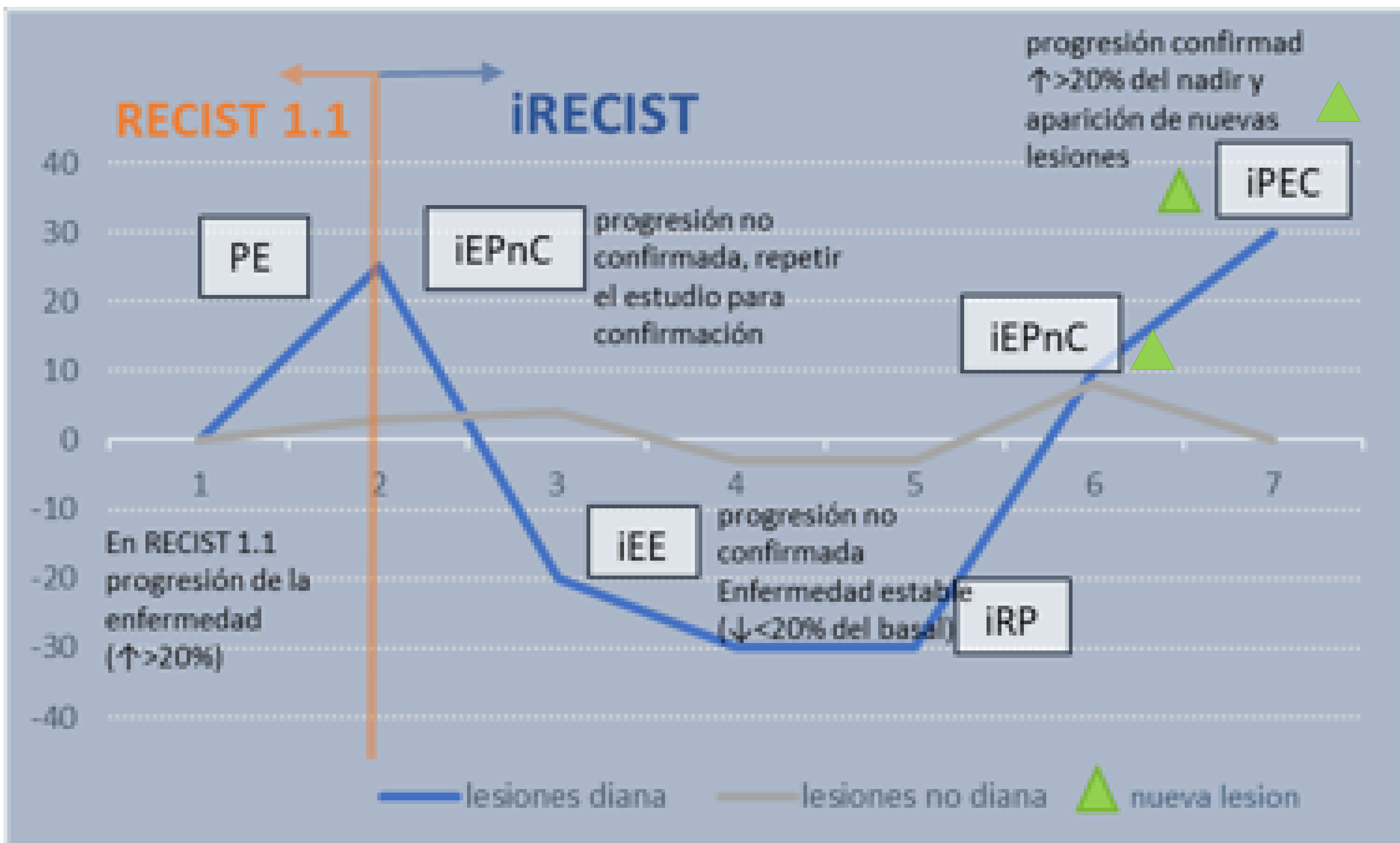


Tabla 2: ejemplo de RECIST 1.1 vs iRECIST: tras el primer crecimiento en RECIST 1.1 se considera progresión de la enfermedad (EP), con interrupción del tratamiento y del seguimiento, sin embargo en iRECIST se consideraría progresión de la enfermedad no confirmada (iEPnC), con necesidad de confirmación en el siguiente control en 4-8 semanas, en éste hay una disminución del 20% con respecto al basal por lo que se considera enfermedad estable (iEE) y no se confirma la progresión. En un siguiente control hay mayor disminución (30% del basal) con respuesta parcial (iRP), posteriormente vuelve a crecer y aparece una lesión nueva, sería otra vez progresión no confirmada (EPnC) que se confirma en el último control, con incremento del tamaño y otra nueva lesión, siendo esta vez enfermedad en progresión (iEP).

