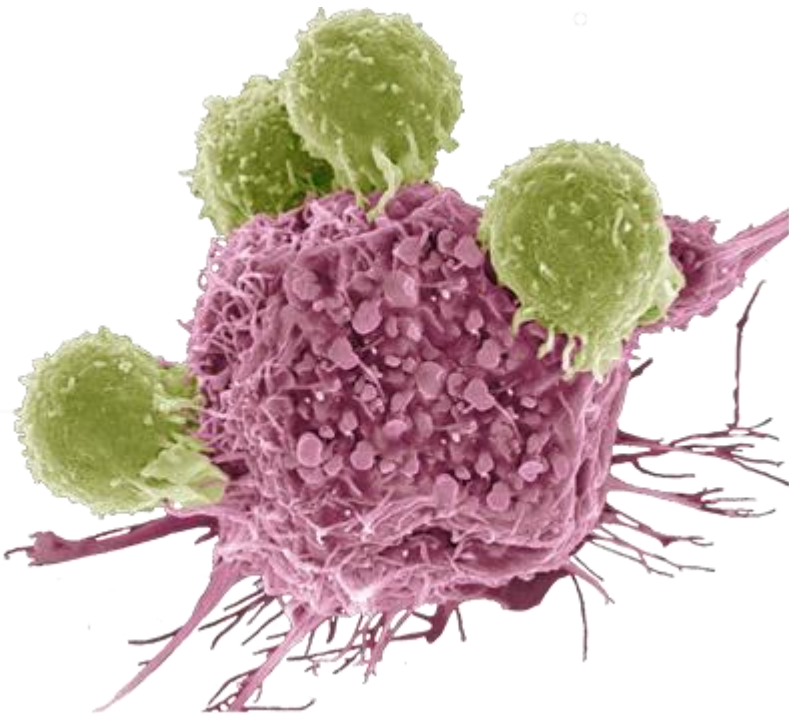


Răspunsul imun în cancer

Curs 9



Objective

- Înțelegerea conceptelor generale referitoare la supravegherea imună și antigenitatea tumorală
- Descrierea diferențelor între tumorile induse de carcinogeni și tumorile induse viral
- Explicarea diferențelor existente în imunoeditare; mecanisme utilizate de celulele maligne în evaziunea imună
- Înțelegerea rolurilor diferite ale Th1, Th2, Th17 și Treg în imunitatea antitumorală
- Enumerarea strategiilor imunologice actuale folosite în imunoterapia afecțiunilor maligne
- Utilizarea cunoștințelor dobândite pentru prevenția apariției cancerului și pentru managementul pacienților cu afecțiuni maligne

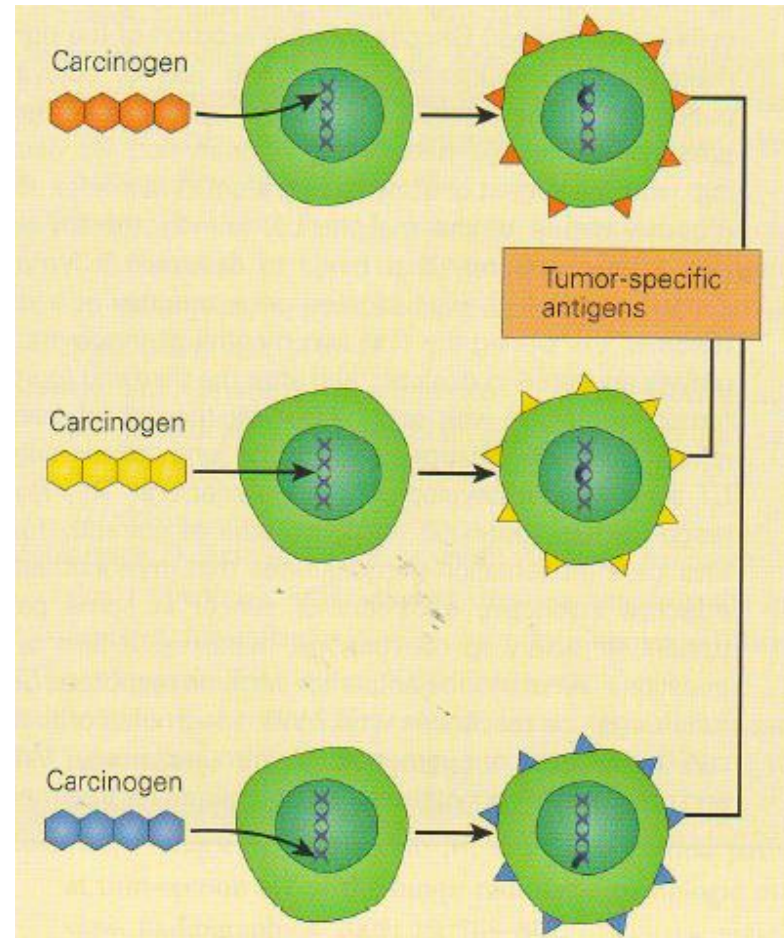
Cuprins

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală
2. Toleranță și status malign
3. Mecanisme imune împotriva celulelor tumorale
4. Mecanisme de evaziune imună ale celulelor tumorale
5. Mecanisme imunosupresoare specifice identificate recent
6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne umane
7. Manipularea terapeutică a limfocitelor T

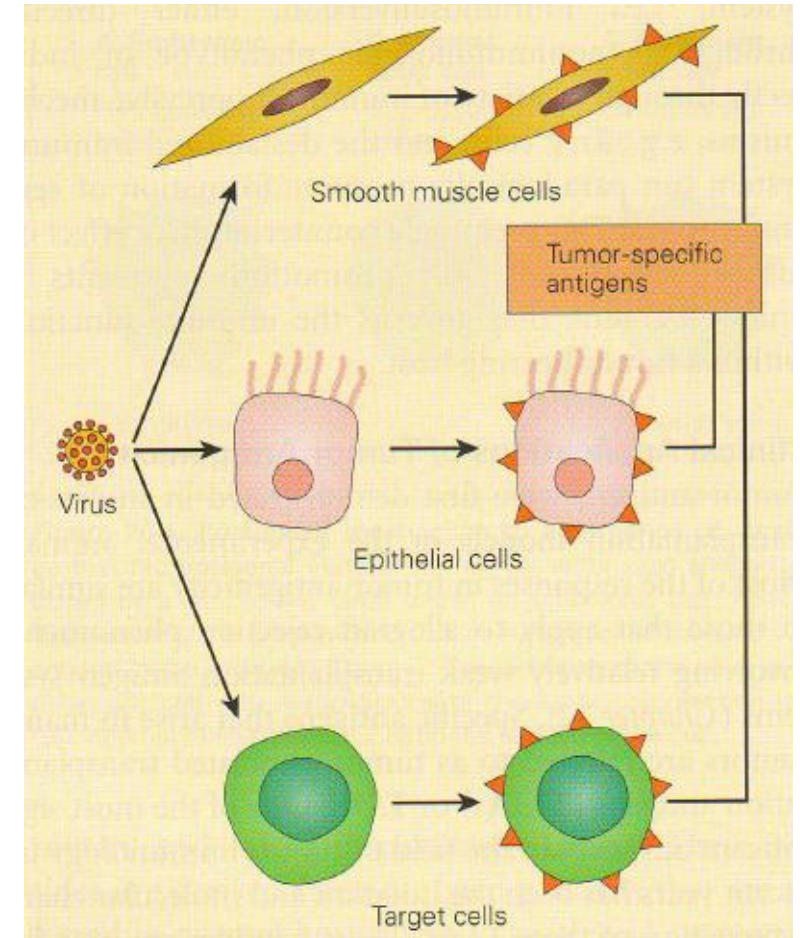
1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

Teoria supravegherii imune - dezvoltată de McFarlane Burnet (1959) și Lewis Thomas (1967)

