

Biomarkery imunoterapie a místo protinádorové imunoterapie v pneumoonkologii



L. Petruželka
Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN

31.1.2020
10.50 – 11.00

Cesta k ukončení stagnace léčby solidních nádorů

kontinuální inovace léčebného armamentaria



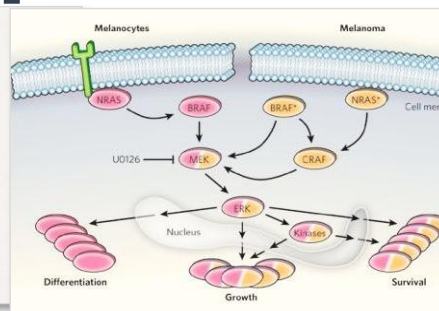
Chirurgie



Radioterapie

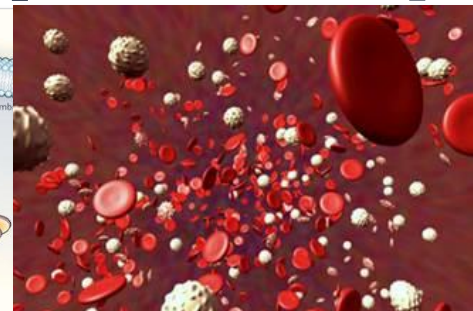


Chemoterapie



Systémová léčba

Cílená (terčová) léčba



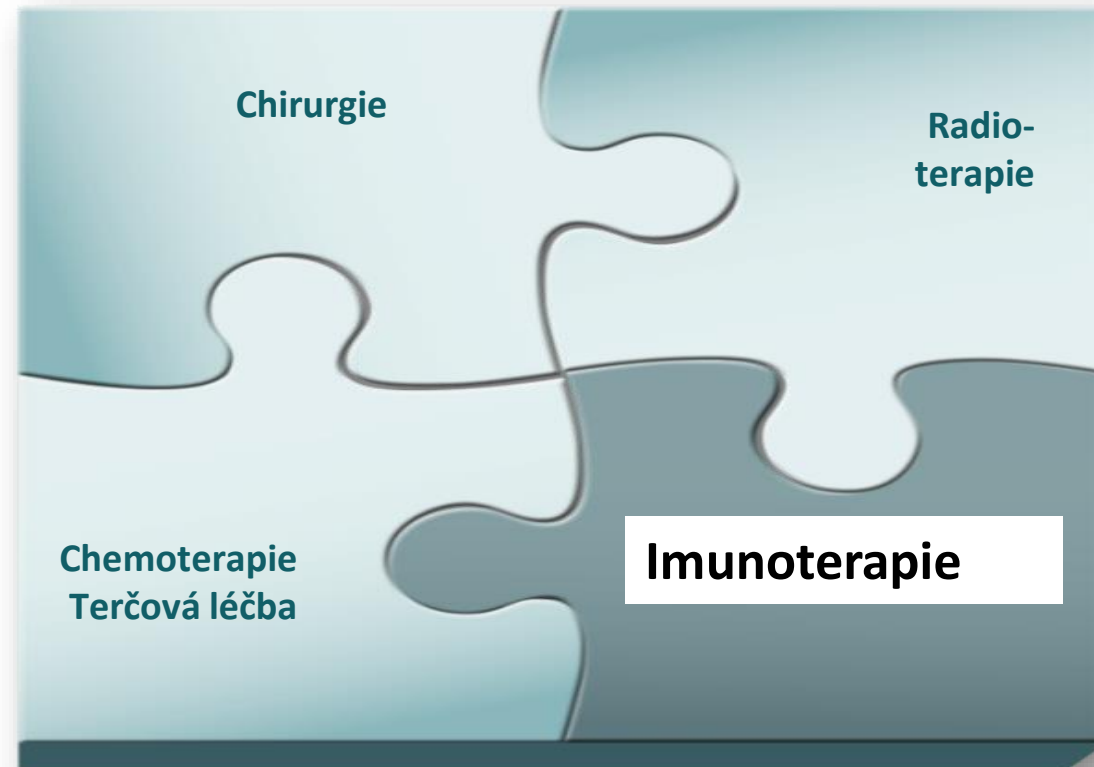
Imunoterapie
(check point inhibitory)

Personalizovaná
onkologie

Precizní onkologie

Imunoterapie je v současnosti standardní léčebnou modalitou NSCLC

Otazníky: Proč, jak a pro koho?



Imunoterapie NSCLC: pro koho ?

Při stávající klinické evidenci by měla být systémová léčba imunoterapií nabídnuta všem nemocným v klinickém stadiu IV a ve výkonnostním stavu (PS) 0–1

Imunoterapie NSCLC: pro koho ?