3.2. iRECIST: Ejemplo

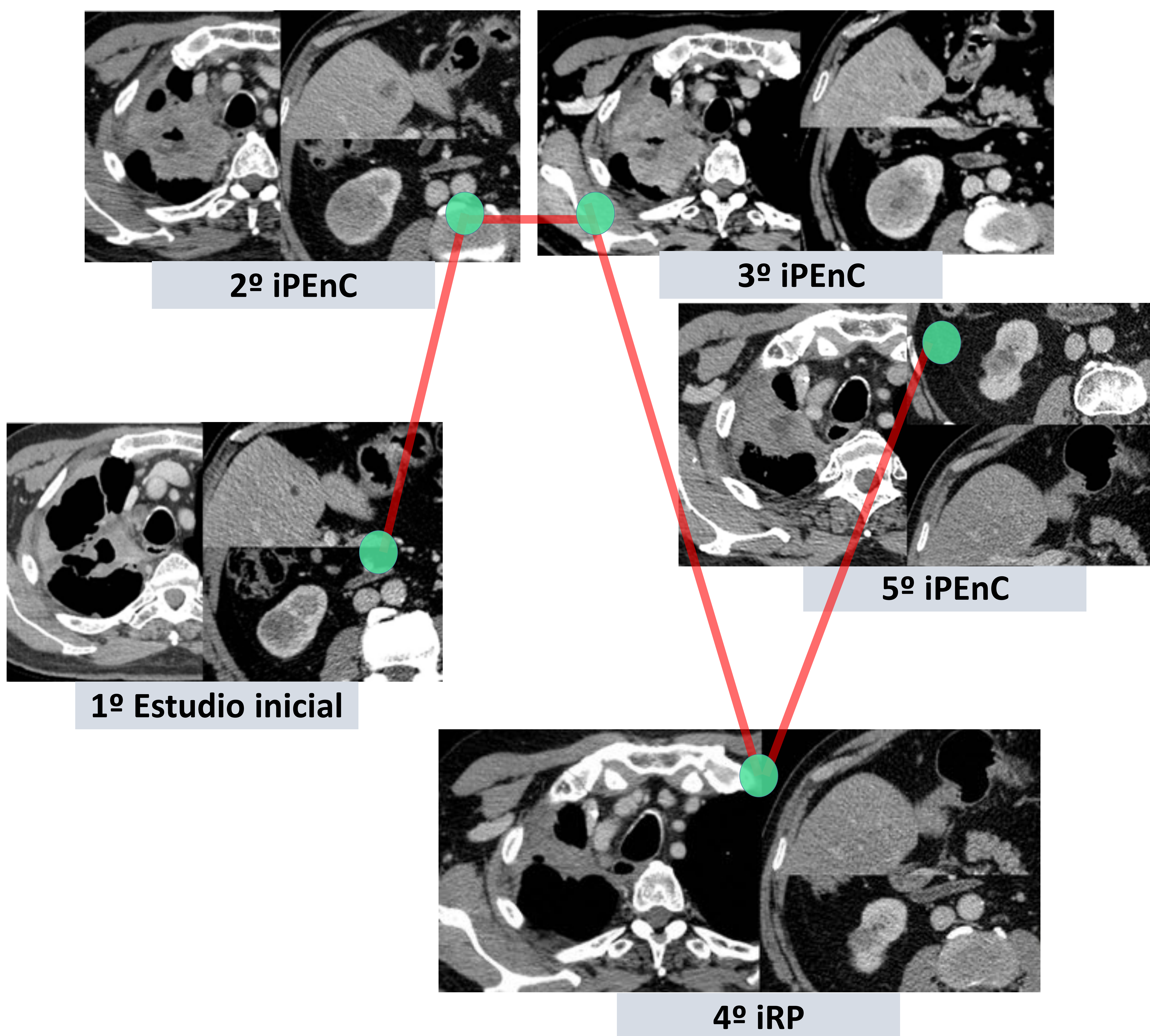


Fig 3: Esquema con la progresión según iRECIST del paciente de la figura 1 (diapositiva 7):