Antigene specifice tumorale – TAA sau TSA



Indus de carcinogen



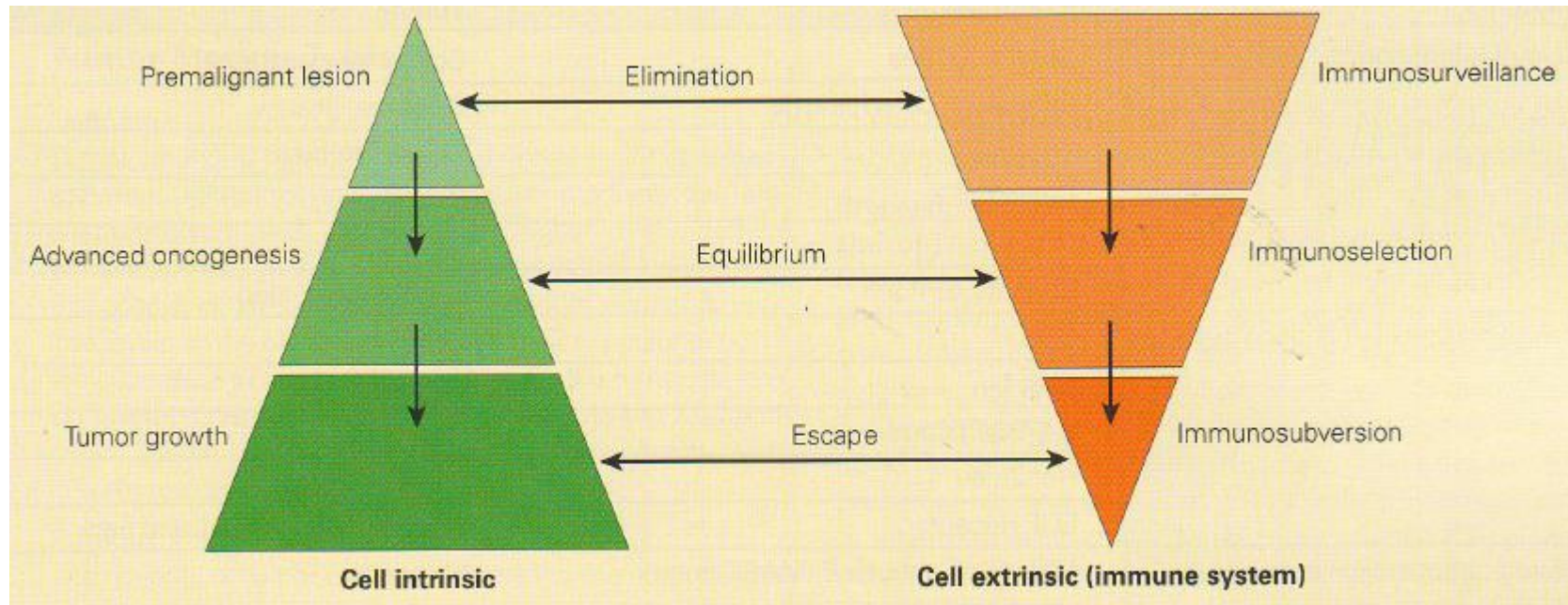
Indus de virus

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

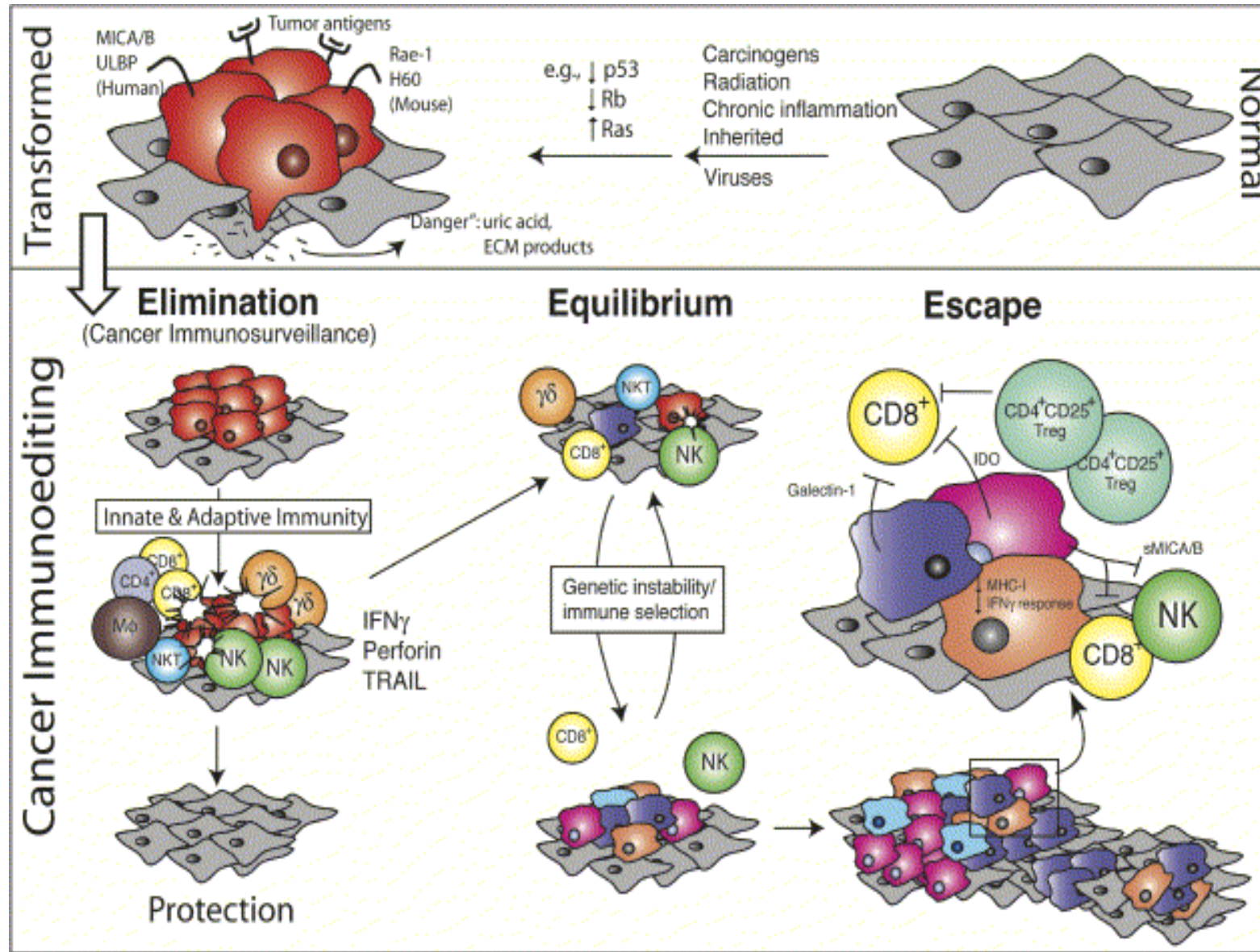
Imunosupraveghere tumorală vs. imunoeditare

Modelare imună și imunoeditare – Robert Schreiber (teoria celor 3 "E"):

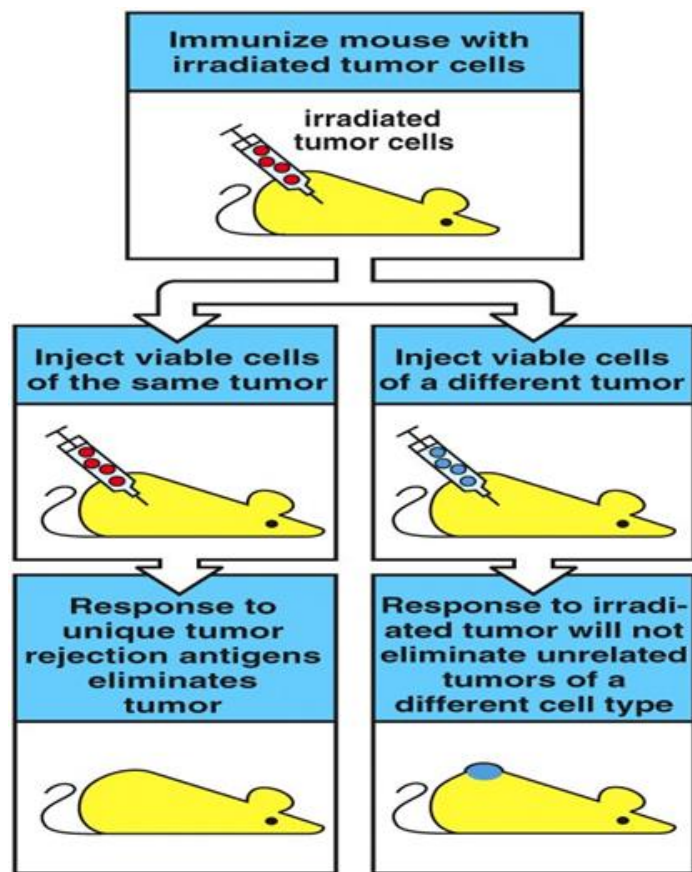
- Eliminare
- Echilibru
- Evaziune



1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală



Dovezi ale imunității anti-tumorale

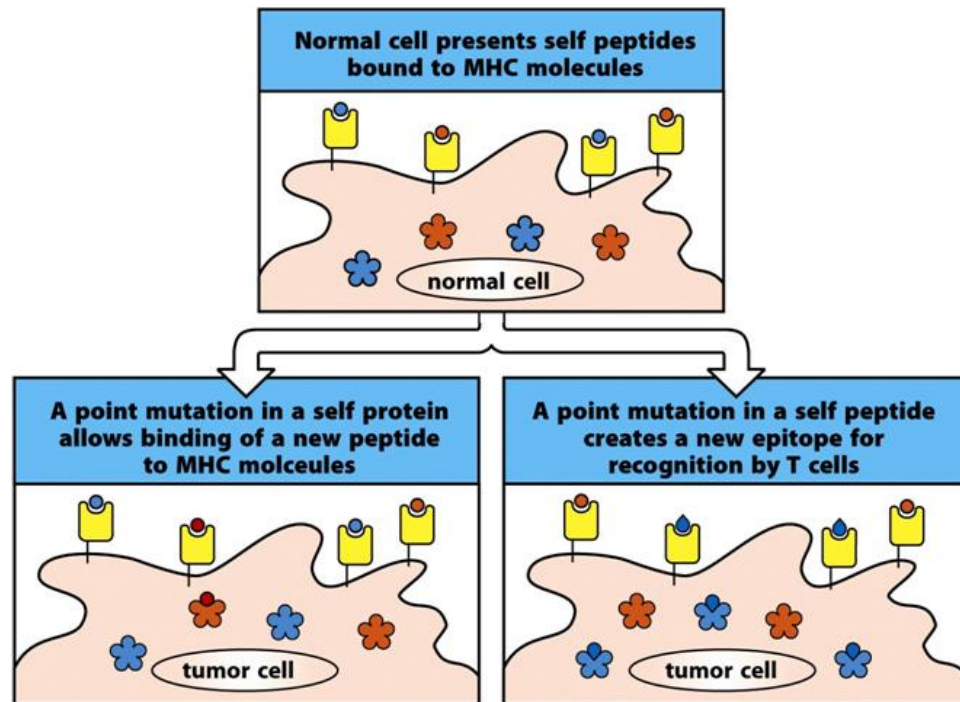


Immunobiology. Garland Science 2005

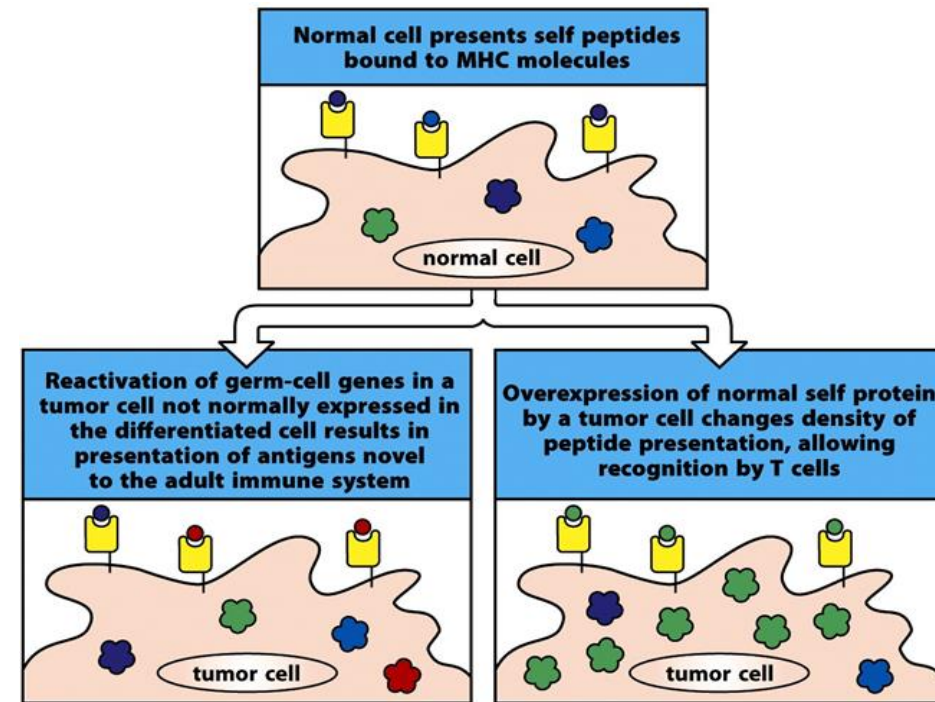
- Regresie spontană: melanom, limfom
- Regresia metastazelor după îndepărtarea chirurgicală a metastazelor pulmonare în cancerul renal
- Infiltrarea tumorilor de către limfocite și macrofage: melanom și cancer mamar
- Proliferarea limfocitară la nivelul nodulilor limfatici
- Incidența crescută a cancerului după imunosupresie, în imunodeficiențe (SIDA, nou-născuți), vârstnici, etc.

Scopul final al imunologiei tumorale este de a induce un **răspuns imun eficient clinic**, care să țintească doar celulele tumorale la pacienții cu cancer.

Eliminare sau toleranță? Afinitate



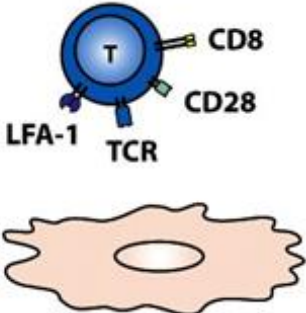
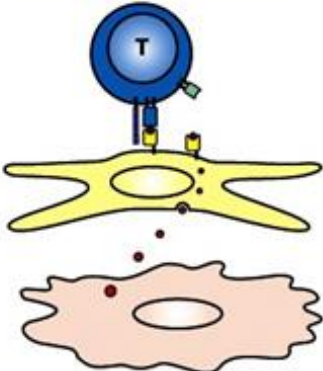
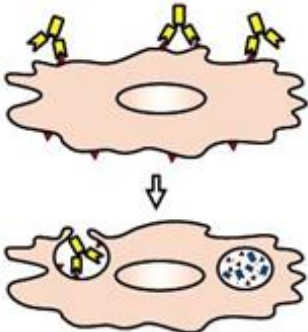
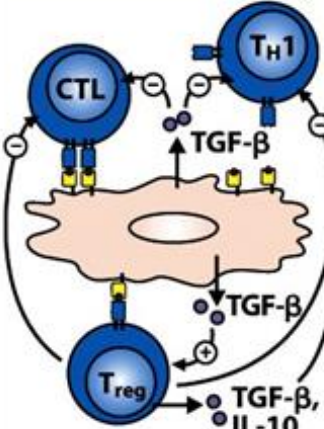
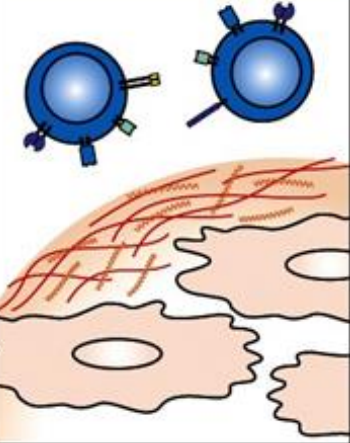
Eliminare: mutații ale antigenelor tumorale