Základní parametry pro volbu imunoterapie

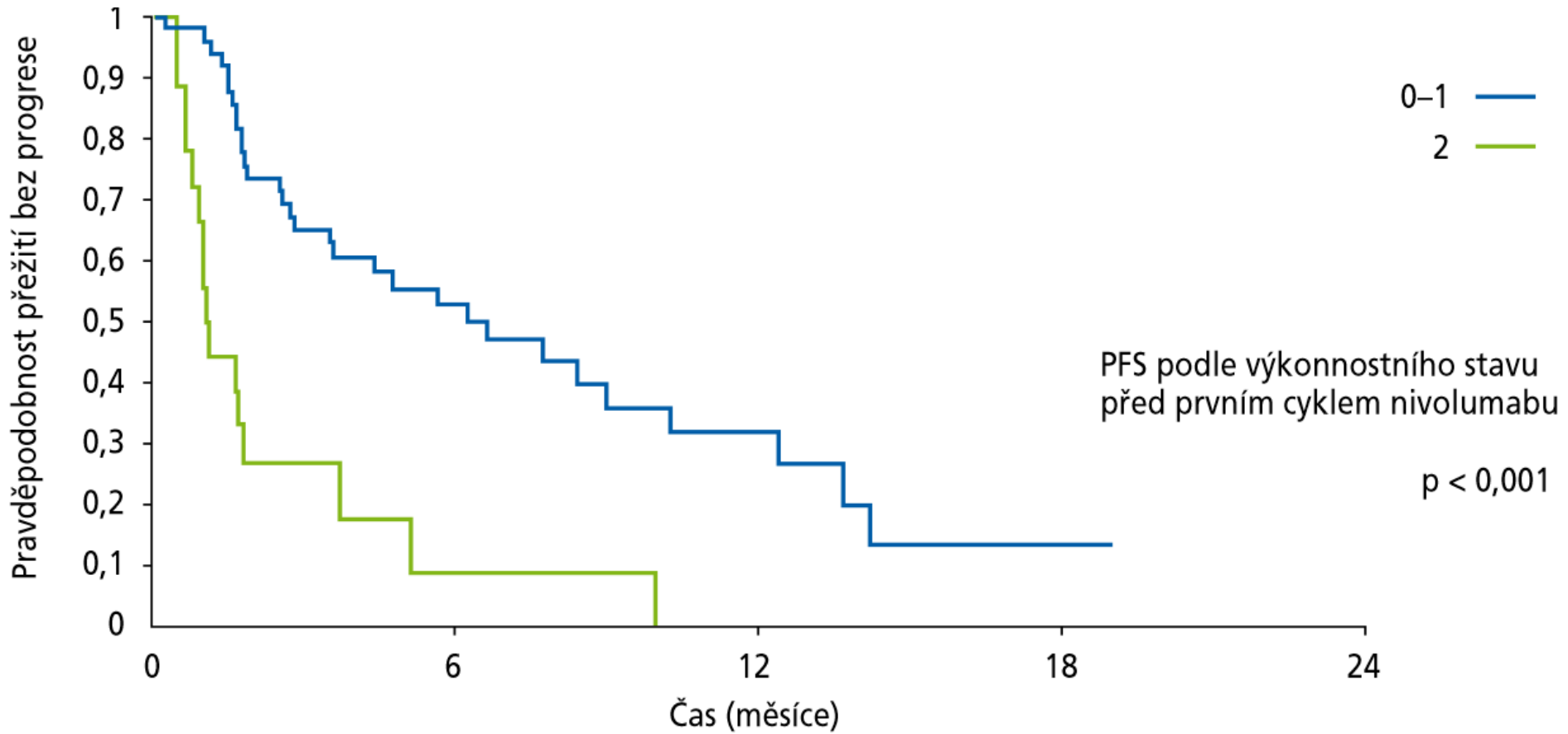
~~Histologický typ~~

Výkonnostní stav

PD-L1 status

Nepřítomnost řídicích mutací

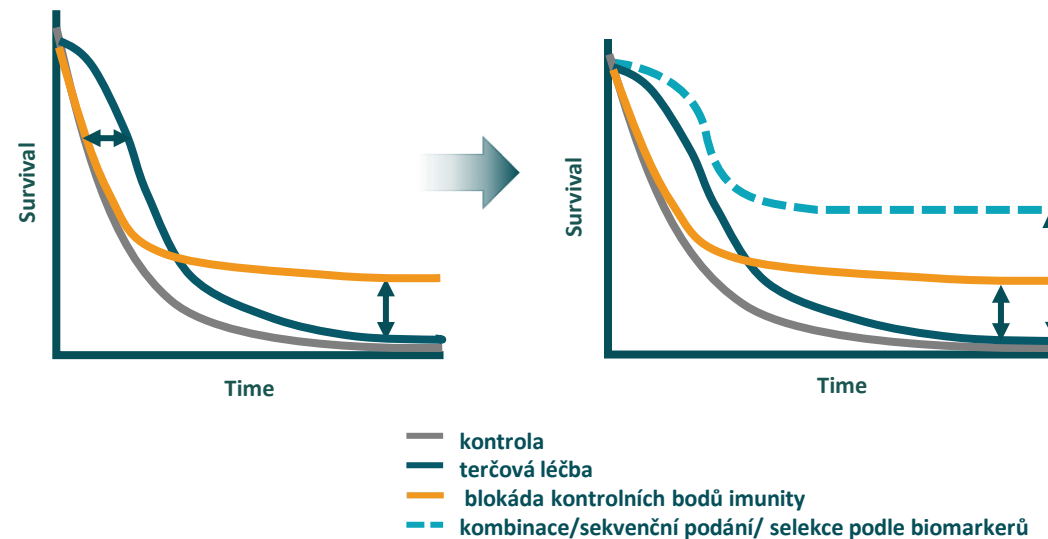
Výkonnostní stav je prognostickým faktorem pro chemoterapii a imunoterapii



Proč imunoterapie „check point inhibitory“ v léčbě NSCLC

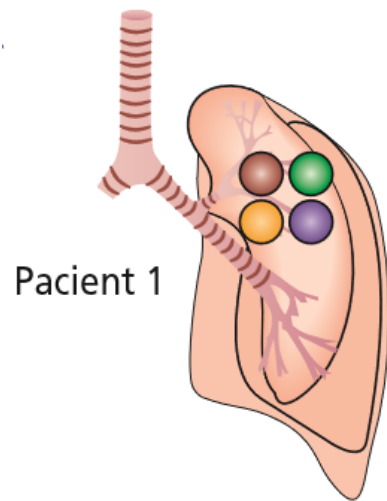
Imunoterapie modalita s plateau křivky přežití!

Imunoterapie není paliativní modalita!?

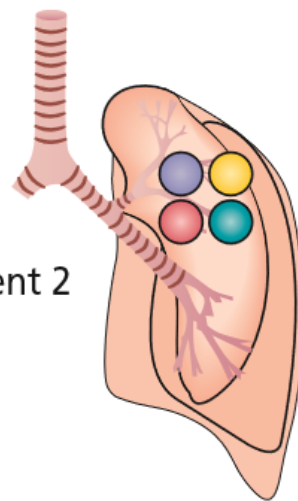


Salvati M, 3rd Intl Symp in Lung Ca, 2014; Ribas A, WCM, 2013; Ribas A, et al. Clin Cancer Res 2012; Drake CG. Ann Oncol 2012

Na začátku křivek přežití je imunoterapie horší než chemoterapie. Po překřížení je jednoznačně lepší imunoterapie. První skupina nemocných s horším průběhem jsou hyperprogresoři nebo nonrespondenti. Skupinu po jejich eliminaci tvoří imunorespondenti

