



# Adjuvantní a neoadjuvantní imunoterapie – aktuální možnosti a rizika

*L. Petruželka , J.Špaček*

*Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN, ÚRO NNB, IPVZ Praha*

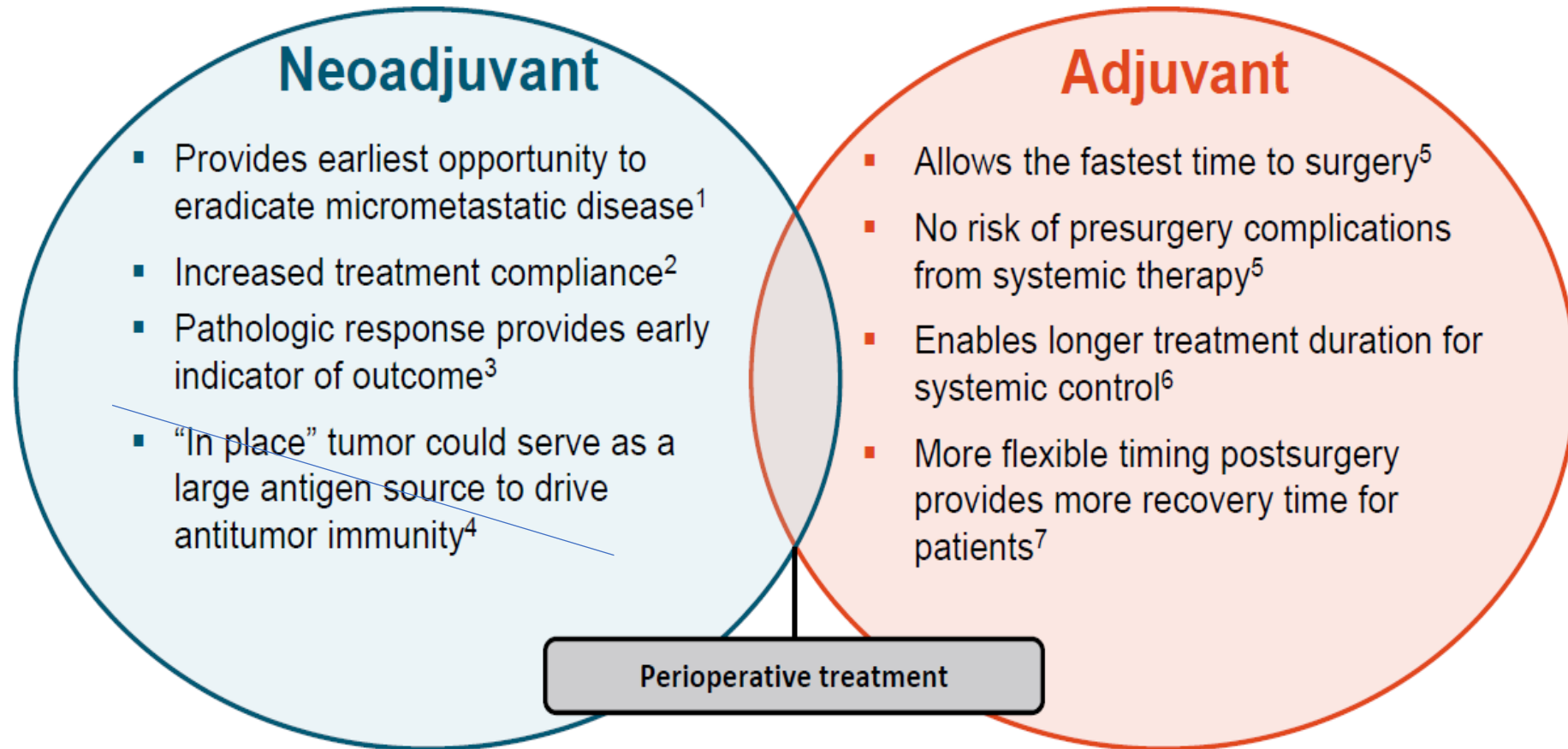
čtvrtek 27.1. 2022 16.00-16.15

# Budoucnost

- Širší zařazení imunoterapie (ICI) v **perioperační indikaci (neoadjuvantní/adjuvantní)** do algoritmu léčby časných stadií solidních nádorů
- Pro a proti
- Stávající stav:
  - Adjuvantní indikace
    - **Maligní melanom, *ca jícnu a GEJ, NSCLC***, renální karcinom.....
  - Neoadjuvantní indikace
    - NSCLC.....