Eliminare: expresia anormală a antigenului

- Șoarecii cărora le lipsește perforina prezintă un risc și o frecvență crescută a limfoamelor
- Șoarecii cu expresie scăzută a RAG și STAT1 dezvoltă tumori digestive și mamare
- Șoarecii fără limfocite T $\gamma\delta$ sunt susceptibili la tumori tegumentare induse de aplicarea topică a agenților carcinoizi
- Supravegherea imună se realizează mai degrabă împotriva tumorilor induse viral decât a tumorilor induse spontan

Evaziune – Sistemul imun ”sculptează” tumorile

Mechanisms by which tumors avoid immune recognition				
Low immunogenicity	Tumor treated as self antigen	Antigenic modulation	Tumor-induced immune suppression	Tumor-induced privileged site
No peptide:MHC ligand No adhesion molecules No co-stimulatory molecules	Tumor antigens taken up and presented by APCs in absence of co-stimulation tolerize T cells	Antibody against tumor cell- surface antigens can induce endocytosis and degradation of the antigen. Immune selection of antigen-loss variants	Factors (e.g., TGF-β) secreted by tumor cells inhibit T cells directly. Induction of regulatory T cells by tumors	Factors secreted by tumor cells create a physical barrier to the immune system
				

Răspunsul imun modifică tumorile astfel încât acestea nu vor mai fi identificate de către sistemul imun = **evaziune tumorală**

Tumorile modifică răspunsul imun prin activarea celulelor imune supresoare = **evaziune tumorală**

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

Aplicații clinice ale antigenității tumorale

Categorie	Exemple	Tip tumoral
Antigene unice specific-tumorale	P21/ras mutant Imunoglobuline idiotip β -catenina p53 mutant CDK4 EGFR mutant	Colorectal, pancreatic Limfoame LB Colorectal, mamar Pancreatic Melanom Glioblastom, plămân
Peptide antigene self supraexprimate	CEA Muc-1 EpCam Her-2/neu EGF receptor	Colorectal Colorectal Colorectal Mamar Colorectal, plămân, cap
Antigene tumorale nespecifice	Melanoma antigen E (MAGE)	Melanom
Antigene asociate virusurilor	HPV HBV EBV	Cervical Hepatocelular Limfoame LB

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

Markeri tumorali de uz clinic

- Grup de **proteine, hormoni, enzime, receptori și alți produși celulari**, care sunt supraexprimați și produși în cantități crescute de către celulele maligne
- Constituenți celulari normali, prezenți în cantități scăzute la persoanele sănătoase
- Sunt utilizați pentru monitorizarea pacienților pentru recurențe tumorale, în timpul sau după efectuarea tratamentului
- Unii markeri sunt asociați cu evoluție mai agresivă a tumorilor, cu rată crescută de recurență, având valoare în stadializarea și prognosticul cancerului
- Majoritatea markerilor tumorali nu sunt utili pentru teste de screening
- Pot da rezultate fals pozitive: PSA ↑ în infecțiile urinare sau hipertrofie prostatică benignă; CA-125 ↑ în inflamația trompelor uterine; CEA/CA-20-9 ↑ în boli inflamatorii intestinale

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

Markeri tumorali de uz clinic

Denumire	Tip marker tumoral	Utilizare clinică
Alfa fetoproteina (AFP)	Antigen oncofetal	Diagnostic prenatal al spinei bifida; diagnostic și monitorizare pacienților cu cancer testicular; crescut în 80% dintre tumorile hepatice
CA (cancer) 125	Antigen proteic	Diagnostic și monitorizare pacienți cu cancer ovarian; poate fi crescut în cancer hepatic, pulmonar, gastric, ovarian, mamar, pancreatic, tract digestiv
Antigenul carcinoembrionic (CEA)	Antigen oncofetal	Cancer colorectal
Receptor estrogenic (ER)	Receptor tisular pentru estrogen	Răspuns la tratamentul cu inhibitori ai ER (tamoxifen)
Receptor de progesteron (PR)	Receptor tisular pentru progesteron	Valoare prognostica in cancerul mamar

1. Conceptul de supraveghere imunologică și antigenitate tumorală

Markeri tumoral de uz clinic

Denumire	Tip marker tumoral	Utilizare clinică
Gonadotropina corionică umană (hCG)	Hormon produs de celulele trofoblastului și de placentă în dezvoltare	Tumori trofoblastice și coriocarcinoame; 60% dintre cancerule testiculare secretă hCG
Antigen prostatic specific (PSA)	Glicoproteină de dimensiuni reduse, cu activitate proteazică, specifică pentru țesutul prostatic; se găsește în formă liberă și legată	Prezentă în cantități scăzute la bărbații adulți; niveluri crescute se întâlnesc în cancerul de prostată, hipertrofie prostatică benignă, inflamația prostatei
CA-20-9/CA-19-9		Cancer pancreatic

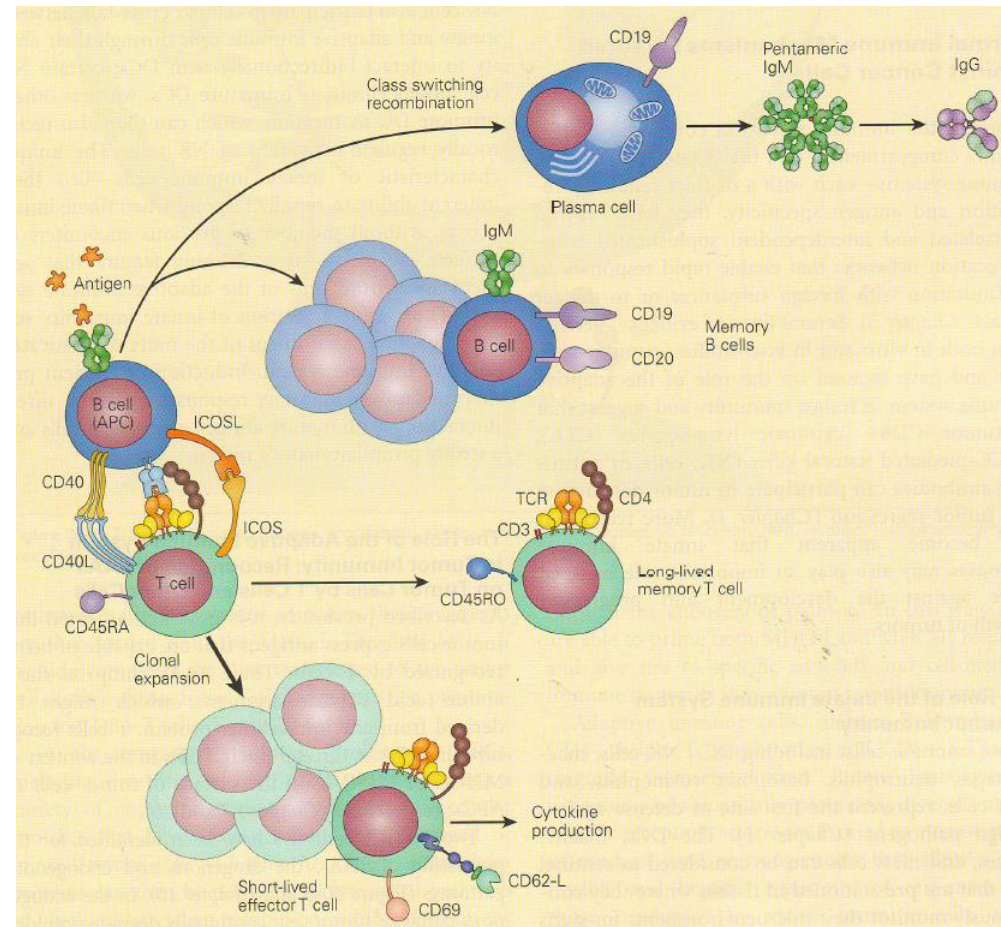
2. Toleranță și status malign

- Limfocitele T care recunosc antigenele self dominante sunt îndepărtate la nivel timic – selecție negativă
- Limfocitele T autoreactive, cu recunoaștere redusă a moleculelor MHC sunt neglijate
→ toleranță centrală
- Limfocite T în țesuturi periferice

Recunoașterea antigenelor self

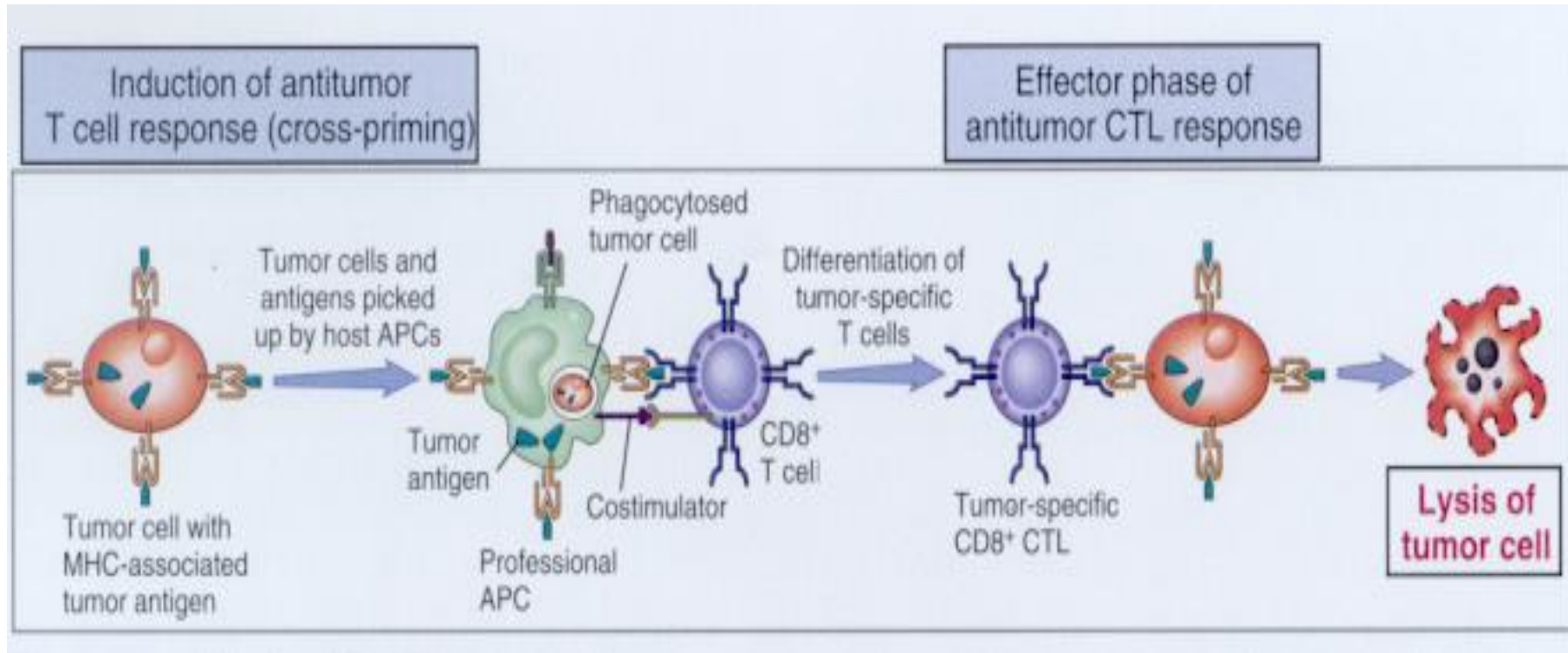
- Semnalul 1: TCR + peptide antigenice prezentate de MHC
- Semnalul 2: molecule co-stimulatoare (CD28 de pe LT cu molecule B7 de pe APC; CTLA-4 = CD152, semnal inhibitor; CD28 semnal stimulator)