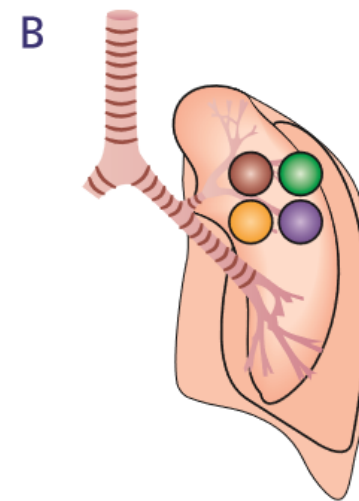


Pacient 1

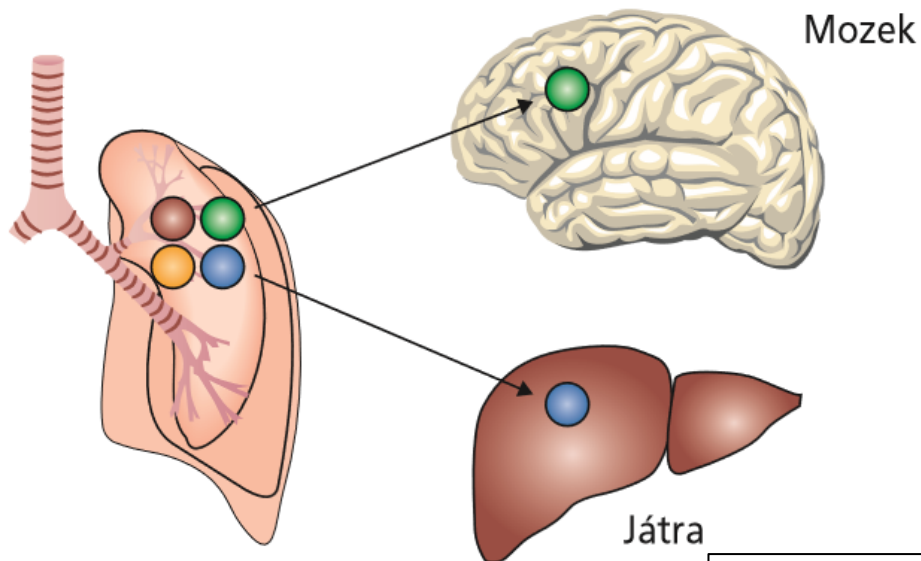


Pacient 2

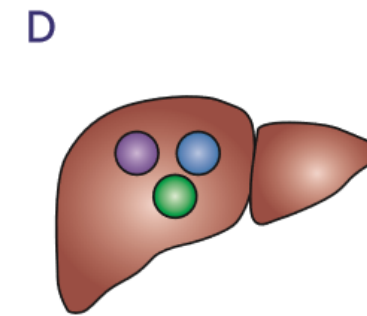
Interpacientská nádorová heterogenita



Intranádorová heterogenita



Intermetastatická heterogenita

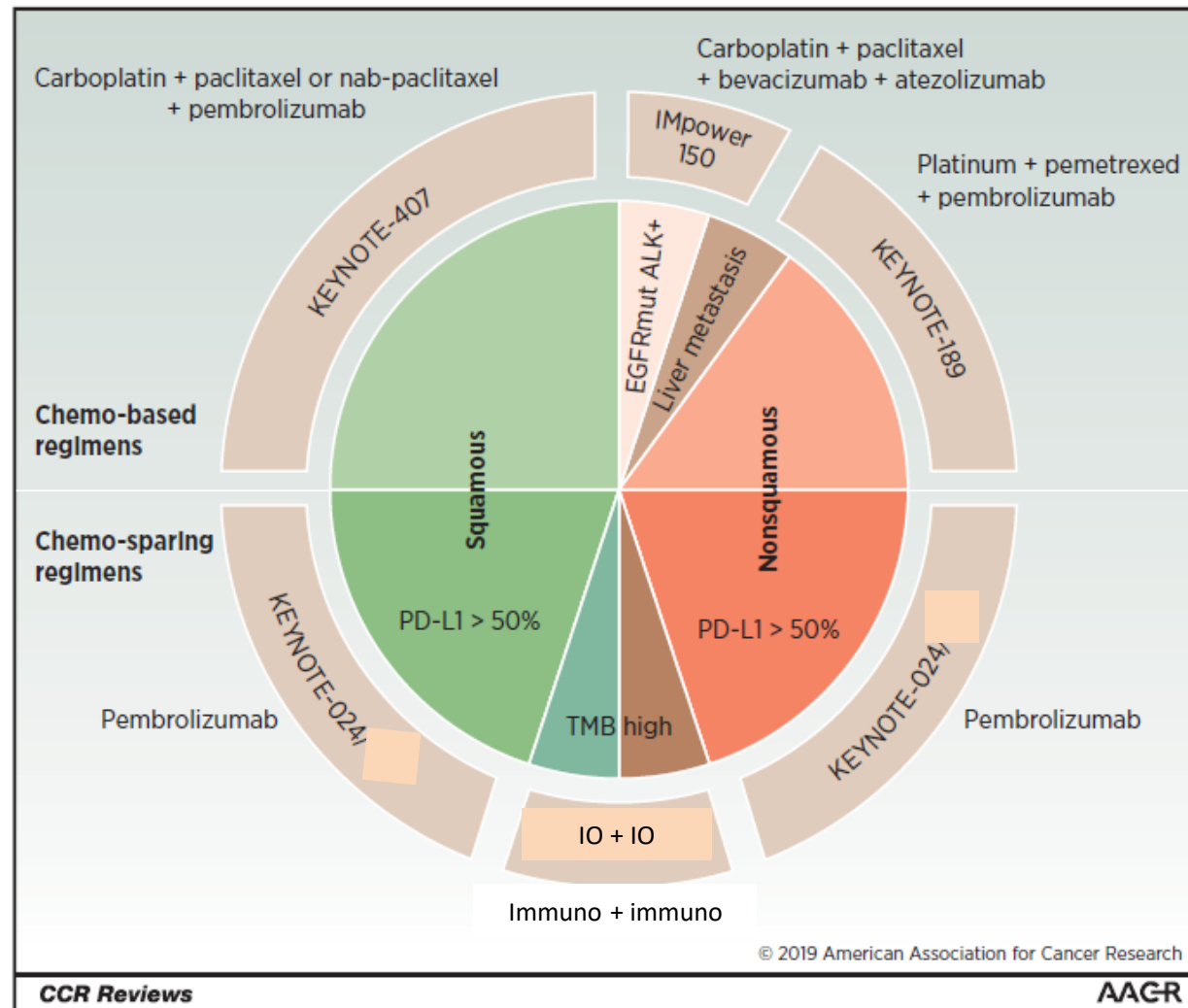


Intrametastatická heterogenita

Proč imunoterapie v léčbě solidních nádorů „check point inhibitory“ ?

Imunoterapie: možnosti léčby v 1. linii NSCLC

Režimy s chemoterapií



Chemo-šetřící režimy

Monoterapie/kombinace

Poznámka: další kombinace off-label.

Martinez P et al. Clin Cancer Res. 2019 Jan 14. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3904. [Epub ahead of print]

Klíčové klinické studie III. fáze v 1. linii léčby NSCLC

Imunoterapie/chemoterapie	Klinická studie	Histologický typ NSCLC
Pembrolizumab	Keynote-024	Neskvamózní + skvamózní
Pembrolizumab	Keynote-042	Neskvamózní + skvamózní
Pembrolizumab + chemoterapie	Keynote-189	Neskvamózní
Pembrolizumab + chemoterapie	Keynote-407	Skvamózní
Atezolizumab + chemoterapie + bevacizumab	IMpower150	Neskvamózní
Atezolizumab + chemoterapie	IMpower130	Neskvamózní
Atezolizumab + chemoterapie	IMpower131	Skvamózní
Nivolumab + ipilimumab	CheckMate 226	Neskvamózní + skvamózní

Souhrn výsledků klinických studií s imunoterapií v 1. linii

Studie			PFS/OS (měsíce)	Nežádoucí účinky spojené s léčbou stupně 3–5 (*všechny toxicity)
KEYNOTE-024	PD-L1 TPS ≥ 50 %	Pembrolizumab	10,3 30,0	31 % vs. 53 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin nebo paklitaxel	6,0 14,2	
CheckMate 026	PD-L1 ≥ 5 %	Nivolumab	4,2 14,4	18 % vs. 52 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin nebo paklitaxel	5,9 13,2	
KEYNOTE-042	PD-L1 TPS ≥ 1 %	Pembrolizumab	5,4 16,7	18 % vs. 41 %
		Platina/pemetrexed nebo paklitaxel	6,5 12,1	
IMpower150	Neskvamózní	Atezolizumab + bevacizumab + platina/paklitaxel	8,3 19,2	59 % vs. 50 %
		Bevacizumab + platina/paklitaxel	6,8 14,7	
KEYNOTE-189	Neskvamózní	Pembrolizumab + platina/pemetrexed	8,8 NR	67 % vs. 66 %*
		Placebo + platina/pemetrexed	4,9 11,3	
IMpower132	Neskvamózní	Atezolizumab + platina/pemetrexed	7,6 18,1	57 % vs. 42 %
		Platina/pemetrexed	5,2 13,6	
IMpower130	Neskvamózní	Atezolizumab + karboplatina/nab-paklitaxel	7,0 18,6	75 % vs. 61 %
		Karboplatina/nab-paklitaxel	5,5 13,9	
KEYNOTE-407	Skvamózní	Pembrolizumab + platina/taxan	6,4 15,9	70 % vs. 68 %*
		Placebo + platina/taxan	4,8 11,3	
IMpower131	Skvamózní	Atezolizumab + karboplatina/nab-paklitaxel	6,3 14,0	69 % vs. 58 %
		Karboplatina/nab-paklitaxel	5,6 13,9	
CheckMate 227	PD-L1 negativní (pouze PFS)	Nivolumab + platina/pemetrexed nebo gemcitabin	5,6	54 % vs. 38 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin	4,7	
CheckMate 227	TMB ≥ 10 mutací/Mb	Nivolumab + ipilimumab	7,2 23,0	32 % vs. 37 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin	5,5 16,7	
MYSTIC	PD-L1 ≥ 25 %	Durvalumab	4,7 16,3	15 % vs. 35 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin nebo paklitaxel	5,4 12,9	
MYSTIC	PD-L1 ≥ 25 %	Durvalumab + tremelimumab	3,9 11,9	24 % vs. 35 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin nebo paklitaxel	5,4 12,9	
MYSTIC	TMB ≥ 16 mutací/Mb (pouze OS)	Durvalumab + tremelimumab	16,5	24 % vs. 35 %
		Platina/pemetrexed nebo gemcitabin nebo paklitaxel	10,5	