# Neoadjuvantní vs adjuvantní terapie

neoadjuvance poskytuje výhody ve srovnání s adjuvancí : lepší tolerance při načasování před chirurgií , downstaging, časná eradikace mikrometastaz, časně vyhodnocení účinnosti léčby



1. Lewis. Front Oncol. 2018;8:5. 2. Felip. JCO. 2010;28:3138. 3. Hellmann. Lancet Oncol. 2014;15:e42. 4. Zhang et al. Clin Can Res 2020; 26:1327-37. 5. McElnay. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 2:S224. 6. Yuan. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:61. 7. Owen. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 3):S404.

# Cíle neoadjuvantní léčby

- zmenšení nádorové masy (downstaging)
- navýšení počtu R0 resekcí
- časné ovlivnění mikrometastáz
- prodloužení DFS a OS
- zhodnocení účinnosti léčby in vivo

# Cíle adjuvantní léčby

- eradikace mikrometastatického rozsevu po radikální resekcii

# Klinická rizika

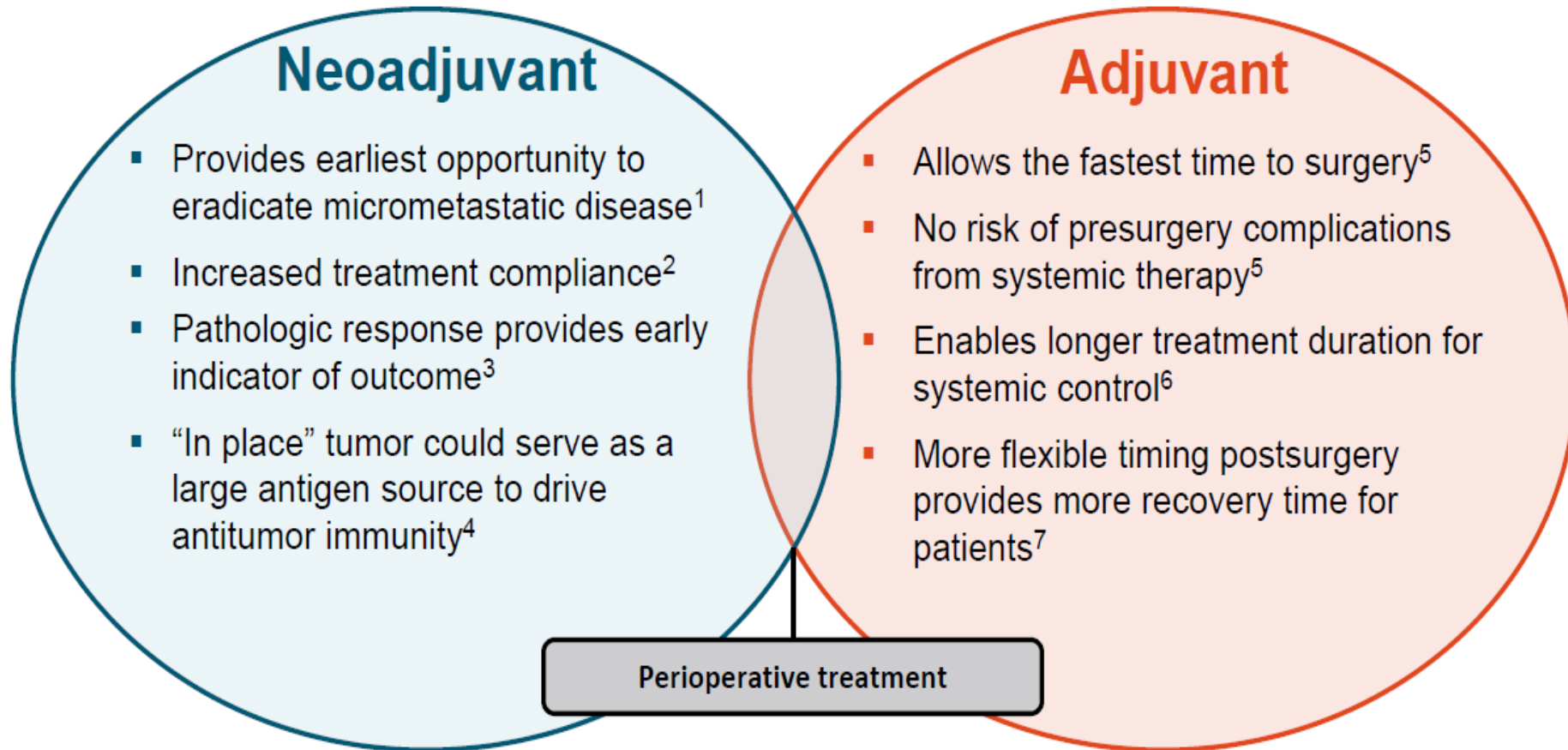
- Neoadjuvantní terapie
  - odklad chirurgického výkonu
  - potenciální možnost znemožnění kurativní resekce při progresi choroby
  - perioperační morbidita a mortalita
- Adjuvantní terapie
  - odklad zahájení léčby pro perioperační komplikace