Cross-presentation și cross-priming



2. Toleranță și status malign

Cross-presentation și cross-priming



3. Mecanisme imune normale împotriva celulelor tumorale

3.1. Rolul sistemului imun înnăscut în imunitatea tumorală

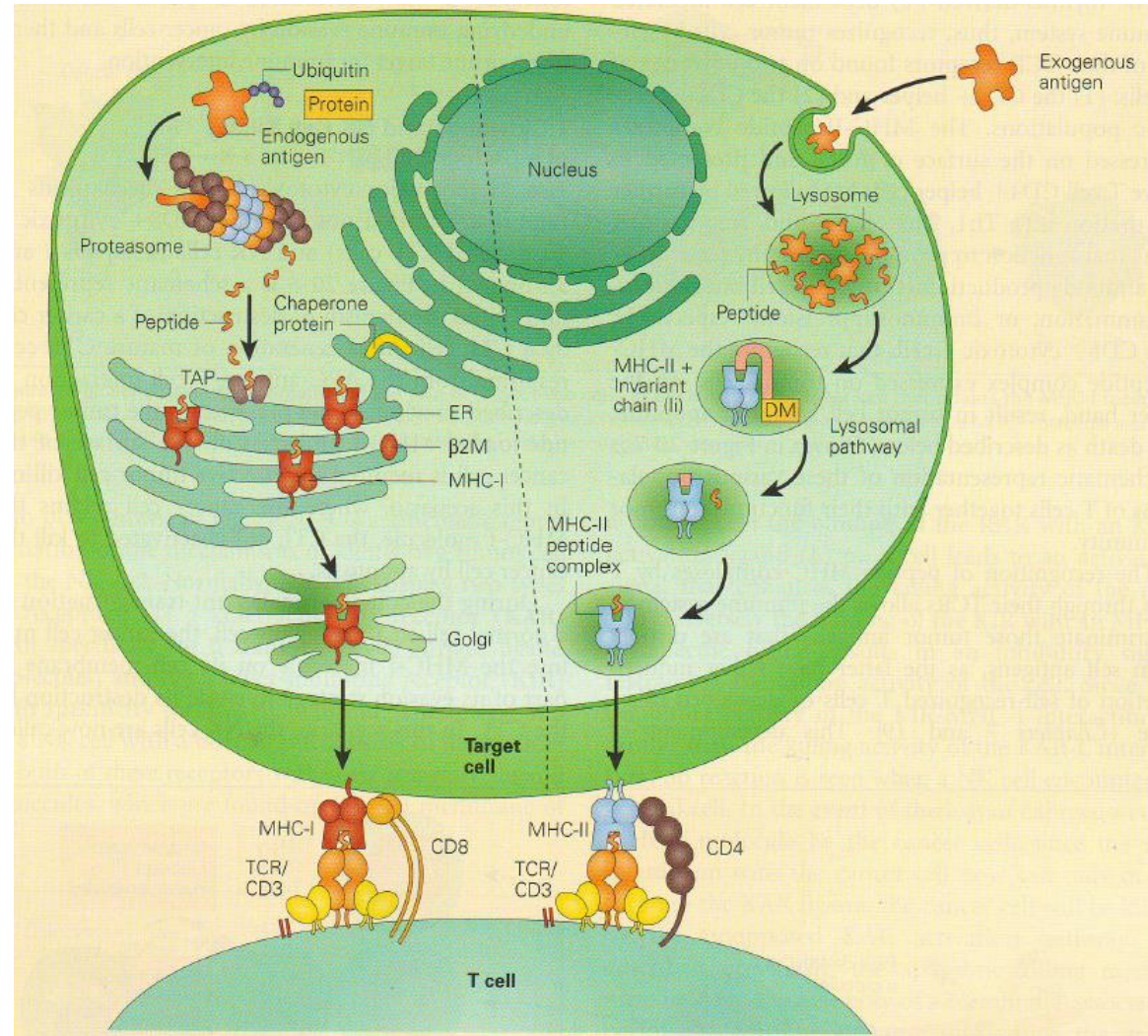
- prima linie de apărare împotriva agenților patogeni: DC, NK, macrofage, neutrofile, bazofile, mastocite
- eliberează mediatori solubili: citokine, chemokine, proteaze de remodelare a matricei, mediatori bioactivi (histamina, metaboliti ai prostaglandinelor)
- induc mobilizarea și infiltrarea adițională cu leucocite la nivelul țesutului afectat
- DC preiau antigenele tumorale și migrează spre organele limfoide, unde prezintă peptidele procesate limfocitelor T pentru inducerea răspunsului imun specific

3.2. Rolul sistemului imun adaptativ în imunitatea tumorală

- recunoașterea TAA de către limfocitele T
- distrugerea celulelor tumorale de CTL și NK
- producerea de anticorpi

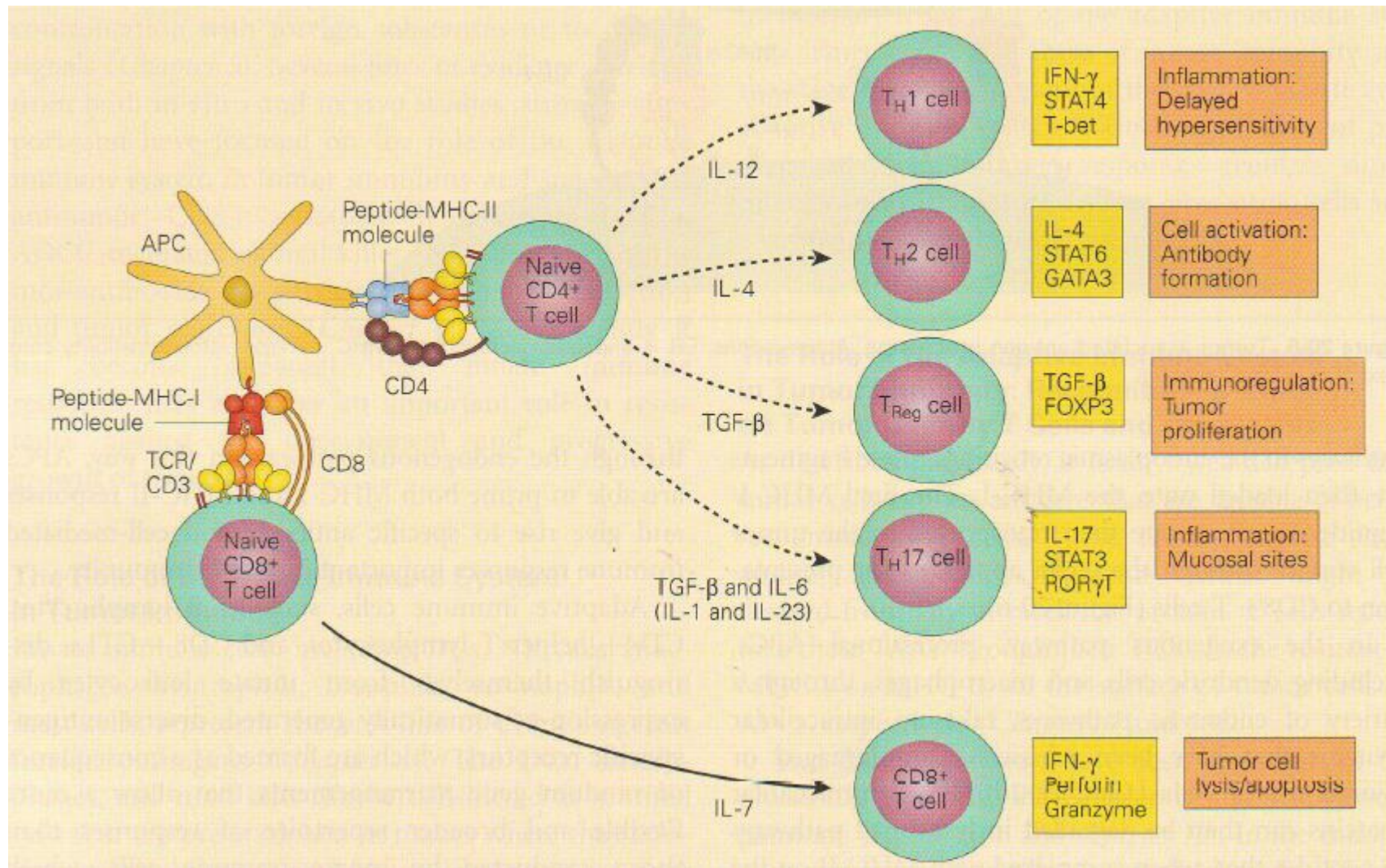
3. Mecanisme imune normale împotriva celulelor tumorale

Procesarea antigenelor asociate tumoral – TAA (sistem imun înnăscut)



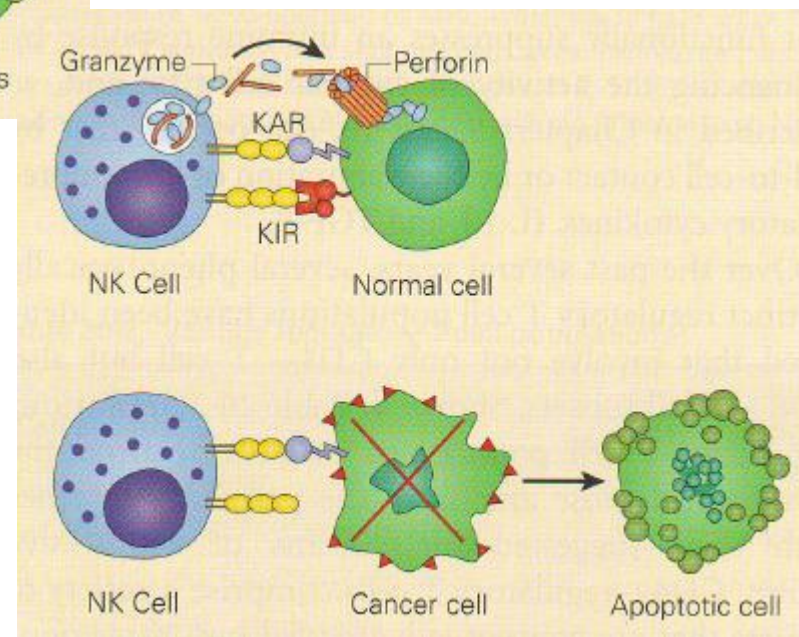
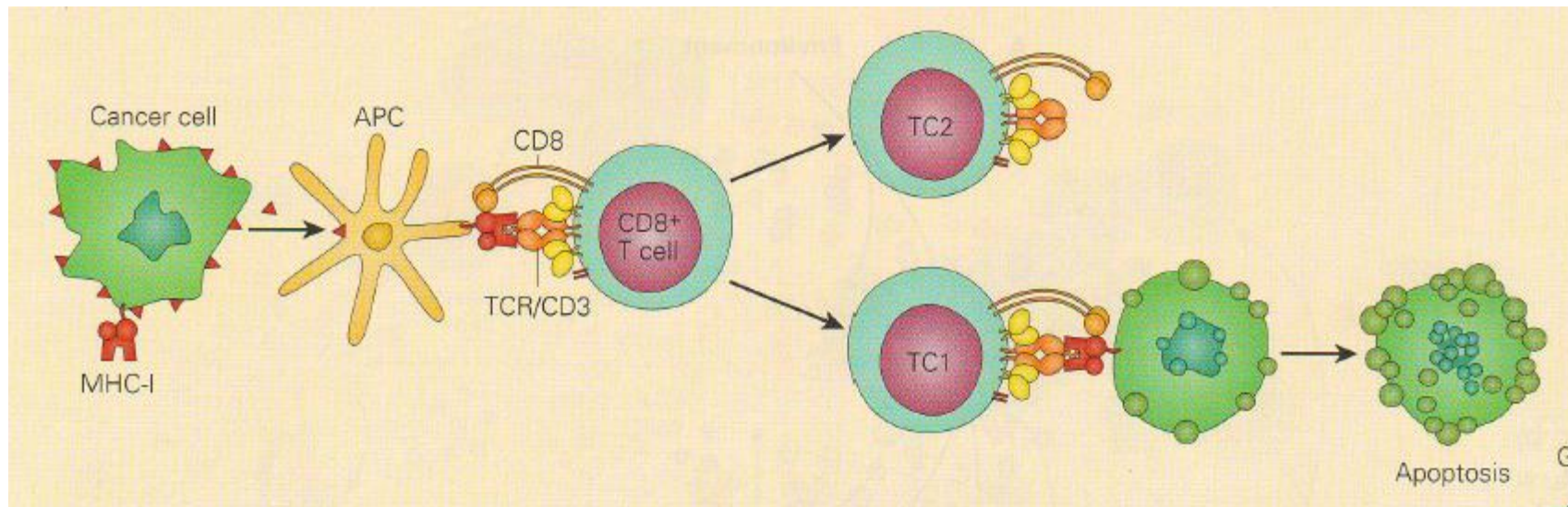
3. Mecanisme imune normale împotriva celulelor tumorale