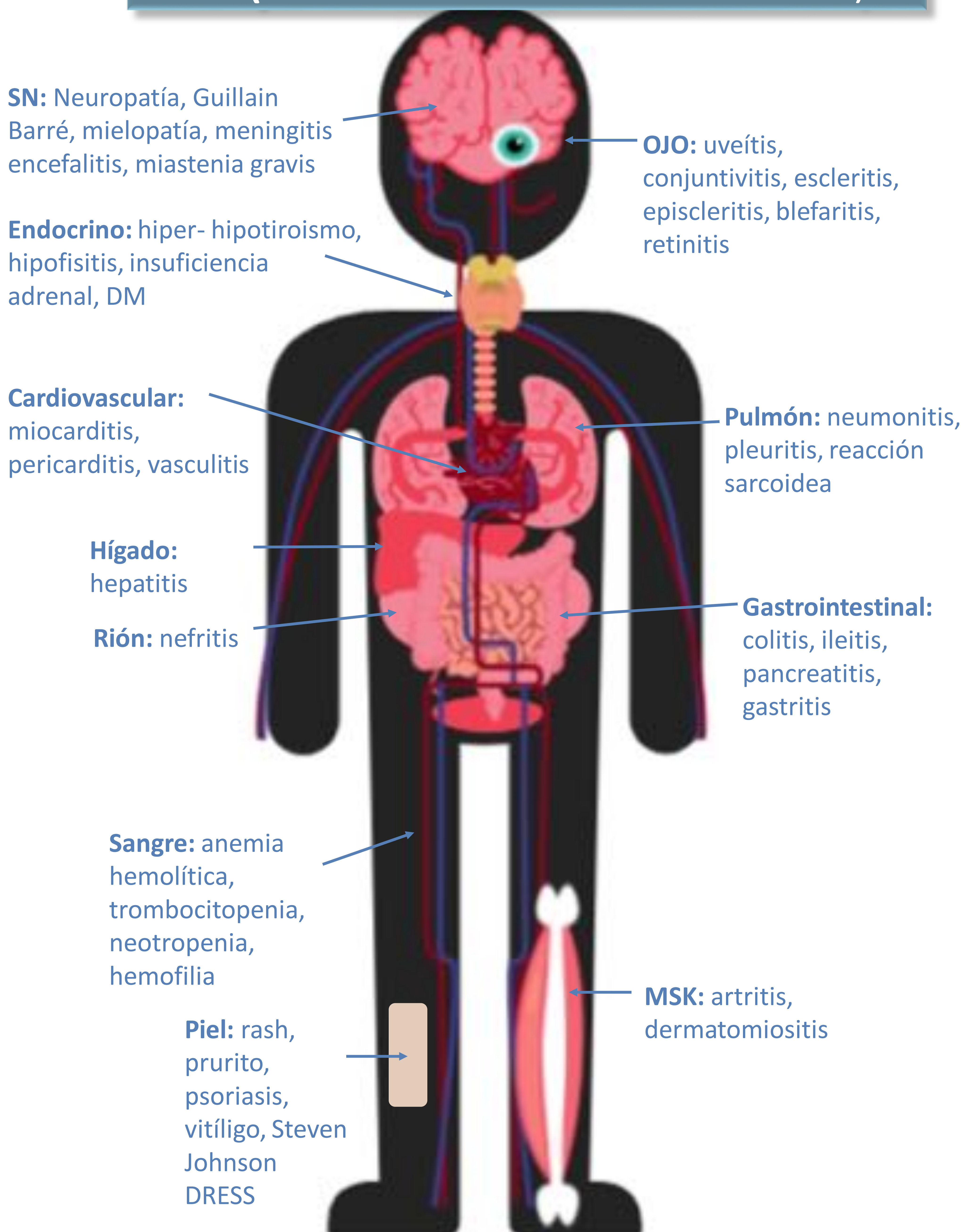
1. Estudio inicial (epidermoide con metástasis renal y hepática)
2. Crecimiento de la masa pulmonar, de la metástasis renal y aparición de metástasis hepática: iEPnC (progresión no confirmada), necesidad de control.
3. Control a las 6 semanas. Estabilidad de los hallazgos con respecto al anterior, sigue siendo iEPnC.
4. Marcada disminución de la masa y las metástasis (iRP), no se confirma progresión: iRP (Respuesta parcial).
5. Vuelve a crecer la masa pulmonar: iEPnC, se requiere nuevo control para confirmación.

4. Efectos secundarios de la inmunoterapia:

La “inhibición de la inhibición” estimula el sistema inmune, lo que se traduce en:

- **Aumento de los fenómenos autoinmunes.**
- **Estado proinflamatorio.**
- Estos fenómenos son menos frecuentes en antiPD1/PD-L1 que en anti CTLA-4 y son más frecuentes en combinación.
- Suelen ocurrir en los 3 primeros meses del inicio (hasta 12 meses) y se suelen resolver en unos 2,3 meses.
- Pueden representar una buena señal de respuesta al tratamiento.

IRAEs (Immune Related Adverse Events)



Afecta a múltiples órganos y sistemas y pueden llegar a ser muy graves

Tratamiento: retirada del fármaco +/- corticoides +/- inmunosupresores +/- UCI

Factores que favorecen el desarrollo de eventos adversos:

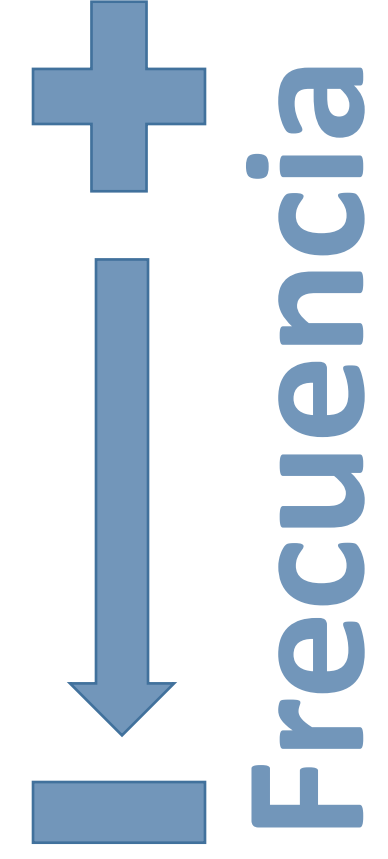
- Antecedentes de autoinmunidad e infecciones crónicas
- Sexo masculino
- Insuficiencia renal (grado 3-4)
- Terapias combinadas (PD1 + CTLA4)