# Potenciální výhody perioperační léčby

- Neoadjuvance
  - časně ovlivnění mikrometastatického rozsevu
  - možnost zhodnocení efektu in vivo
- Adjuvance
  - Bez odkladu chirurgické intervence
  - Pouze mikrometastatická nádorová „masa“

# Neoadjuvantní vs adjuvantní imunoterapie

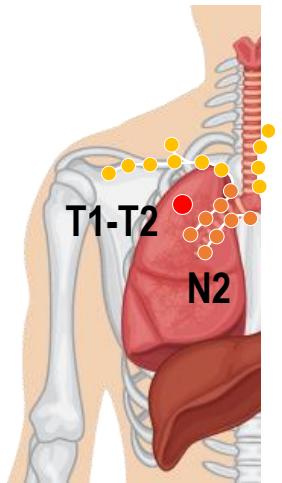
neoadjuvance poskytuje výhody ve srovnání s adjuvancí : lepší tolerance při načasování před chirurgií , downstaging, časná eradikace mikrometastaz, časně vyhodnocení účinnosti léčby



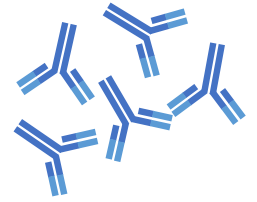
1. Lewis. Front Oncol. 2018;8:5. 2. Felip. JCO. 2010;28:3138. 3. Hellmann. Lancet Oncol. 2014;15:e42. 4. Zhang et al. Clin Can Res 2020; 26:1327-37. 5. McElnay. J Thorac Dis. 2014;6 Suppl 2:S224. 6. Yuan. Signal Transduct Target Ther. 2019;4:61. 7. Owen. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 3):S404.