Funcțiile populațiilor LT CD4+ și CD8+ în imunitatea tumorală

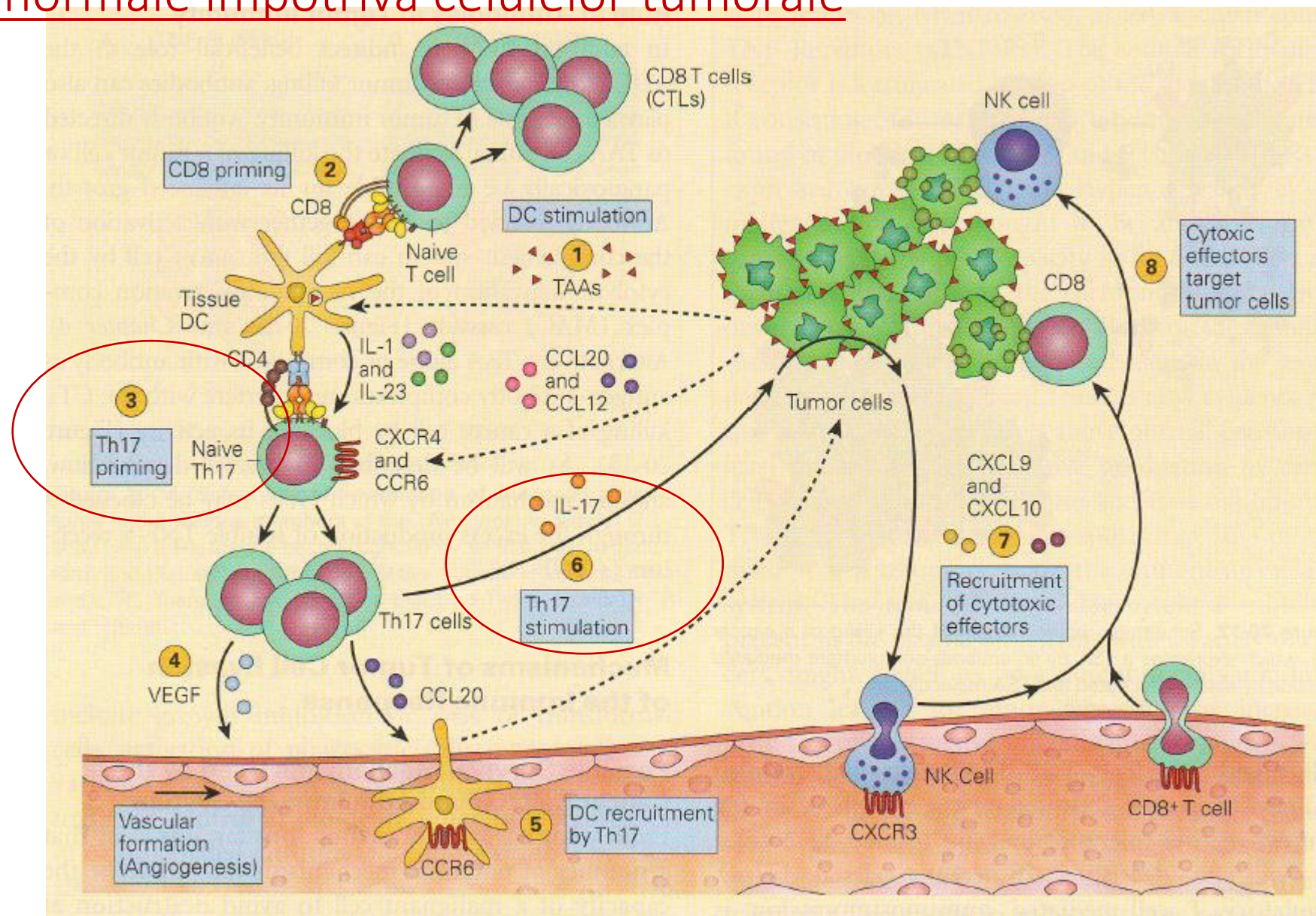


3. Mecanisme imune normale împotriva celulelor tumorale

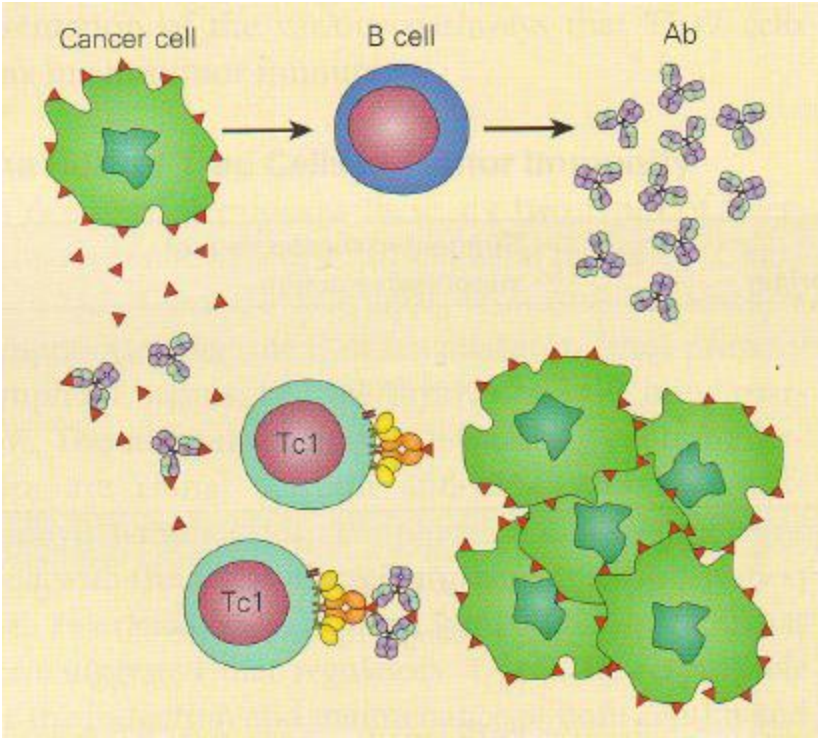
Funcțiile populațiilor LT CD8+ și celulelor NK în imunitatea tumorală



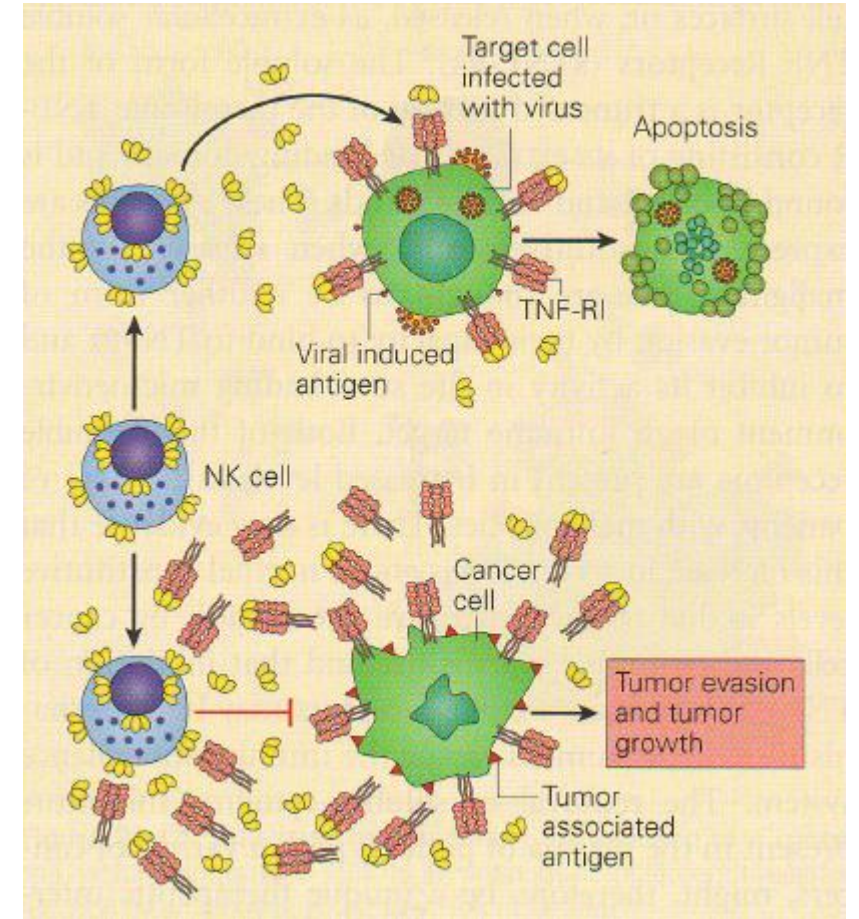
3. Mecanisme imune normale împotriva celulelor tumorale



4. Mecanisme de evaziune imună ale celulelor tumorale



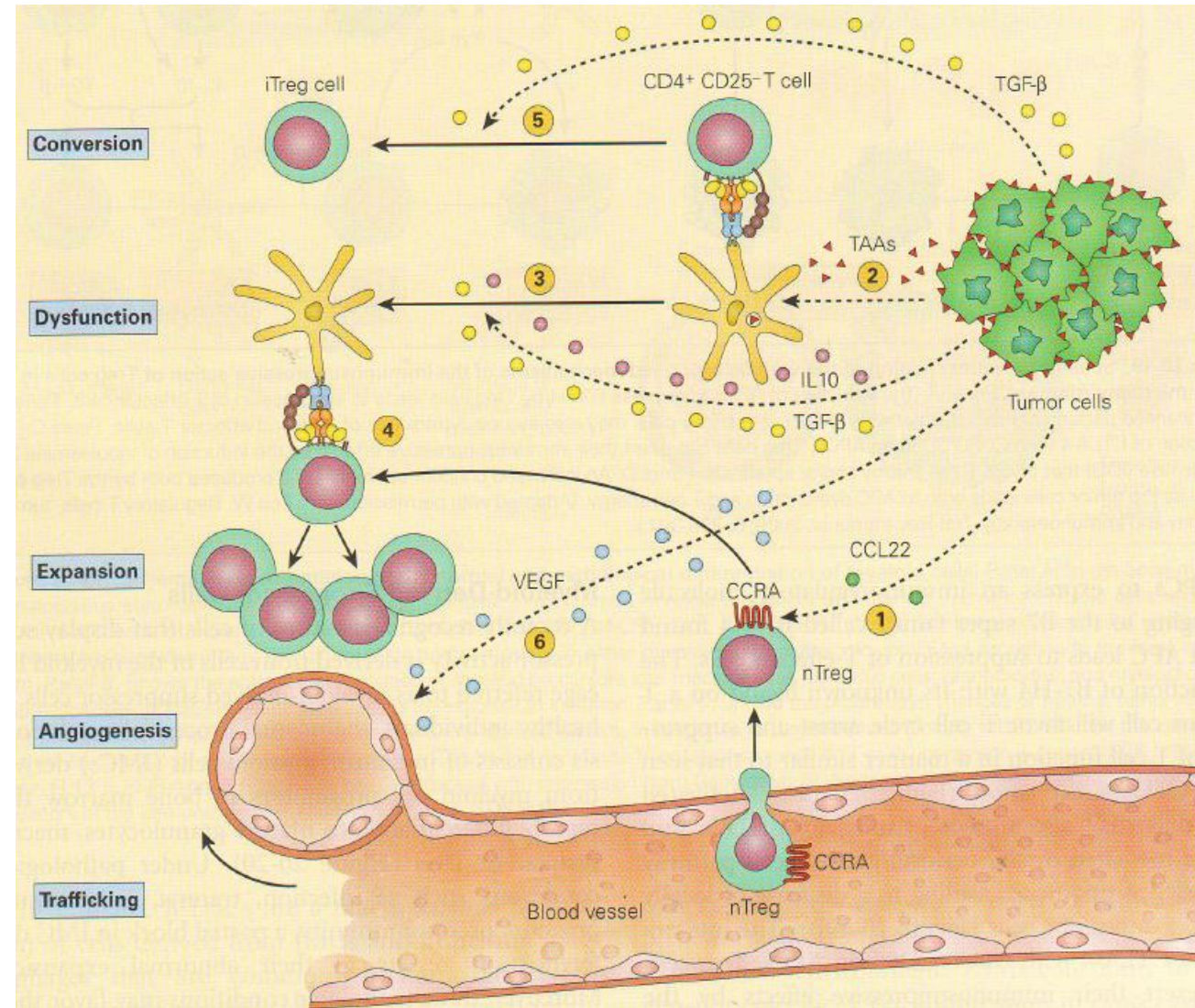
Efecte inhibitorii ale complexelor TSA-anticorp