Úskalí imunoterapie „check point inhibitory“

- PD-1 blokáda (*immune checkpoint blockade ICB*) je účinná imunoterapie napříč solidními nádory
- ICB je prokazatelně **účinná pouze u 15–30%** léčených nemocných
- U limitované frakce (~5% ?) léčených nemocných může ICB způsobit rychlou progresi nádorového onemocnění označovanou jako hyperprogrese

Soupis všech potenciálních biomarkerů spojených s účinností ICB

- ctDNA
- dMMR (mismatch repair deficient)
- IL-8
- irAE (immune-related adverse event)
- Ki67⁺PD-1⁺CD8⁺T/tumor burden
- monocyty (CD14⁺CD16⁻HLA-DR^{hi} monocytes)
- MSI-H; NK-DC axis (natural killer-dendritic cell axis)
- NLR (neutrophil-to-lymphocyte ratio)
- PD-1 (programmed cell death protein 1 (PD-1⁺CD8⁺T ; PD-L1, programmed cell death ligand 1); TME (tumor microenvironment)

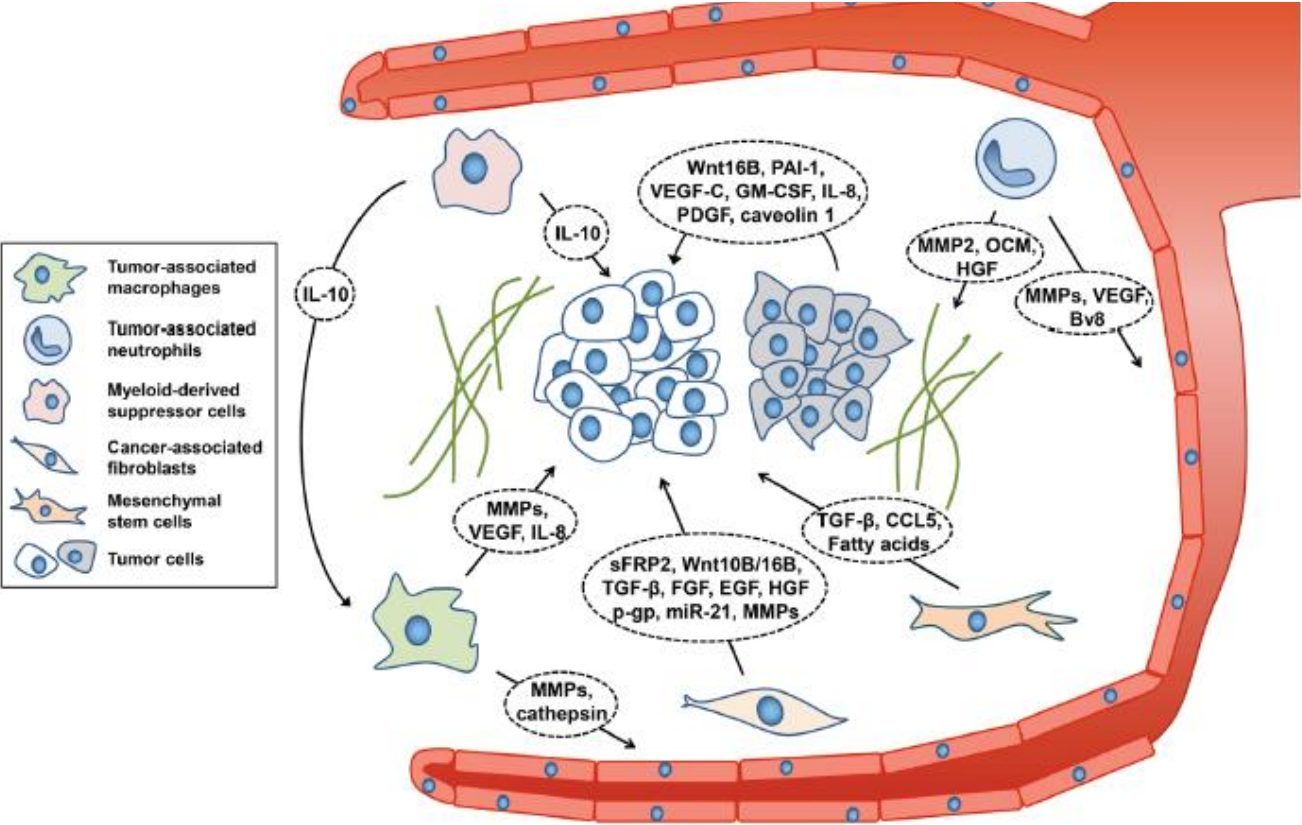
Jak překonat úzké hrdlo účinnosti imunoterapie „check point inhibitory“

- zlepšení účinnosti cestou **precizní selekce** nemocných pomocí inovativních imunobiomarkerů
- **modulace účinnosti ICB**
 - od kombinací s jinými modalitami až k úpravě mikroprostředí

Mechanisms of resistance to immunotherapy ICB

- Low mutational burden, „poor quality“ neoantigens
- Defective „processing“ of antigens (\downarrow TAP, HLA, B2M)
- Weakening (exclusion) of immunocompetent cells (mutations *PTEN*, *PIK3CA*, *MAPK*)
- Resistance to T cell attack (*PIK3CA*, *IFN- γ* genes)
- Inhibitory „checkpoint“ expression
- Unfavorable („cold“) microenvironment (pH, IDO, adenosine)
- Immunosuppressive cells (Treg, M2 TAM)