# proč neoadjuvantní imunoterapie (modelový příklad NSCLC)

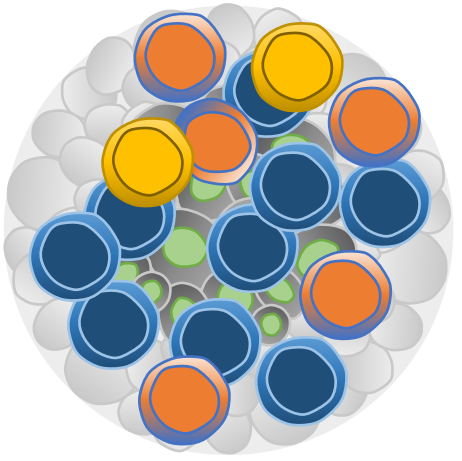
Stage IIIA  
NSCLC



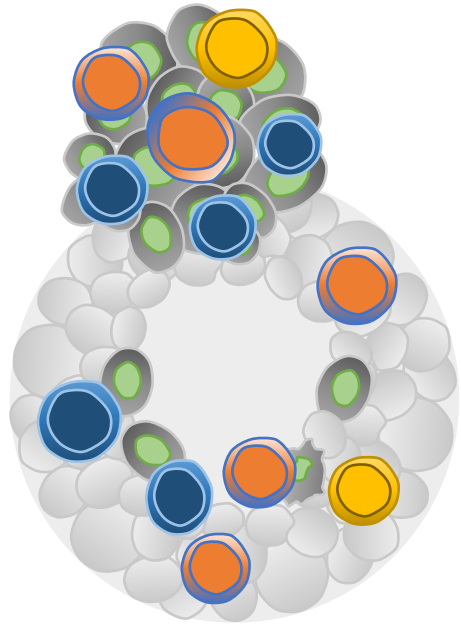
Treatment with  
immune checkpoint  
inhibitor therapy



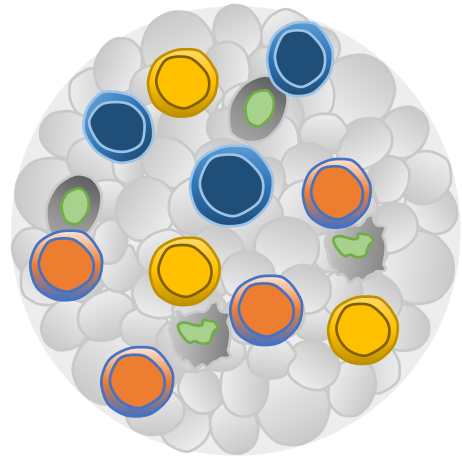
Activation of  
diverse set  
of T-cells



Surgical  
resection of  
tumor



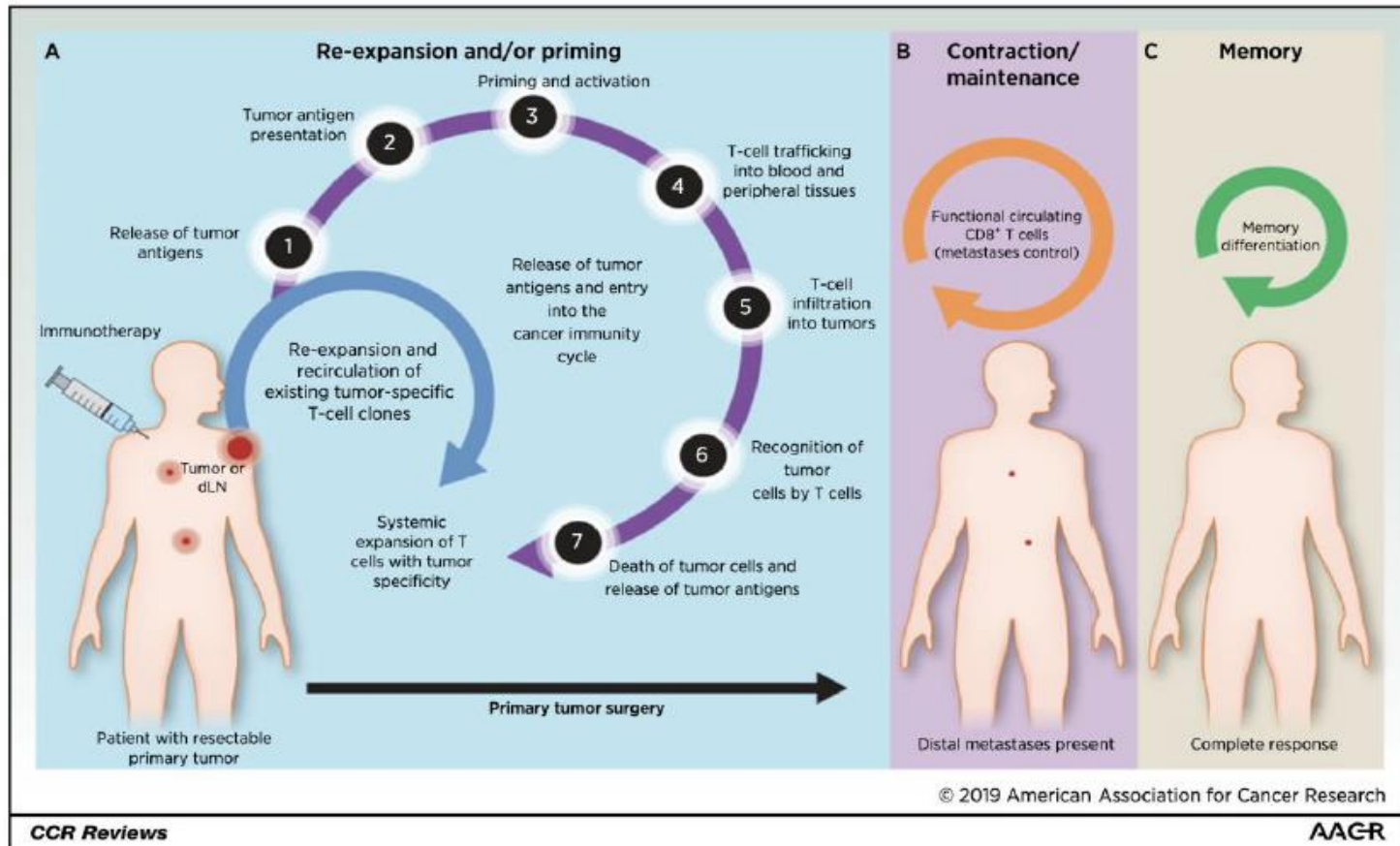
Systemic antitumor  
response from  
activated T-cells  
that remain