Producerea excesivă a sTNF-Rs în micromediul tumoral

4. Mecanisme de evaziune imună ale celulelor tumorale

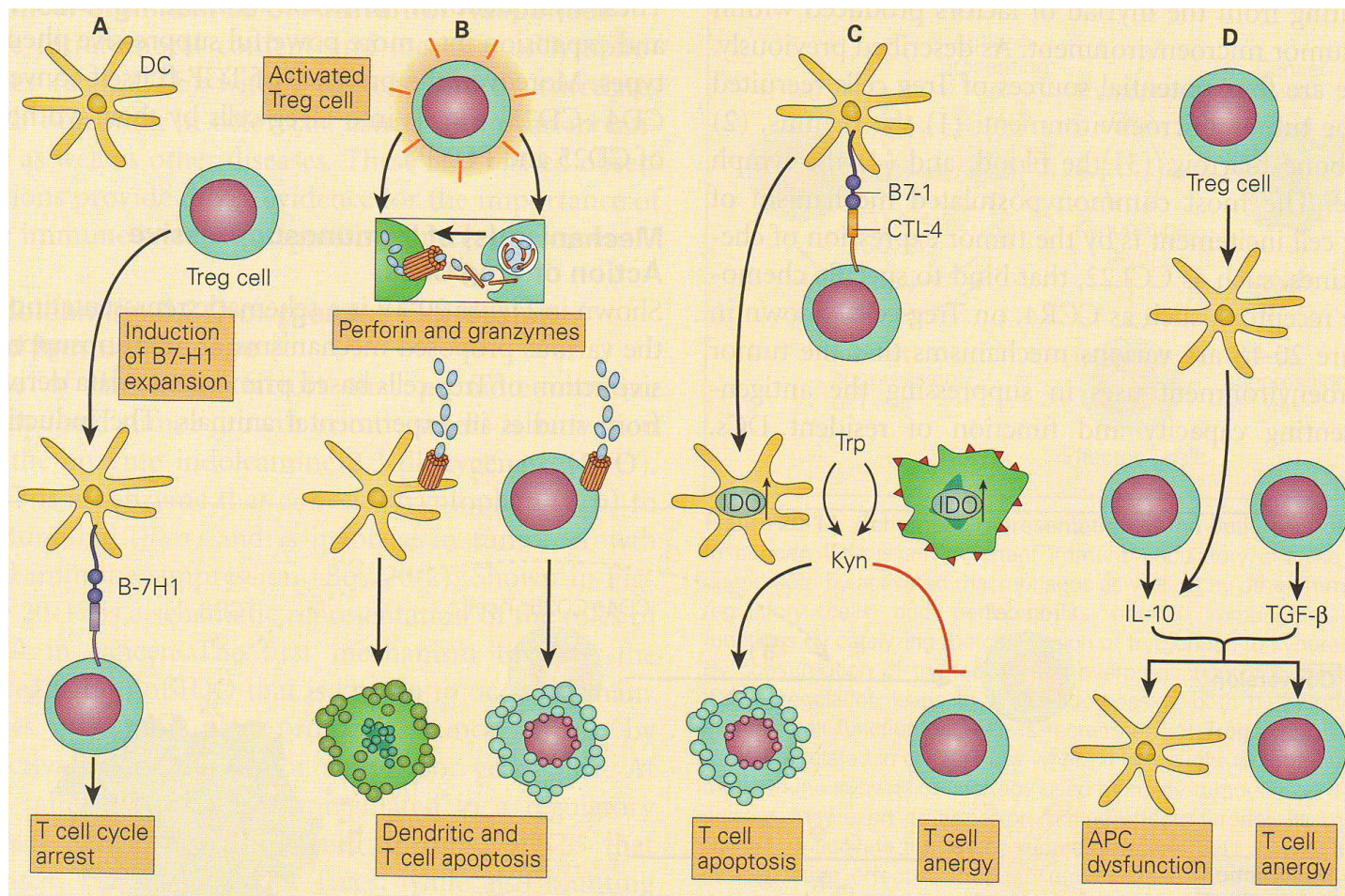
Mecanisme prin care micromediul tumoral induce supresia prezentării antigenice și funcțiile DC



4. Mecanisme de evaziune imună ale celulelor tumorale

Mecanisme imunosupresoare induse de **limfocitele Tregs** la nivelul micromediului tumoral

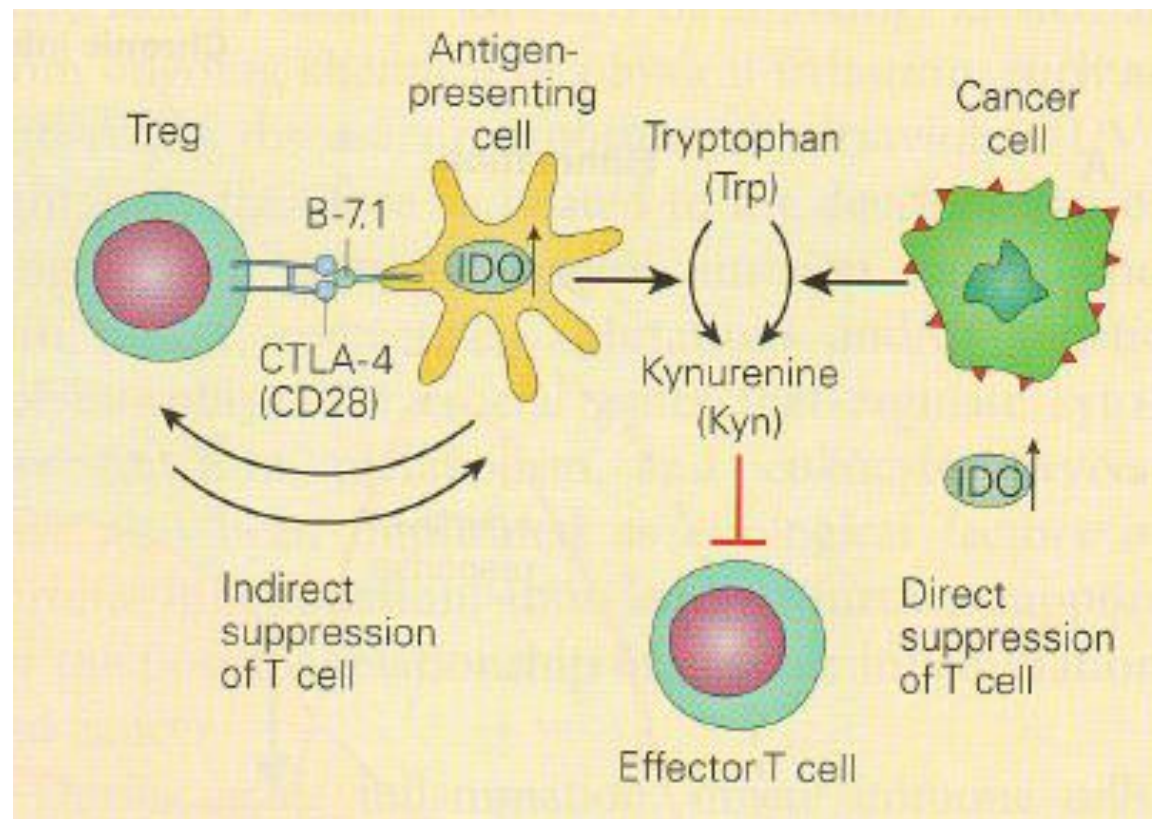
- A. Inducerea APC spre expresia B7-H4 duce la supresia limfocitelor T efectoare
- B. $\uparrow$ căii perforine/granzime B de către Tregs poate induce citotoxicitate asupra DC și limfocitelor T efectoare
- C. Interacțiunea CTLA-4 cu CD80/CD86 de pe APC; Tregs își exercită efectele imunosupresoare prin inducerea IDO, care favorizează anergia celulară și apoptoza
- D. Concentrația $\uparrow$ de TGF- β (produs de Tregs și celulele tumorale) duce la disfuncția APC și anergia limfocitelor T



5. Mecanisme imunosupresoare specifice identificate recent

Expresia indolaminei-2,3 dioxigenazei

- IDO = enzimă imunomodulatoare
- produsă de macrofage activate
- catalizează conversia triptofanului în kinurenină
- IDO este up-regulated în celulele tumorale



6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Chimioterapie / chemoterapie convențională

Clase	Descriere	Componente
Agenți alkilanți	Disturbă AND-ul și împiedică mitoza, independent de fazele ciclului celular	• Clorambucil, ciclofosamidă, izofosamidă, melphalan • Alkilsulfonați – busulfan • Nitrozuree – streptozotocin, carmustin, lomustin • Triazine – dacarbazină • Etilenimine – thiotepa, altretamină • Platină – cisplatin, carboplatin, oxalaplatin
Antimetaboliți	Blochează faza S de diviziune a ciclului celular și substituie nucleozide	• 5-fluorouracil (5-FU), 6-mercaptopurine (6-MP) • Citarabina, capecitabine, fludarabine, gemcitabine, metotrexat, pemetrexed, pentostatin, thioguanine
Antracicline	Antibiotice anti-tumorale, care blochează replicarea ADN-ului	Doxorubicina, daunorubicina, idarubicina, pirarubicina
Inhibitori de topoizomerază	Împiedică formarea AND-ului monocatenar în vederea replicării	Topotecan, irinotecan, etoposide, teniposide
Alkaloizi (agenți anti-microtubuli)	Inhibitori mitotici, blochează faza M a ciclului celular; blochează funcția microtubulilor (alfa și beta tubulina)	• Taxani – paclitaxel, docetaxel (împiedică dezasamblarea microtubulilor) • Vinca alkaloizi – vinblastina, vincristina, vinorelbine (împiedică asamblarea microtubulilor)
Corticosteroizi		Prednisone, metilprednisolon, dexametazonă

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Imunoterapia convențională

1. Utilizarea anticorpilor monoclonali

Anticorp	Ținta	Mecanism de acțiune	Utilizare clinică
Cetuximab Panitumumab Matuzumab	EGFR	Inhibarea creșterii tumorale prin legarea de EGFR	Tumori colorectale, cap, gât care exprimă EGFR
Trastuzumab (Herceptin)	HER2	Neutralizare prin legare cu HER2	Cancer mamar
Rituximab	CD20 de pe suprafața LB	Citotoxicitate dependentă de complement și mediată de ADCC	Limfoame, CD20+, non-Hodgkin, artrită reumatoidă
Iod-131 tositumomab și ytriu-90 ibritomomab (Zevalin)	CD20 de pe suprafața LB	Efecte similare Rituximab + radiație ionizantă	Limfoame non-Hodgkin
Bevacizumab (Avastin)	VEGF	Legarea de VEGF și inhibarea angiogenezei	Carcinom metastatic de colon sau rect, cancer pulmonar, mamar, renal