Komponenty nádorového mikroprostředí ovlivňující resistenci k ICB

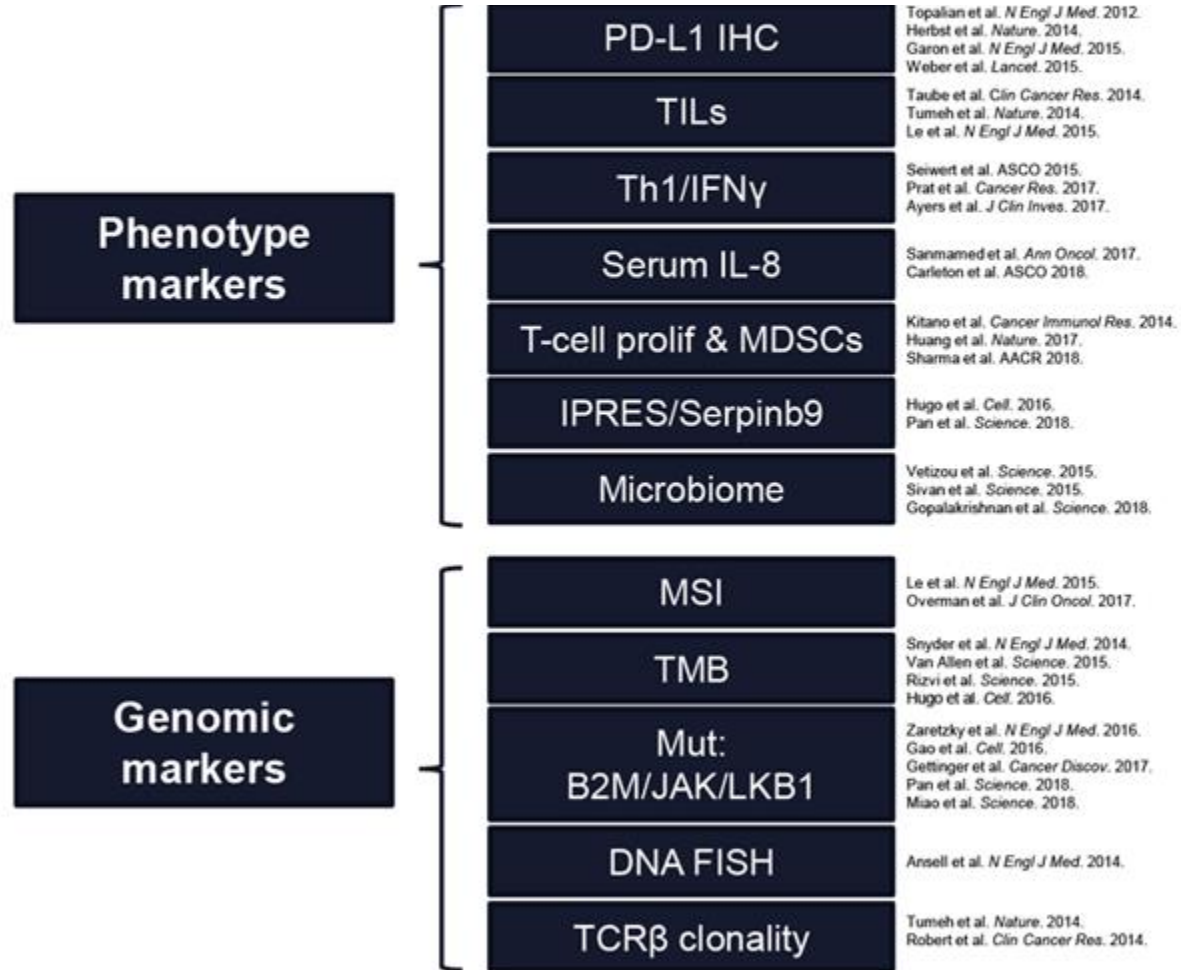


Biomarkery spojené s odpovědí na ICB

- Infiltrace T-lymfocyty
- PD-L1 exprese
- Interferonová genová exprese
- Mutační nálož/neoantigeny
- Klonalita T-bb
- Střevní mikrobiom

Biomarkery pro imunoterapii

Fenotyp/genomické markery



Tumor Phenotypes Associated With Low Responsiveness to Immune Checkpoint Modulators

- **Low mutation frequency**
- **High regulatory T (Treg) lymphocyte population**
- **High myeloid-derived suppressor cell (MDSC) population**
- **Lower expression of TIL checkpoint receptor**
 - **PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3**
- **Mutations in class I/II MHC and impaired neoantigen processing**
- **IFN- γ receptor and intracellular signaling pathway modulation and CTL-resistance**

Personalisovaná imunoterapie

monitoring	<u>Imuno-resistence</u>	<u>Imuno-senzitivita</u>
Celý <u>exom</u> - <u>sekvenace</u>	↓ Mutační nálož	↑ Mutační nálož
Genový podpis	↓ aktivační popis	↑ aktivační podpis
<u>Epigenetická modifikace</u>	↑ <u>Treg/CD3</u> ↓ CD3	↓ <u>Treg/CD3</u> ↑ CD3
<u>Microarray</u>	Nízká protilátková odpověď	Silná protilátková odpověď
B/T <u>bb.</u>	Nízký počet CD3 Nízká <u>klonalita</u>	Vysoký počet CD3 Vysoká <u>klonalita</u>
<u>Průtoková cytometrie</u>	↓ efektorové <u>bb</u> ↑ supresorové <u>bb</u> ↓ PD-L1 ↓ TIL	↑ efektorové <u>bb</u> ↓ supresorové <u>bb</u> ↓ PD-L1 ↓ TIL
IHC	↓ efektorové <u>bb</u> ↑ supresorové <u>bb</u> ↓ PD-L1 ↓ TIL	↑ efektorové <u>bb</u> ↓ supresorové <u>bb</u> ↓ PD-L1 ↓ TIL

Budoucností je imuno-omika

cesta k výběru respondentů IT = cesta k precizní imunoterapii

- PD-L1(exprese) PDL-2 ?
- Mikrosatelitová nestabilita (MSI-high status)
 - MSI je prediktorem účinnosti blokády kontrolních bodů anti-PD1
 - ale odpovídají i některé MSS – „MST“
- Ostatní hypermutační fenotypy př.POLE
- Imunoskore/imunogram
- Nádory asociované s virovými antigeny (EBV,HCV,HPV)
- Imunologicky příznivý mikrobiom
- Mutační nálož
- Kvalita neoepitopů

Petruželka Dříteč 2018

zlepšení účinnosti cestou precizní selekce nemocných pomocí inovativních imunobiomarkerů