- Tumor ● Nonmetastatic LN
- Regional/local metastatic LN



# Proč neoadjuvantní imunoterapie



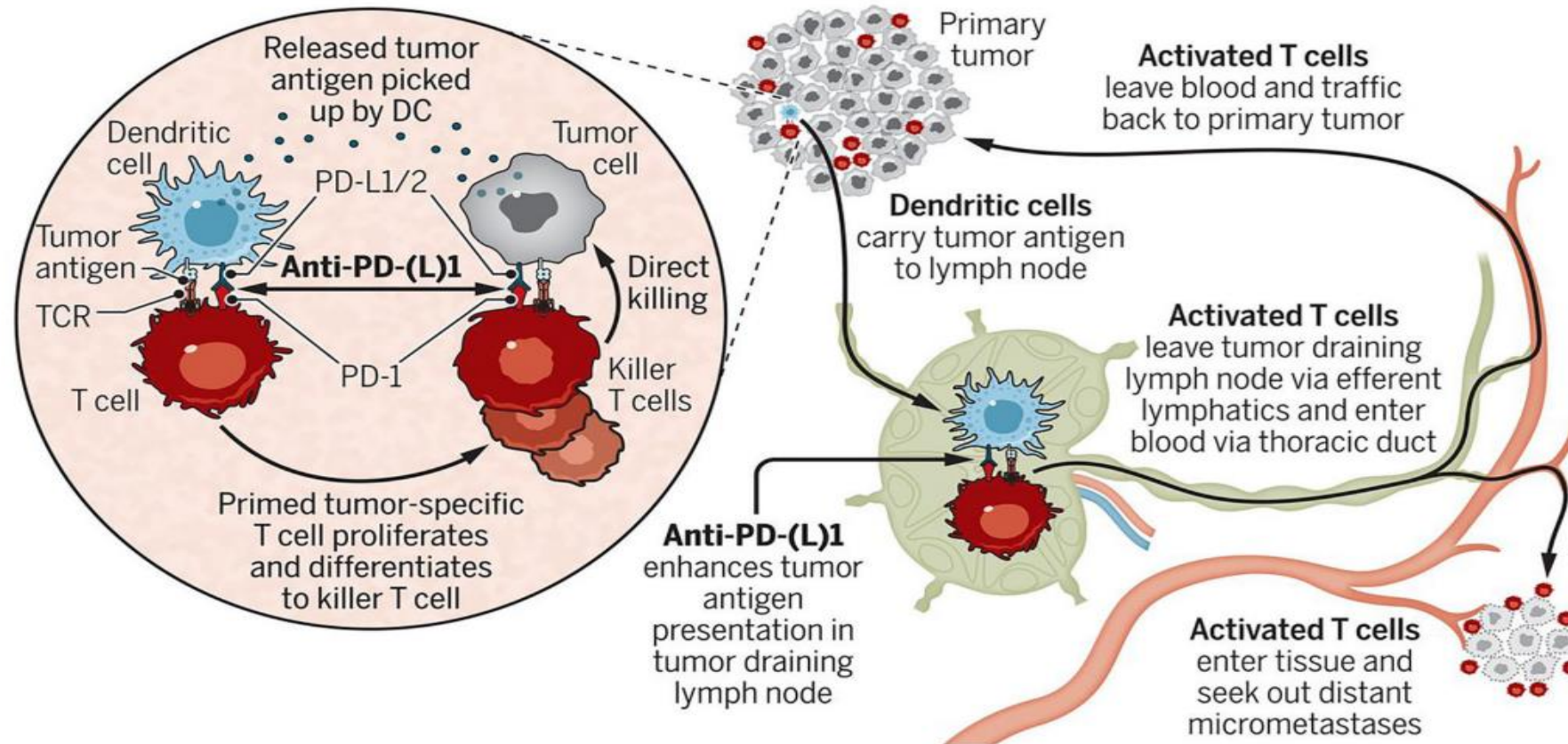
- Immunotherapy is generally well tolerated compared to chemotherapy
- Preclinical mouse studies with long-term survivors observed in those with expanded tumour-specific CD8<sup>+</sup> T cells
- Primary tumour can be leveraged as antigen source for expansion and activation of tumour-specific T-cells and systemic surveillance of micrometastases