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Imunoterapia convențională

1. Utilizarea anticorpilor monoclonali

Anticorp	Ținta	Mecanism de acțiune	Utilizare clinică
Alemtuzumab (Campath)	CD52	Activare sistem imun	Leucemie limfocitară cronică (LLC)
Brentuximab vedotin (Adcetris)	CD30 + MMAE	Legera specifică de limfocite + livrare chemoterapeutic	Limfoame Hodgkin
Ado-trastuzumab emtansine (Kadcyla/TDM-1)	Her2 + DM1	Neutralizare Her2 + livrare chemoterapeutic	Cancer mamar
Denileukin (IL-2) diftitox (Ontak)	CD25	Livrează toxina difterică limfocitelor cu receptor de IL-2	Limfom cutanat cu limfocite T
Blinatumomab (Blincyto)	CD19 și CD3	Anticorp bispecific	Leucemie acută limfocitară (LAL)

MMAE = agentul antimicrotubular monometil auristatin E

DM1 = inhibitor microtubular

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

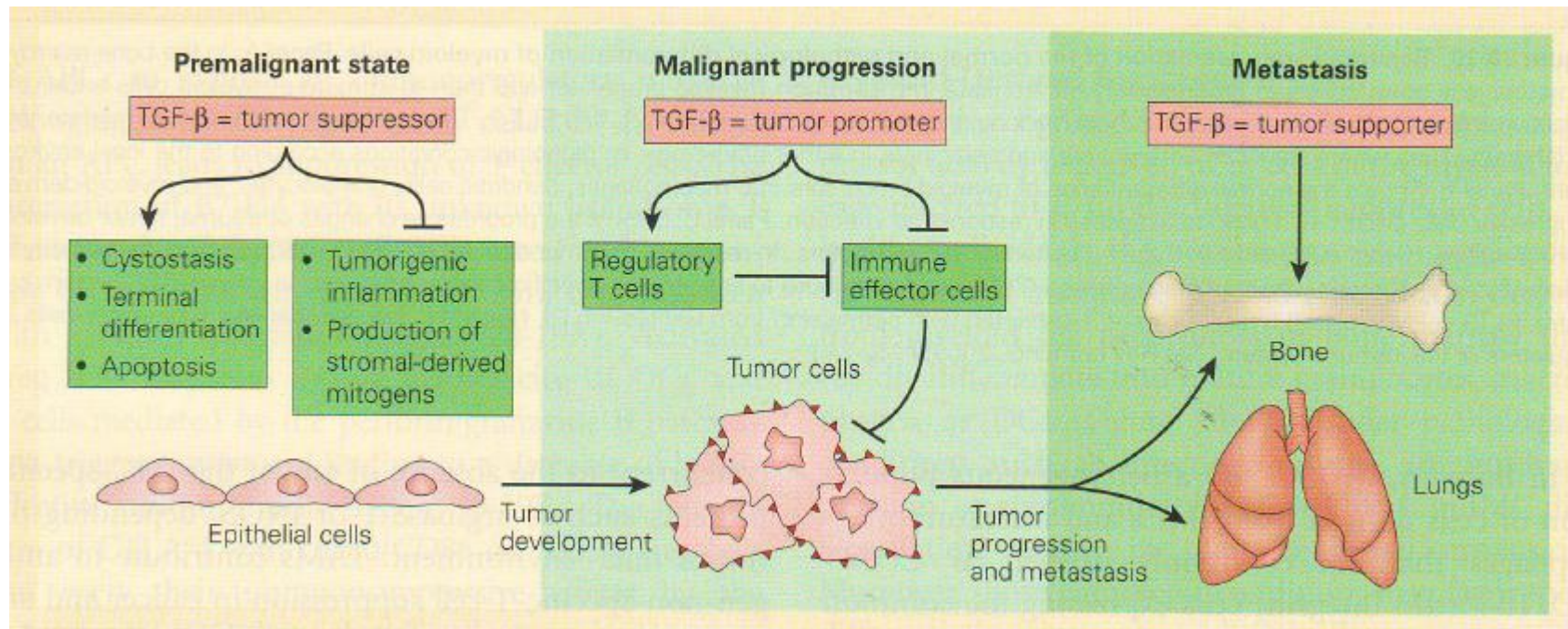
Imunoterapia convențională

1. Utilizarea anticorpilor monoclonali
2. Vaccinuri împotriva antigenelor tumorale (TAA, peptide tumorale)
 - **Sipuleucel-T (Provenge™)** – cancer prostatic metastatic – DCs pulsate cu peptide HLA-A*02:01-restricted derivate din antigenul membranal specific prostatic (PSMA).
 - **GVAX** - vaccin autolog cu celule transduse cu GM-CSF; GVAX recrutează DC pentru prezentarea antigenelor tumorale și activarea limfocitelor T citotoxice; stimulează maturarea DC prin up-reglarea expresiei de B7
 - **Canvaxin™** - 3 linii de melanom combinate cu BCG ca adjuvant pentru melanom
 - **Belagenpumatucel-L** – vaccin alogeneic cu 4 linii tumorale NSCLC modificate genetic pentru secreția de oligonucleotide anti-sens la citokina imunosupresoare TGF-β2
 - **Oncophage/Vitespen** – Gp96 în cancerul renal
 - **Trovax** – vaccin MVA (modified vaccinia strain Ankara, fam. poxviridae) vector-based pentru cancerul renal, țintește antigenul 5T4
 - **CimaVax-EGF** – vaccin cu N. Meningitidis + EGF în NSCLC

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Imunoterapia convențională

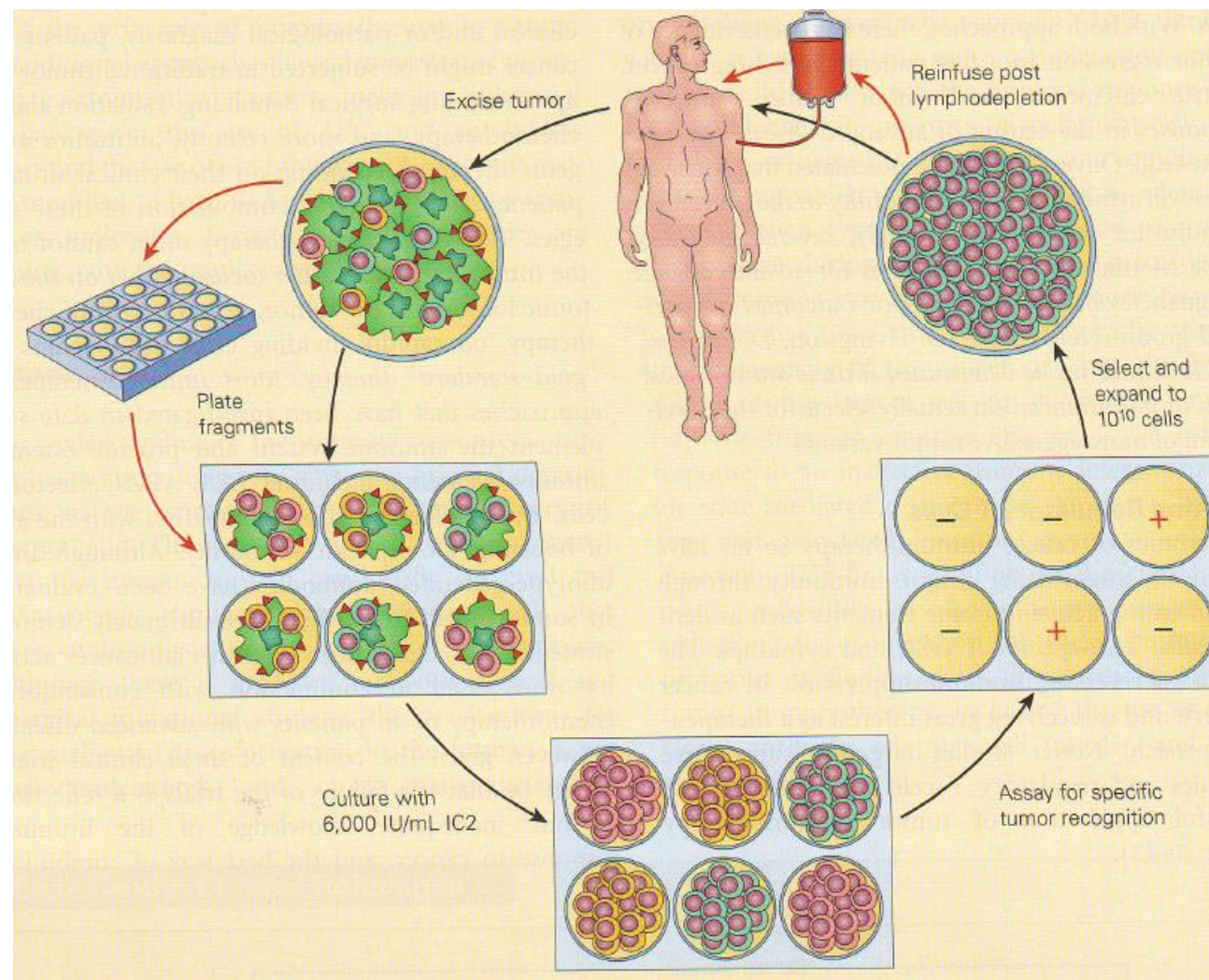
1. Utilizarea anticorpilor monoclonali
2. Vaccinuri împotriva antigenelor tumorale (TAA, peptide tumorale)
3. Utilizarea citokinelor (IL-7, IL-15, IL-21) sau a inhibitorilor citokinici (TGF- β) sau a altor căi de semnalizare (CTLA-4/check point inhibitors)



6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Imunoterapia convențională

1. Utilizarea anticorpilor monoclonali
2. Vaccinuri împotriva antigenelor tumorale (TAA, peptide tumorale)
3. Utilizarea citokinelor (IL-7, IL-15, IL-21) sau a inhibitorilor citokinici (TGF- β) sau a altor căi de semnalizare (CTLA-4/check point inhibitors)
4. **Transfuzia de limfocite T efectoare**
 - Izolate de la pacient
 - Separate prin tehnici diverse: streptametri (molecule MHC asociate cu antigen specific tumoral)
 - Modificate genetic (CAR-T cells)
 - Reinfuzate la același pacient (transfer autolog)



6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne

Tumori umane

Imunoterapii anti-tumorale tradiționale

Rezecție chirurgicală
Radioterapie
Chimioterapie
Terapie anti-angiogenică

Noi imunoterapii anti-tumorale

Ținta = Limfocite Tregs

- depleție de Tregs (Danileukin diftitox, anticorpi anti-CD25 specifici/ciclofosfamidă)
- Blocarea migrării (anticorpi anti-CCL22)
- Blocarea diferențierii și semnalizării (blocarea FoxP3)

Ținta = molecule supresoare

- Blocarea moleculelor supresoare (B7-H1, B7-H4, IDO, arginaza) de pe APC
- Blocarea moleculelor supresoare (CTLA4, PD1) de pe limfocitele T
- Blocarea moleculelor supresoare solubile (TGF- β , IL-10, VEGF, COX2)

Imunoterapii anti-tumorale convenționale

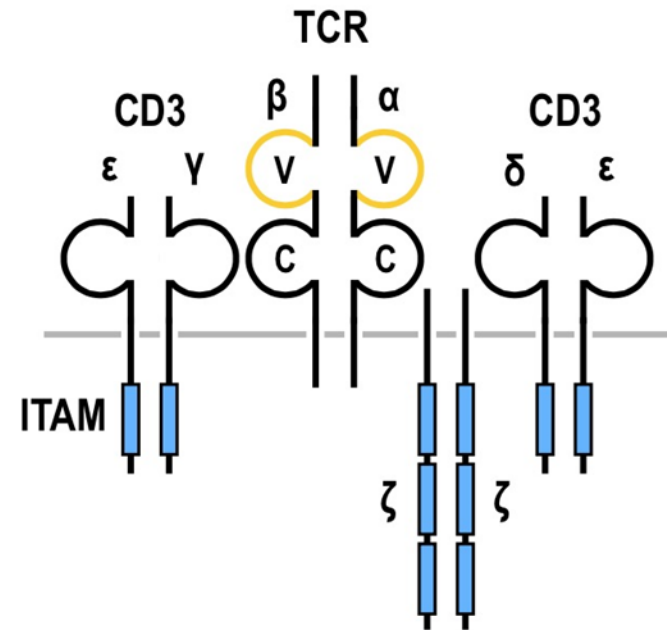
Antigene asociate tumorilor (peptide tumorale)
Vaccinare cu APC (celule dendritice)
Transfer de limfocite T efectoare
Administrare de citokine/chemokine (IL-7, IL-15, IL-21)