Klinická realita

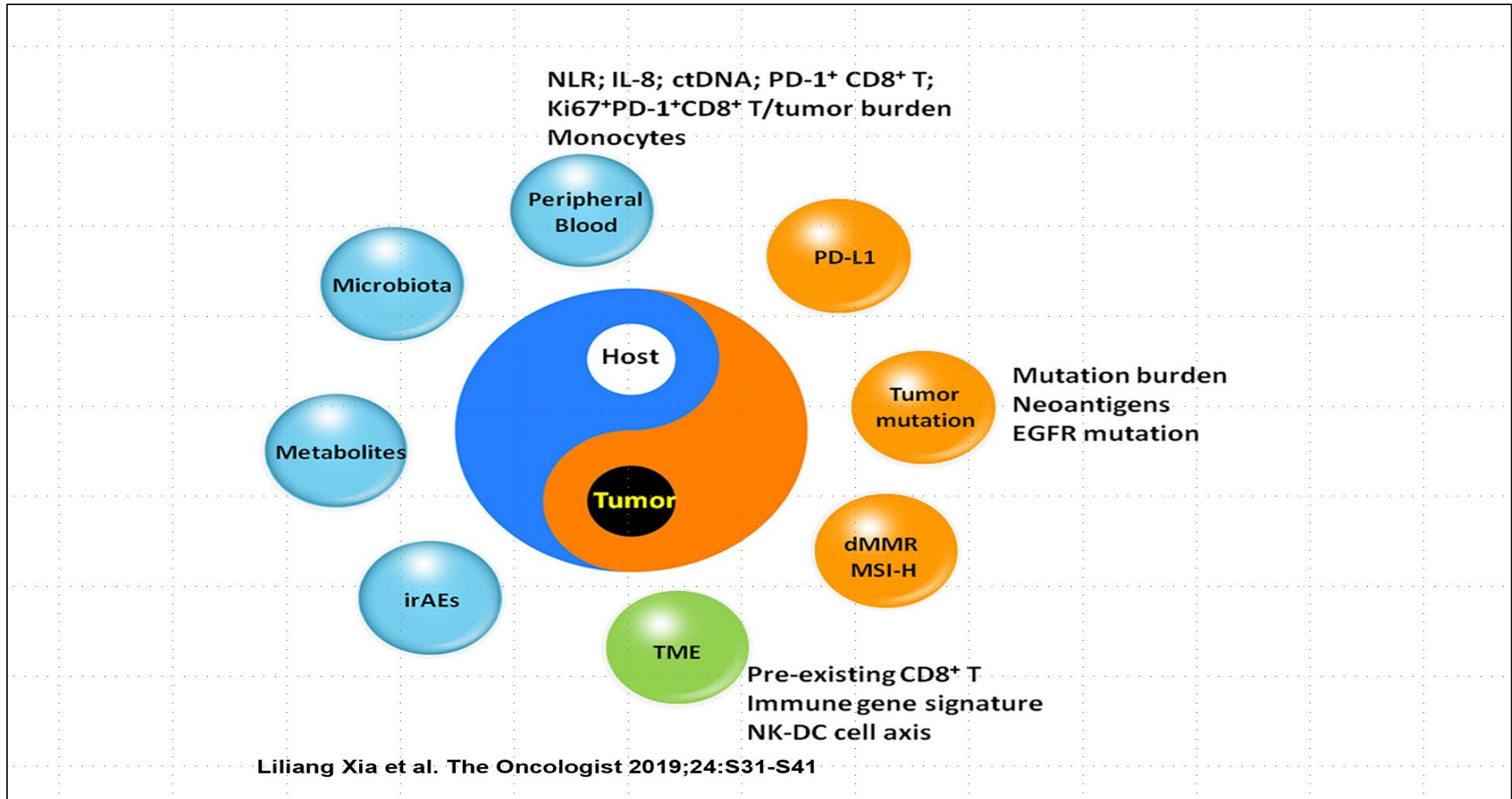
- TIL - slibné - chybí klinicky ověřená spolehlivá metodika
- Exprese PD-L1 – nedokonalý marker, ale zatím nejlepší bez kterého se nelze obejít = reflexní testování
- Mutační nálož - teoreticky velmi potentní, komplikované, rozporuplné výsledky
- Mikrosatelitová instabilita – opomíjený biomarker
- Mikrobiom - velká slibná neznámá

Mikrobiom

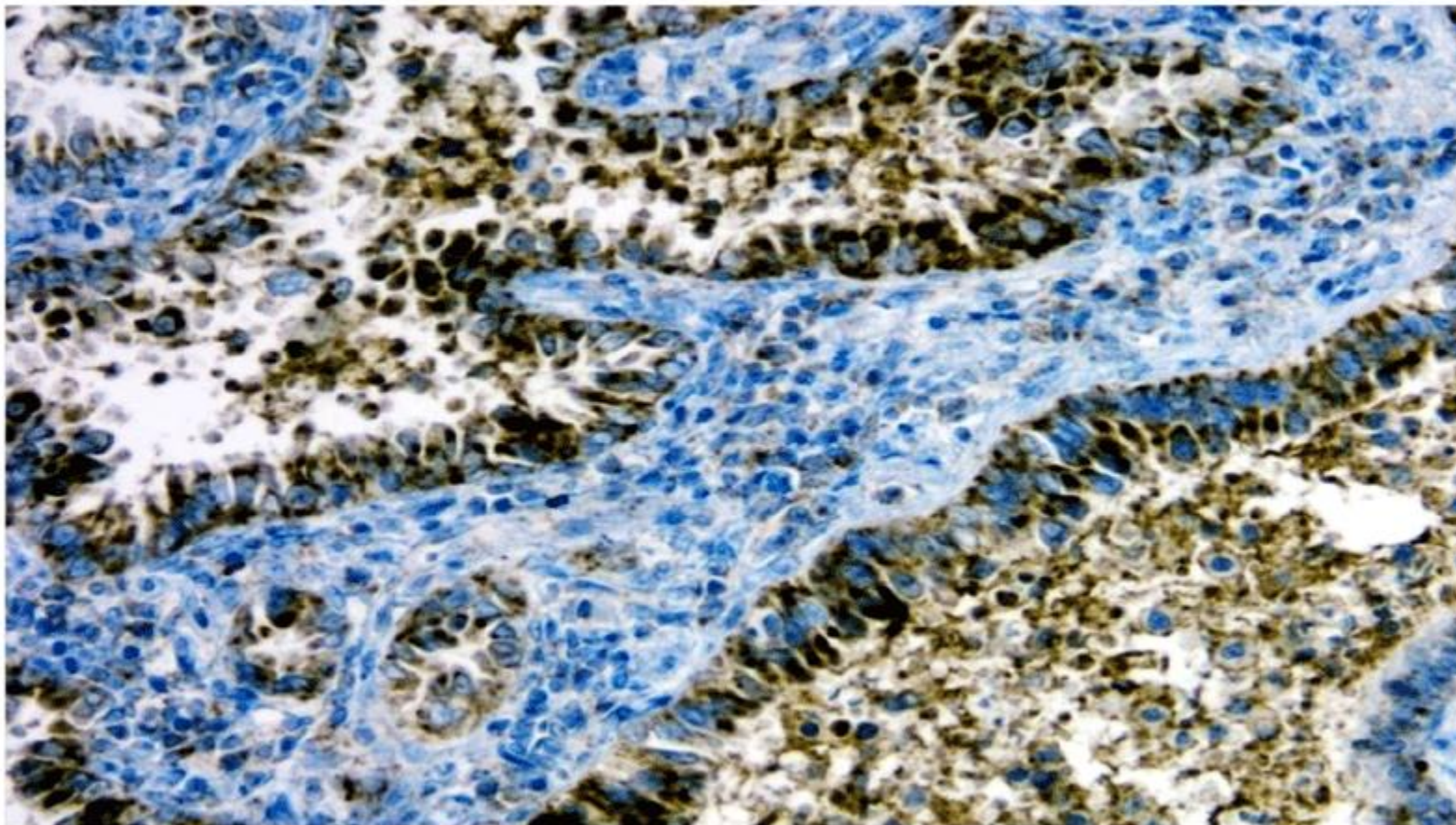
- V současnosti je jednoznačná klinická evidence dokládající vliv střevního mikrobiomu na účinnost protinádorové léčby .
- Mikrobiom je potenciálně využitelný silný imuno - bioprediktor pro předpověď účinnosti a toxicity imunoterapie (ICB).
- Modulace střevního mikrobiomu (včetně FMT) je inovativní cestou ke zvýšení účinnosti imunoterapie (ICB).
- Transplantace fekálního mikrobiomu FMT je v současnosti vyhrazena pouze pro klinické studie

Shrnutí:

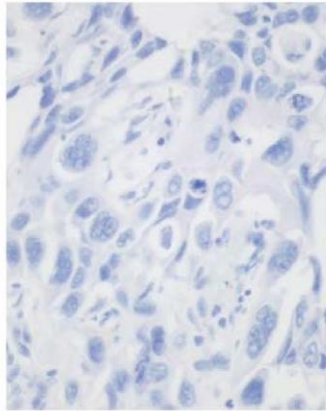
zlepšení účinnosti cestou precizní selekce nemocných pomocí inovativních imunobiomarkerů