# Vybrané teoretické výhody neoadjuvantní ICI

- Předoperační ICI působí rozšířenou imunitní multiklonální aktivaci T-buněk působením širokým repertoárem nádorových antigenů a spolupůsobí při rozvoji dlouhodobé imunitní odpovědi
- Přítomnost primárního nádoru je důležitá pro priming T-buněk a lymfatických uzlin pro prezentaci antigenů , kterou navyšuje blokáda PD-1
- Časně navození imunitní odpovědi umožňuje časnou eradikaci mikrometastáz

# Dva klíčové potenciální mechanismy navyšující systémovou protinádorovou imunitu T buněk při neoadjuvantní PD-1 blokádě

- ↑ systémové aktivity T bb
- navýšení přímého ovlivnění mikrometastáz



# Neoadjuvantní ICI - prediktivní biomarkery

- 4 kategorie biomarkerů:
  - Nádorové biomarkery
    - PDL1 exprese, nádorová mutační nálož (TMB), poškození DNA opravného systému (DNA damage response DDR) [př dMMR)/MSI]), specifické transdukční dráhy mutovaných genů (př IFN-g dráha, KRAS STK11 mutace), nálož neoantigenů
  - Biomarkery nádorového mikroprostředí (TME)
    - PDL1 exprese, TIL, včetně specifických fenotypů imunitních buněk phenotypes ( CD39<sub>c</sub>CD8<sub>c</sub>T, CD4<sub>c</sub>T bb, FOXP3<sub>c</sub>T bb, NKp46<sub>c</sub>), diversita imunitního repertoaru [ kvantita a kvalita TIL, receptory T bb (TCR) repertoire] ,imunoscóre

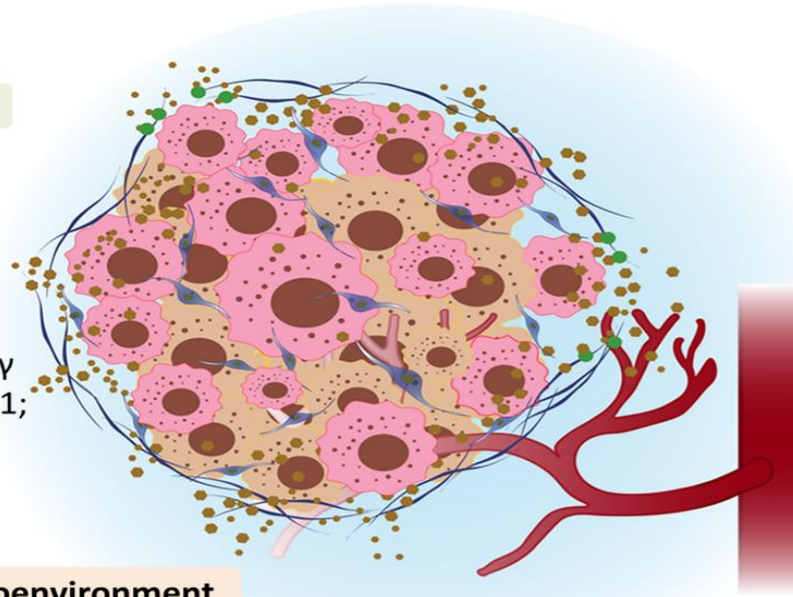
# Neoadjuvantní ICI - prediktivní biomarkery pokr.