Factores que protegen:

- Uso de corticoides pretratamiento
- Sexo femenino

Hablaremos de los efectos adversos que se pueden valorar mediante pruebas de imagen

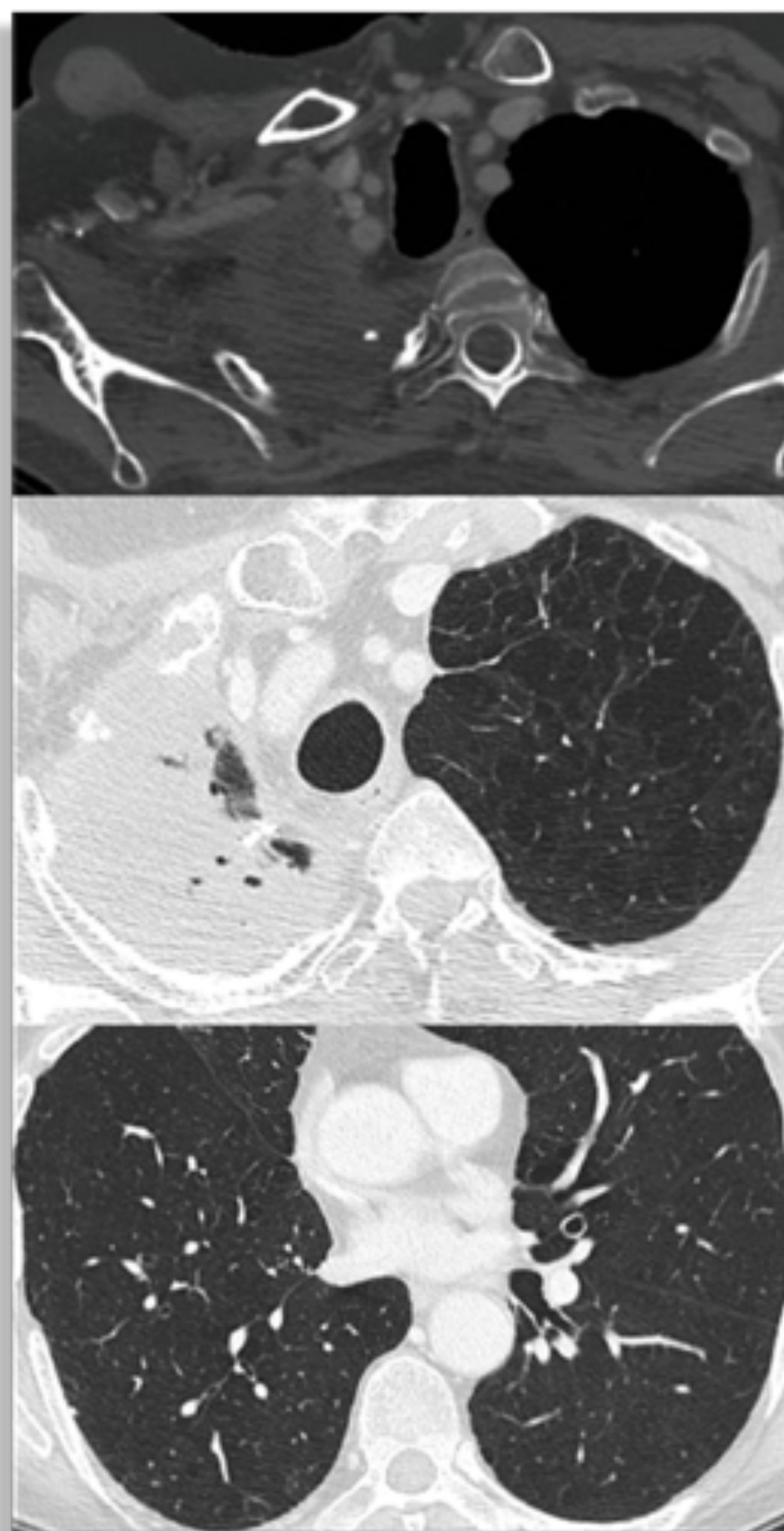
4.1 Pulmón: neumonitis y reacción sarcoidea