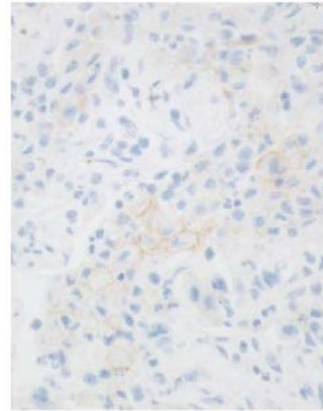
Expres PD-L1 – nedokonalý marker, ale zatím nejlepší bez kterého se nelze obejít = reflexní testování kontroverze



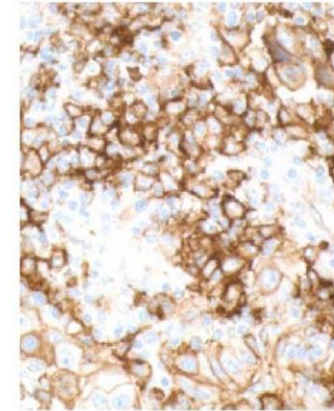
Potřebujeme znát PD-L1 expresi u všech nemocných před IT?
Ano, ale není podmínkou účinnosti IT



PD-L1 = 0% Positive
Negative

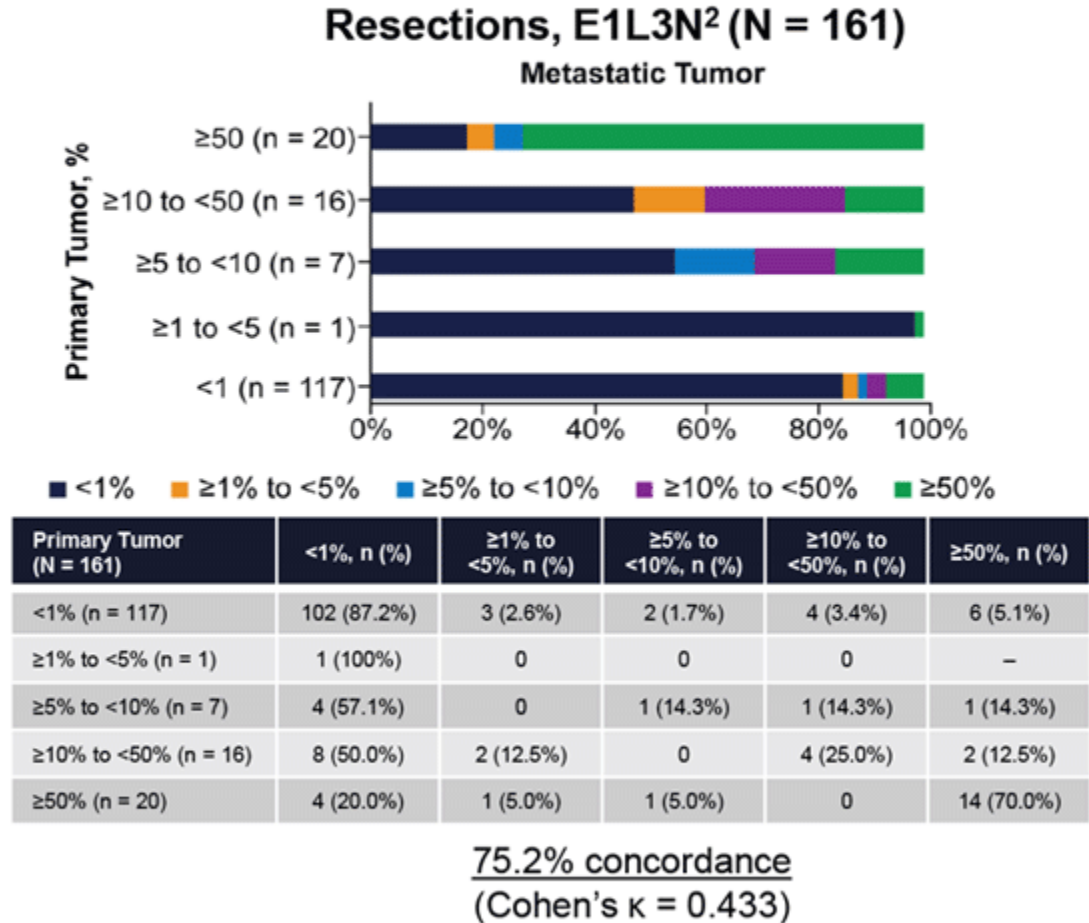
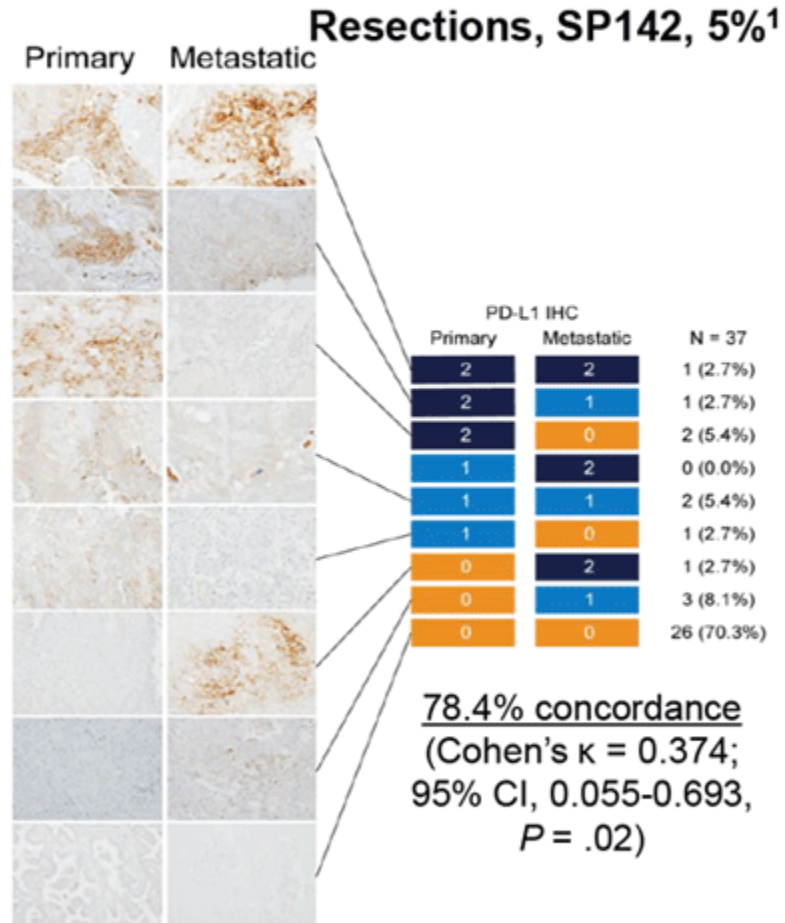


PD-L1 = 2% Positive
Weak Positive
(1% to 49%)



PD-L1 = 100% Positive
Strong Positive
(50% to 100%)

Konkordance PD-L1 mezi primárním nádorem a metastázou



1. Kim HR et al. *Oncotarget*. 2017;8:87234-87243. 2. Kim S et al. *Eur J Cancer*. 2017;75:141-149.

závěr

Imunoterapie NSCLC: pro koho ?