- LQB biomarkery
  - periferní krevní elementy [e.g., CD45RO<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> bb, CD4<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>, cirkulující nádorové bb. (CTCs)], cirkulující fragmenty nádorové DNA (ctDNA), další cirkulující biomarkery (e.g., exosomy, cytokiny, markery zánětu)
- Biomarkery hostitele nemoci
  - Klinický stav (př PS, pohlaví, věk, výživový profil body fat distribution), mikrobiom, zárodečné mutace [př., HLA) diversita a další specifické mutace].

# Budoucnost je v kombinaci prediktivních biomarkerů pro imunoterapii

## (i) Tumor cells

- **PD-L1 expression;**
- **TMB;**
- **DDR pathways:** dMMR/MSI;
- **Specific mutated gene pathways:** IFN- $\gamma$  pathway, KRAS, STK11;
- **Neoantigen load;**



## (ii) Tumor microenvironment

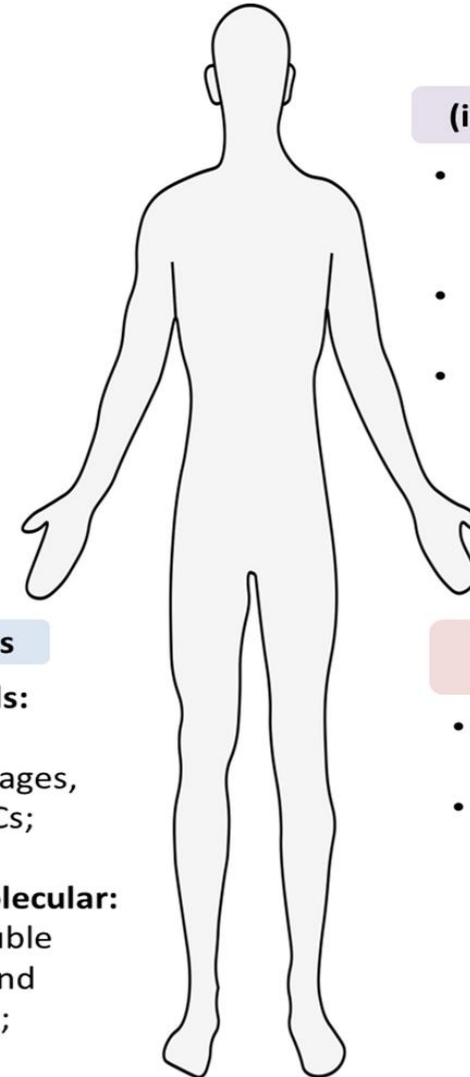
- **PD-L1 expression;**
- **Tumor-infiltrating immune cells:**  
*Immune status of TME:* immunologic classification, immunoscore;  
*Immune cells with specific phenotypes:* CD39<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>T, CD4<sup>+</sup>T cells, FOXP3<sup>+</sup>T cells, TAMs, myeloid cells, NKp46<sup>+</sup> cells;  
*Diversity of immune repertoires:* TIL richness and clonality, TCR clonality;

## (iii) Circulating factors

- **Peripheral blood cells:** myelogenous cells, eosinophils, macrophages, CD4<sup>+</sup>ICOS<sup>+</sup>T cells, CTCs;
- **ctDNA;**
- **Other circulating molecular:** exosomal PD-L1, soluble proteins, cytokines and inflammatory factors;