- Prevalencia de $\approx 5\%$ en CPNCP ($\approx 3\%$ en resto de tumores).
 - Más frecuente que con QT convencional ($>$ anti- PD-1 y terapias combiandas).
 - Media de aparición ≈ 3 meses
 - Puede llegar a ser muy grave.
 - Si aparece condiciona disminución en la supervivencia en el CPNCP.
- Diferentes patrones de imagen de “neumonitis”:
 - *Neumonía Organizada*
 - *NINE*
 - *Neumonitis por hipersensibilidad.*
 - *NIA/SDRA.*
- 
Gravedad: NIA>NO>NINE>NH
- Reacción sarcoidea
 - Poco frecuente en el CPNCP ($>$ en melanoma con anti-CTLA4).
 - Adenopatías hiliares y mediastínicas bilaterales y simétricas de nueva aparición +/- alteraciones en el parénquima sin infección y con evidencia de respuesta en otros niveles. (\uparrow ECA)



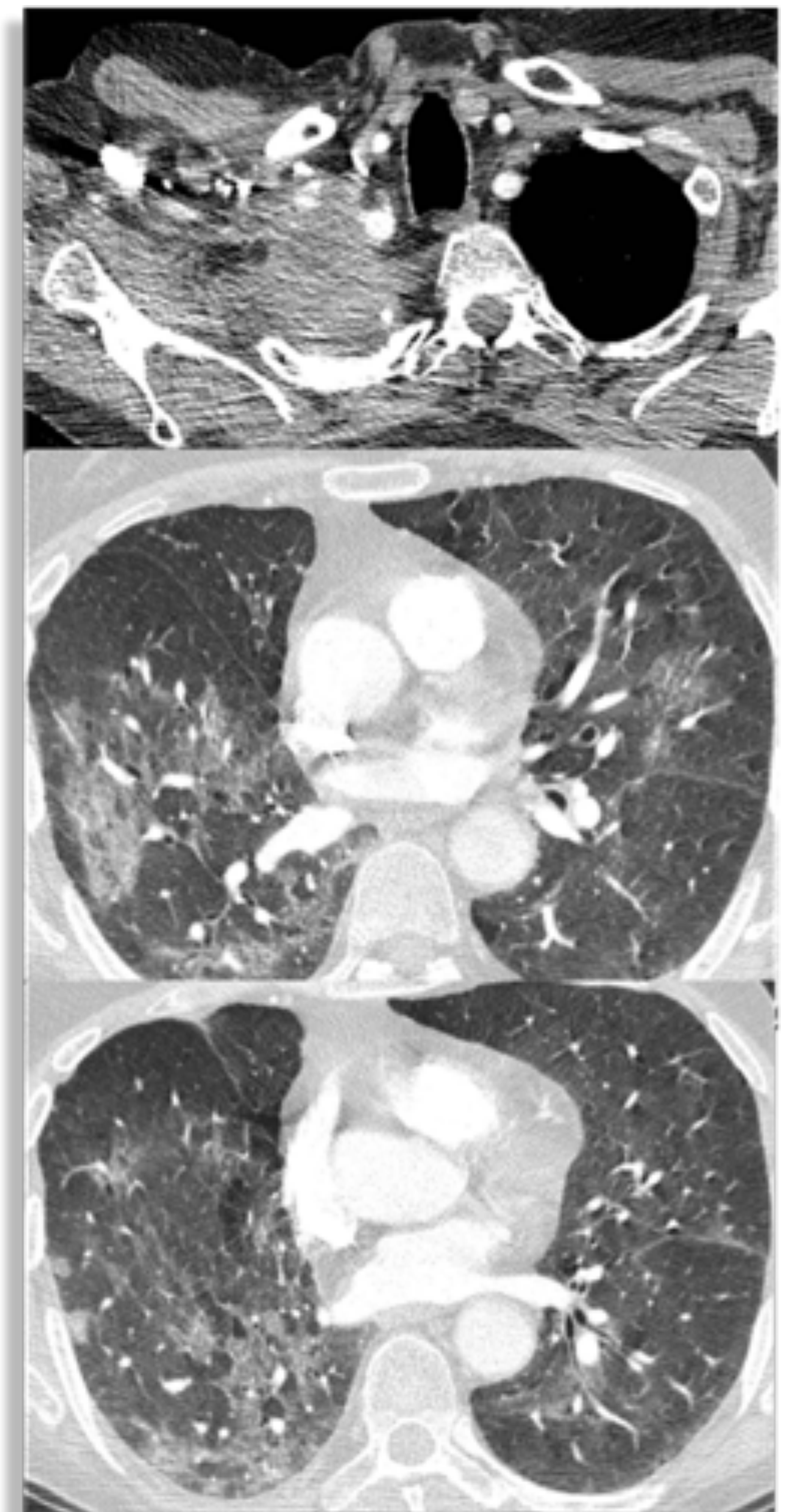
Inicial

Ca epidermoide
Cx + QT ady (platinos)