Jak nalézt správné nemocné s nejlepší odpovědí na imunoterapii NSCLC?

Správný výběr nemocných	Klinický význam
Klinické faktory	
Celkový stav nemocného – přidružené nemoci	ANO
Kouření v anamnéze – „paradox“	ANO
Histologické faktory	
Morfologický typ nádoru NSCLC vs. SCLC	NE
Molekulární faktory	
Řídící aberace – mutace EGFR/ALK	ANO
Biomarkery	
PD-L1	ANO/NE
Mutační nálož	ANO, ale...
MSI	NE
Imunitní podpis	Možná
Mikrobiom	Perspektivně ANO
TIL	ANO, ale...
Kvalita neoepitopů	ANO, ale je příliš brzy

Algoritmus léčby

Volba léčby u vysokých expresorů PD-L1 $\geq 50\%$

- **Vždy zvažovat imunoterapii (samostatně nebo v kombinaci) jako modalitu první volby:**
 - pembrolizumab je preferovanou léčbou první volby u vysokých expresorů, chemoimunoterapii je možno zvažovat při agresivním průběhu onemocnění.
- **Kdy neindikovat imunoterapii:**
 - pouze při jednoznačné kontraindikaci (aktivní agresivní autoimunitní onemocnění, léčba kortikosteroidy, imunosupresivní léčba) nebo u pacientů v horším výkonnostním stavu (PS ≥ 3).
- **Kdy kombinovat imunoterapii s chemoterapií \pm anti-VEGF:**
 - při biologicky agresivním onemocnění, silné klinické symptomatologii, extenzivním postižení (high disease burden), u „fit“ pacientů.

Volba léčby u nižších expresorů PD-L1 (TPS 1–49 %)

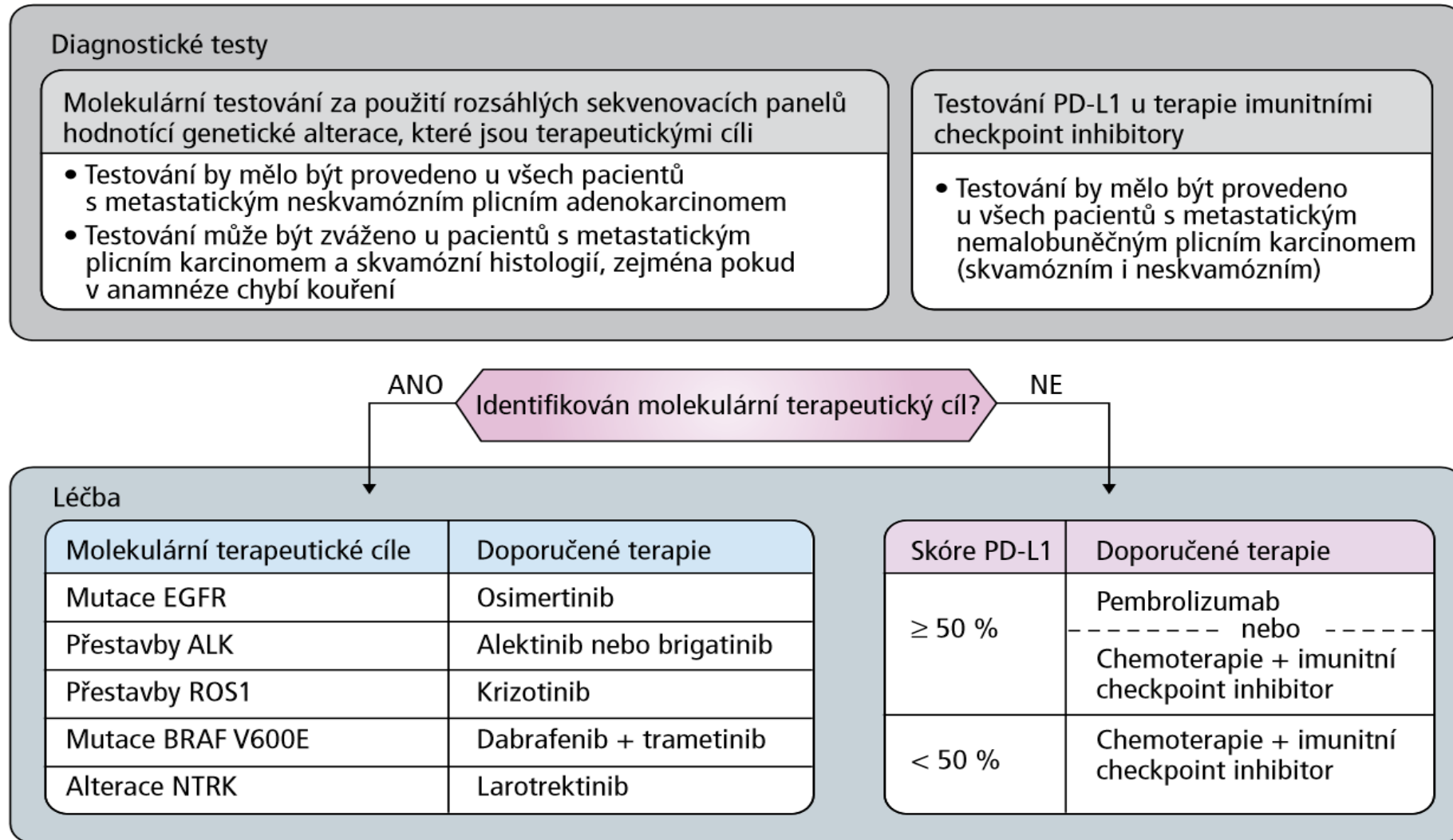
- **neskvamózní karcinomy:**

- platina/pemetrexed + pembrolizumab (KEYNOTE-189),
karboplatina/paklitaxel/bevacizumab/atezolizumab (IMpower150) nebo
karboplatina/nab-paklitaxel/atezolimumab (IMpower130);

- **skvamózní karcinomy:**

- karboplatina/paklitaxel nebo nab-paklitaxel + pembrolizumab (KEYNOTE-407),
- karboplatina/nab-paklitaxel ± atezolizumab (IMpower131, pouze PFS).

Algoritmus pro rok 2020 vycházející z výsledků klinických studií bez vztahu k úhradě



- Děkuji za pozornost

- petruzel@vfn.cz

Indikace inhibitorů kontrolních bodů imunity v léčbě karcinomů zažívacího traktu

indikace léčby ne podle primární lokalizace, ale podle biomarkerové analýzy (MSI-H/MMRd)

- **Pembrolizumab (anti-PD-1)**

- U všech inoperabilních nebo metastatických MSI-H/MMR deficitních solidních tumorů (u dospělých a dětí), kteří progredovali na předchozí léčbě, bez jiných uspokojivých léčebných možností
- U všech MSI-H/MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Pokročilý nebo metastatický PD-L1+ (CPS \geq 1) adenokarcinom žaludku nebo GEJ po dvou a více liniích předchozí léčby režimem s fluoropyrimidinem či platinou, a s HER-2 cílené léčbou, pokud indikováno

- **Nivolumab (anti-PD-1)**

- U všech MSI-H nebo MMR deficitních CRC po progresi na léčbě fluoropyrimidinem, oxaliplatinou a irinotekanem
- Hepatocelulární karcinom předléčený sorafenibem