## (iv) Host-related markers

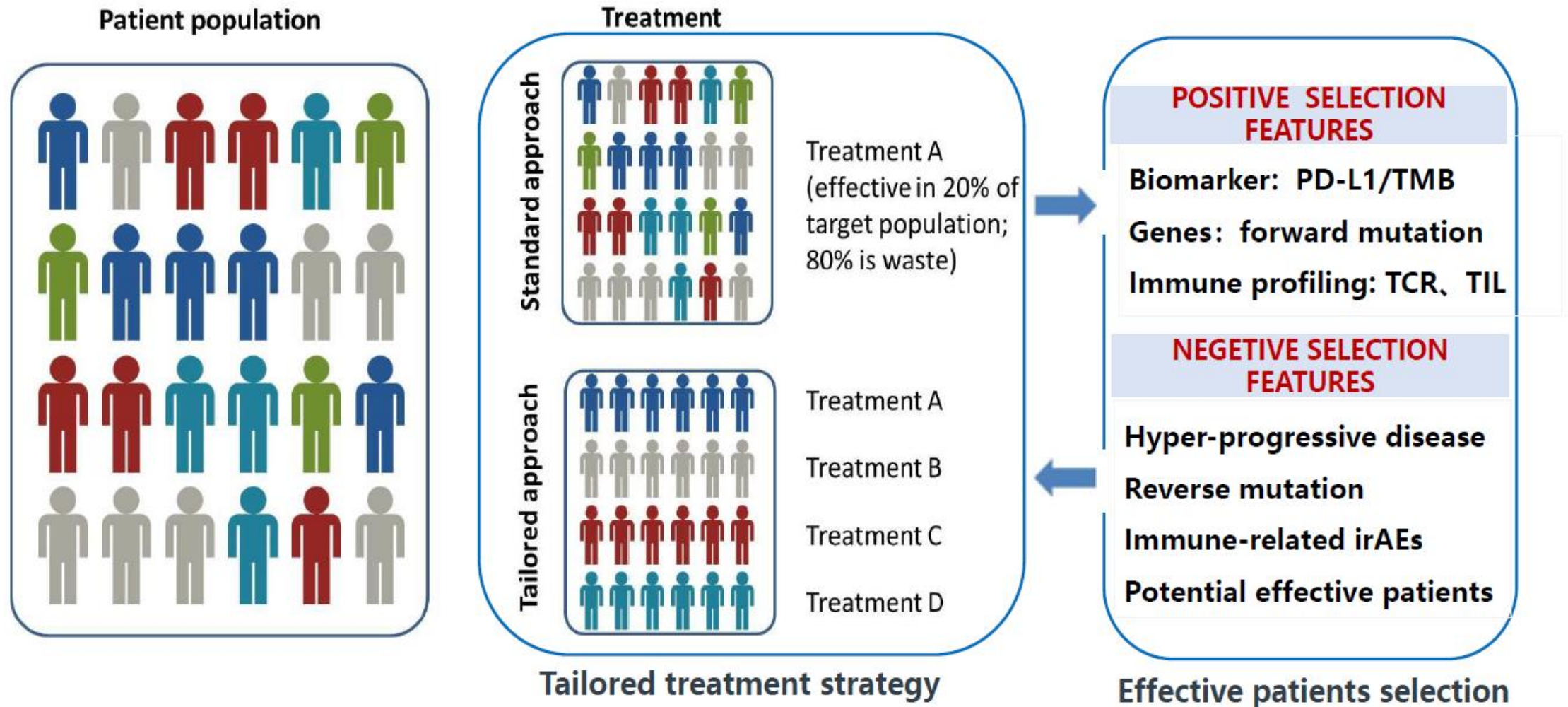
- **General characteristics:** gender, age, body fat distribution;
- **Intestinal commensal microbiota;**
- **Host germline genetics:** HLA diversity and other specific mutations;



## (v) Immune-related adverse events

- **Endocrine irAEs:** thyroid dysfunction;
- **Skin irAEs:** vitiligo, pruritus, lichenoid toxicity;

# Precizní selekce kandidátů k perioperační ICI je klíčem k úspěšnosti léčby



# Potenciální strategie neoadjuvantní léčby na modelu NSCLC