29 meses

Recidiva en ápex
RT+Pembrolizumab

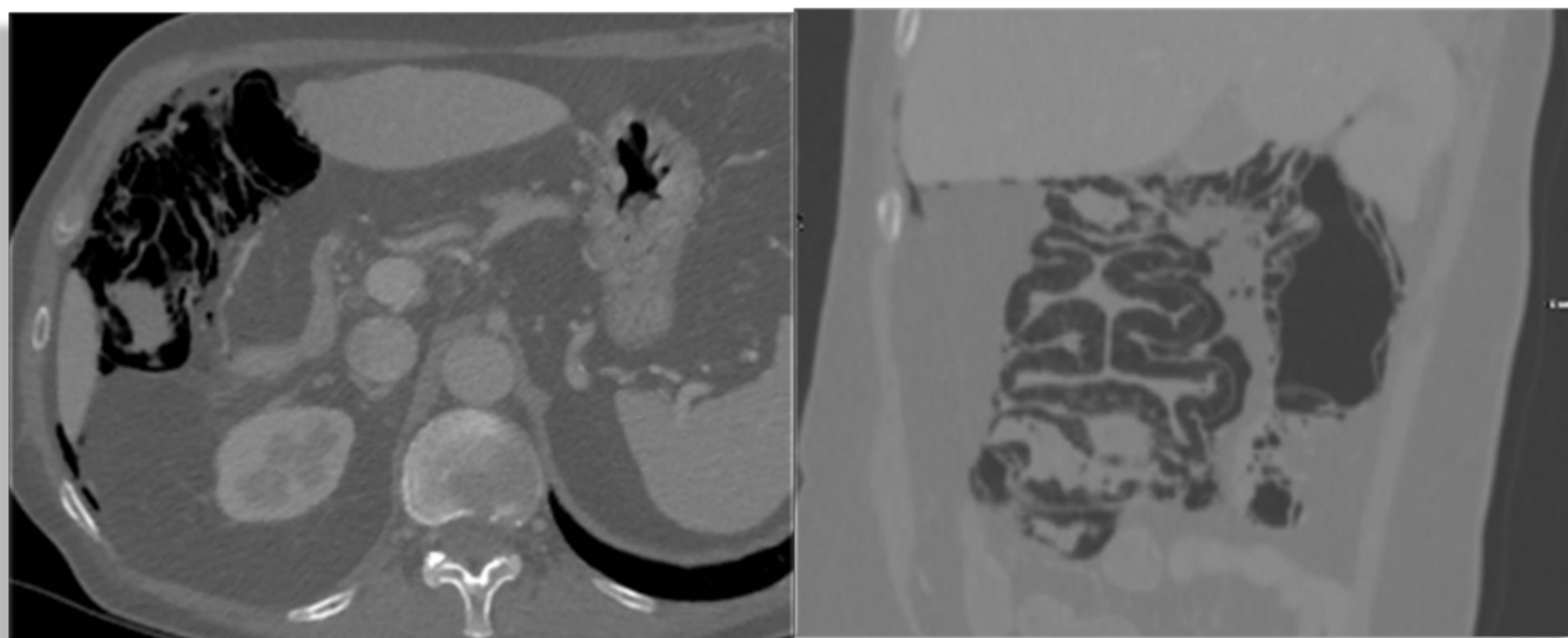


30 meses

Acude a urgencias
por disnea:
Neumonitis

4.2 Sistema gastrointestinal:

- Colitis:
 - Complicación severa más frecuente. (>CTLA4)(4-6 sem)
 - Alta mortalidad si se mantiene el tratamiento y se retrasan los esteroides (importante sugerir la posibilidad autoinmunidad en el diagnóstico diferencial)
 - Engrosamiento mural difuso, realce mucoso, edema submucoso y estriación de la grasa .
 - Alta incidencia de perforación en anti PD1 e Ipilimumab.
- Enteritis.
- Pancreatitis AI.
- Hepatitis AI.



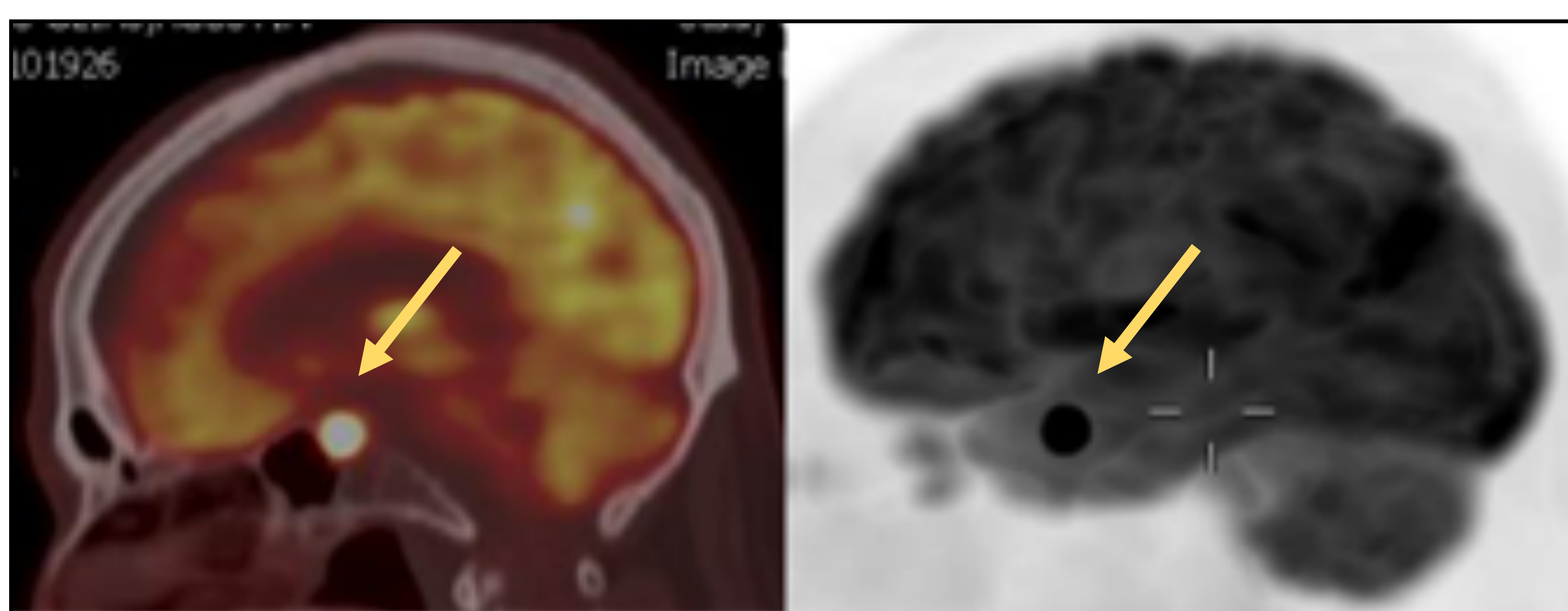
Paciente en tratamiento con Pembrolizumab con antecedente reciente de colitis autoinmune, en la TC de control se aprecia importante pneumatosis intestinal.



Pancreatitis de la cola pancreática en un paciente en tratamiento con Nivolumab.

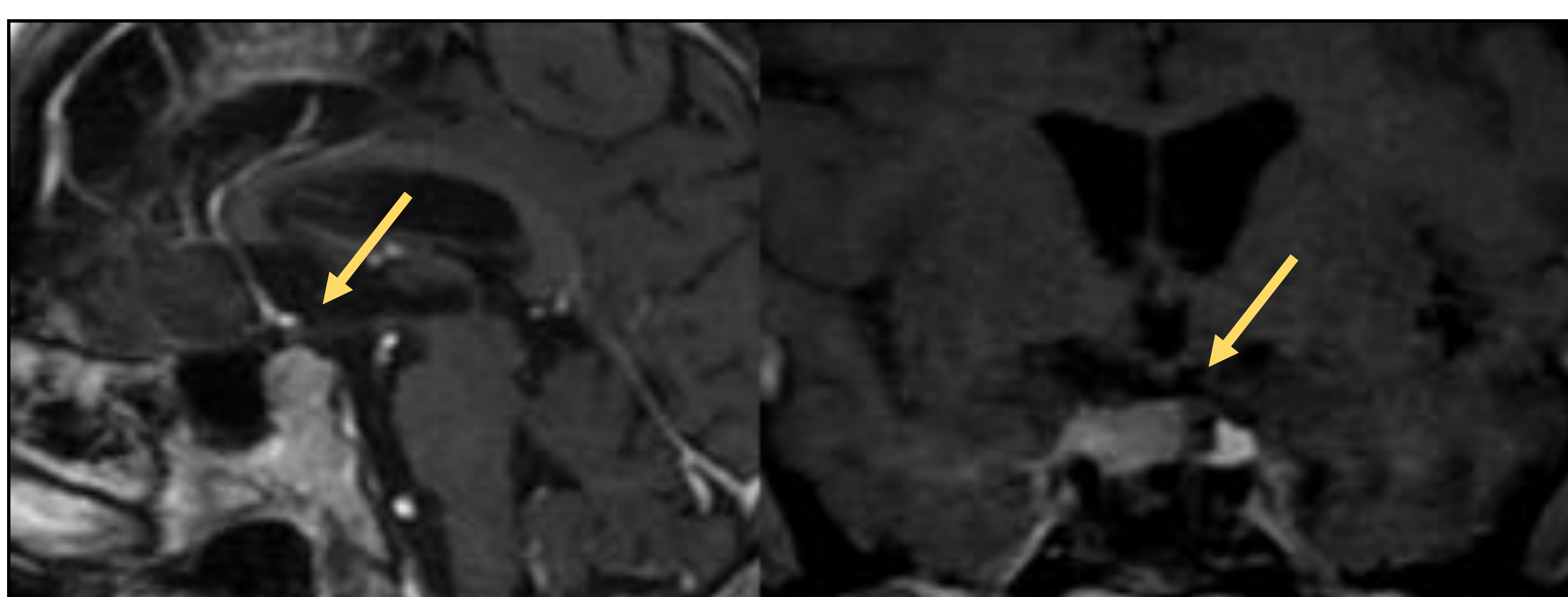
4.3 Sistema endocrino:

- La afectación del sistema endocrino se suele dar tras 6-12 semanas de tratamiento.
- Screening de rutina de niveles hormonales (TSH, T4, ACTH y cortisol)
 - Hipofisitis:
 - > en pacientes tratados con anti CTLA-4 que con anti PD1.
 - Aumento de tamaño de la hipófisis y del tallo con realce
 - Tiroiditis:
 - >PD1.
 - Hipotiroidismo (Ac antitiroideos)>hipertiroidismo.
 - Aumento de la glándula tiroidea en eco y TC y ↑ del VSG en PET TC
 - Insuficiencia adrenal y DM1 (menos frecuentes).



Paciente con melanoma de cuero cabelludo tratado con IT. Captación de la hipófisis en PET TC.

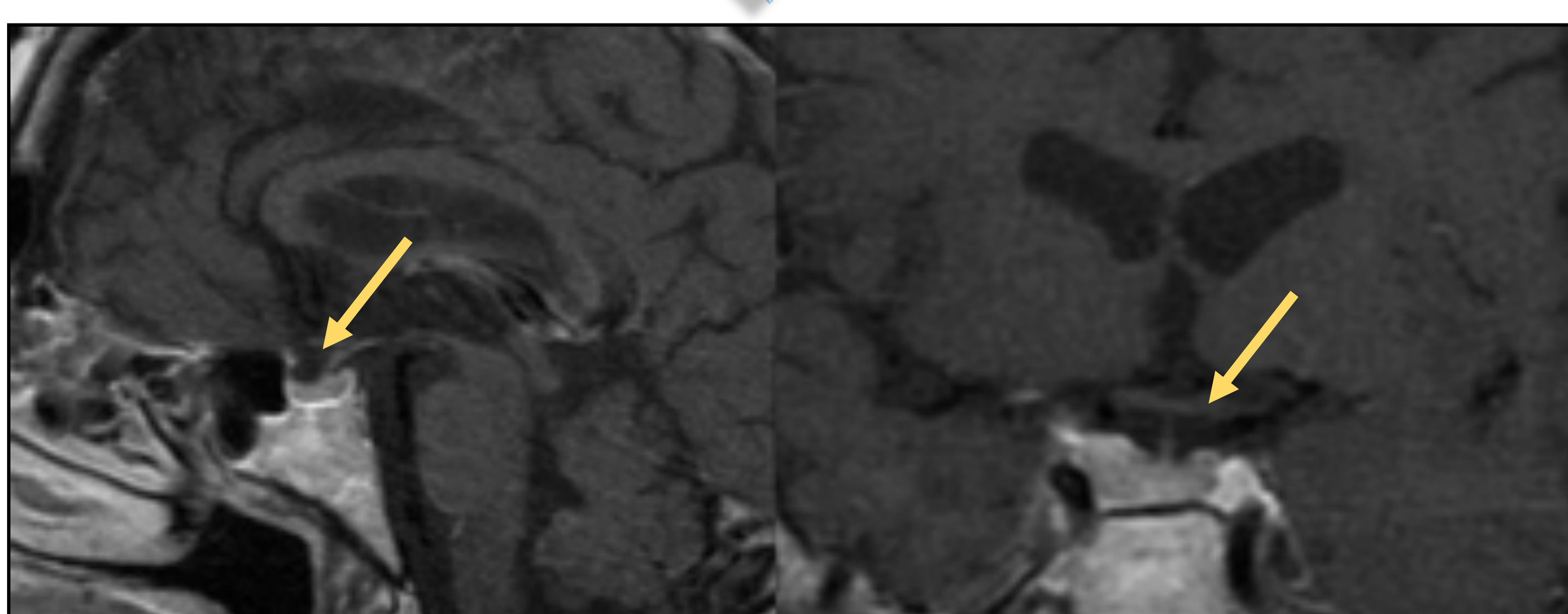
Mayo 2016



En RM masa selar con invasión supraselar y del seno cavernoso. DD de hipofisitis AI vs. metástasis

Mayo 2016

Suspensión de la inmunoterapia y tratamiento con corticoides



En el control tras tratamiento ha desaparecido la masa, lo que sugiere que se trataba de hipofisitis AI

Julio 2016

5. Conclusiones:

- La inmunoterapia es un tratamiento antitumoral emergente y eficaz en varios tipos de cáncer
- Debemos de conocer su mecanismo de acción, sus diferentes patrones de respuesta y toxicidad para evitar errores diagnósticos.