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – CAR-T cells

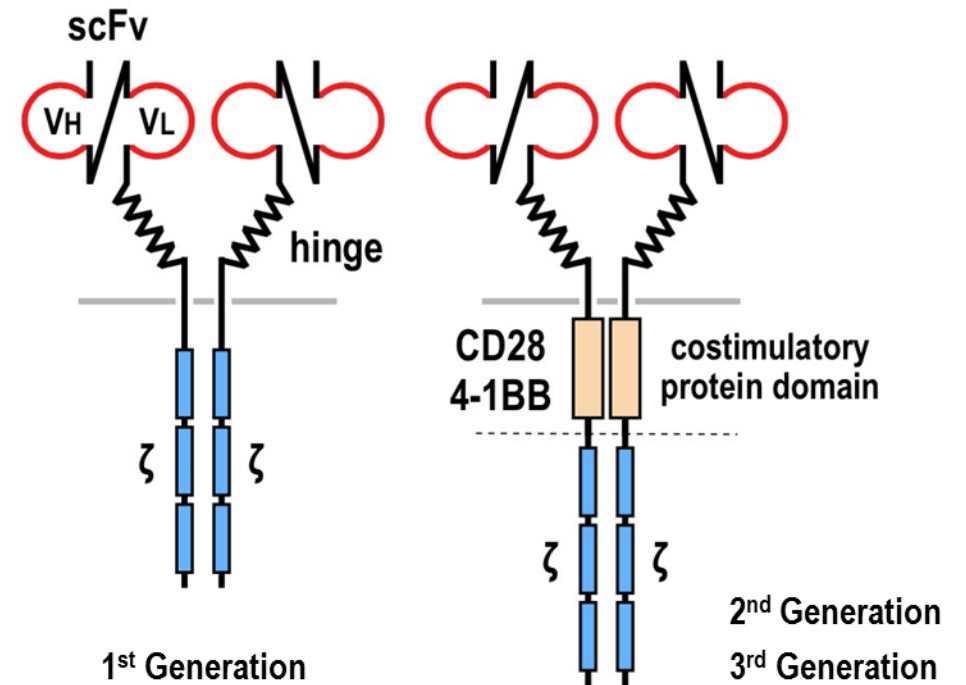


Emily Whitehead, 6 ani

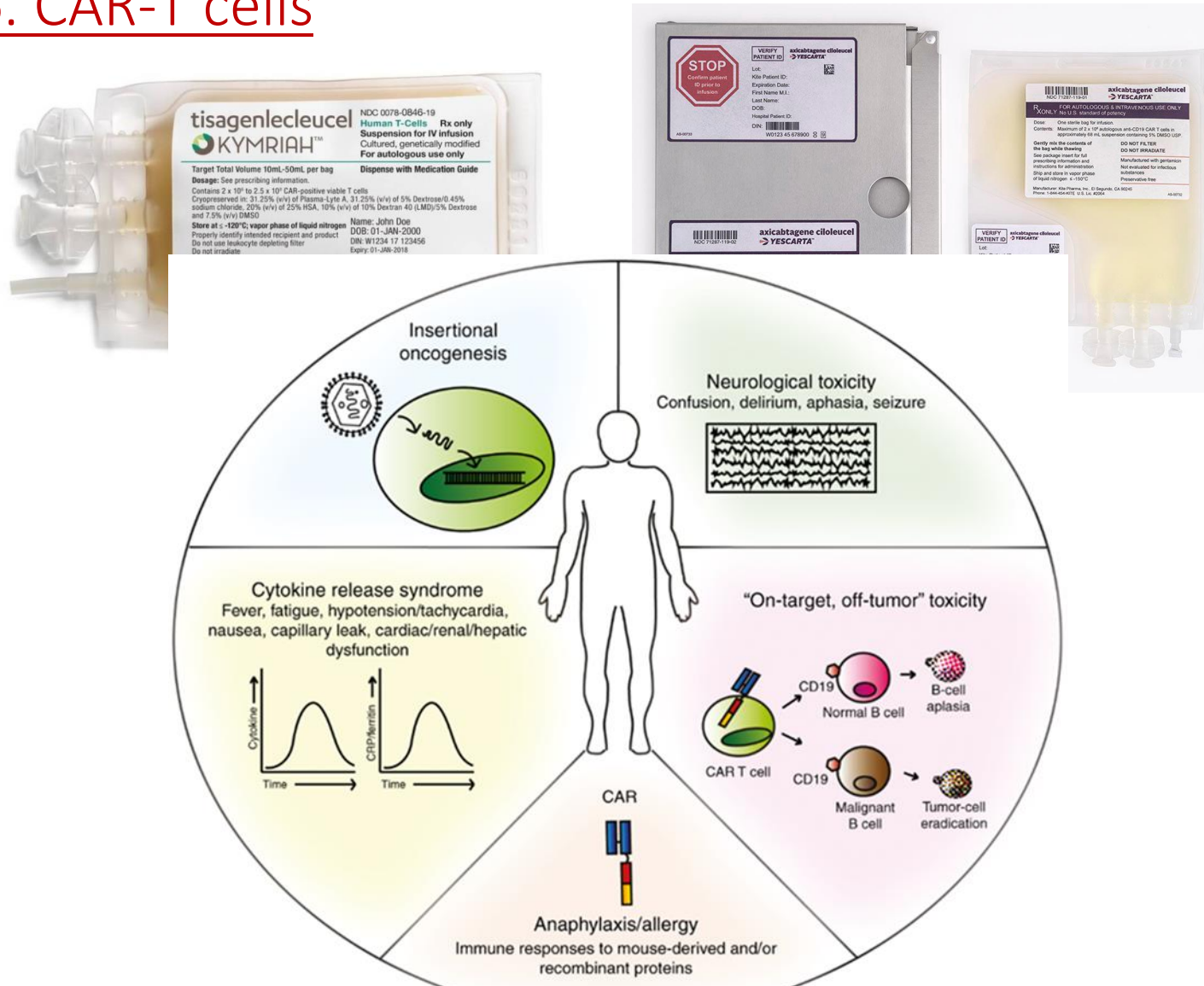
T-cell receptor complex



CAR



6. CAR-T cells

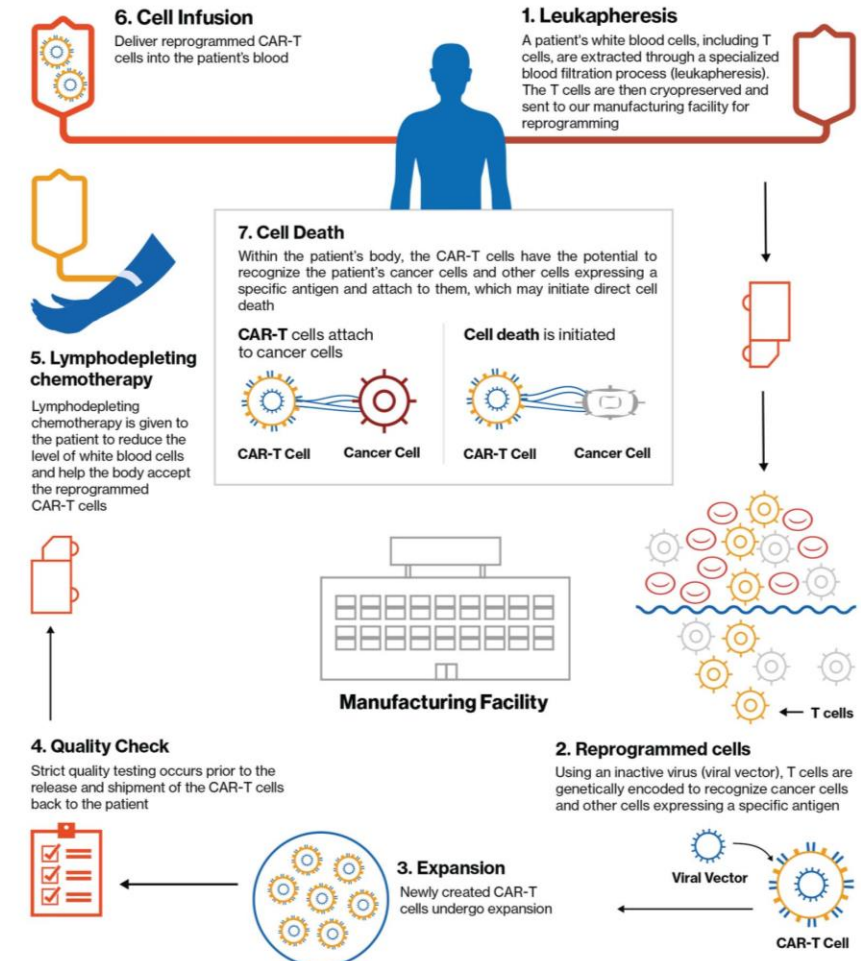


Efectele adverse ale terapiei cu CAR-T cells

Chimeric Antigen Receptor T Cell (CAR-T) Therapy

Individualized CAR-T therapy uses a patient's own immune system to fight certain types of cancers. A patient's T cells are extracted and reprogrammed outside of the body to recognize and fight cancer cells and other cells expressing a particular antigen.

How CAR-T Therapy Works



6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – CAR-T cells

CAR T cell	Denumire	Companie	Ținta	Domeniul de recunoaștere al antigenului	Domeniul de semnalizare intracelulară	Afecțiunea
Tisagenlecleucel	Kymriah	Novartis	CD19	scFv	41BB-CD3 zeta	Leucemie acută limfocitară (LAL) Limfom difuz cu celule B mari (subtip de limfom non-Hodgkin, agresiv)
Axicabtagene ciloleucel	Yescarta	Kite Pharma / Gilead	CD19	scFv	CD28-CD3 zeta	Limfom difuz cu celule B mari (non-Hodgkin) Limfom folicular
Brexucabtagene autoleucel	Tecartus	Kite Pharma / Gilead	CD19	scFv	CD28-CD3 zeta	Limfom cu celule de manta (MCL-mantle cell lymphoma; subtip de limfom non-Hodgkin)
Lisocabtagene maraleucel	Breyanzi	Juno Therapeutics / BMS	CD19	scFv	41BB-CD3 zeta	Limfom difuz cu celule B mari (non-Hodgkin)
Idecabtagene vicleucel	Abecma	Bluebird Bio / BMS	BCMA	scFv	41BB-CD3 zeta	Mielom multiplu

BCMA = B cell maturation antigen

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – CAR-T cells



6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – NGS

NGS = Secvențiere genică de nouă generație (Next Generation Sequencing)

NGS este utilă pentru stabilirea terapiei anti-tumorale de precizie deoarece aduce informații referitoare la:

- Mutațiile existente la nivel tumoral pentru diagnosticul de precizie al cancerului
- Terapii țintite pentru mutațiile existente la nivel tumoral (mutation-targeted therapies)
- Terapii contraindicate pentru mutațiile identificate
- Studii clinice aflate în desfășurare pentru tipul de cancer / mutațiile identificate

Optional Sample Info 1: 33221/2/20

Optional Sample Info 2: Lymphnode

Sample Cancer Type: Non-Small Cell Lung Cancer

Table of Contents	Page	Report Highlights
Variant Details	1	3 Relevant Biomarkers
Relevant Therapy Summary	2	0 Therapies Available
Alert Details	7	88 Clinical Trials
Clinical Trials	8	

Relevant Biomarkers

Genomic Alteration	Relevant Therapies (In this cancer type)	Relevant Therapies (In other cancer type)	Clinical Trials
<i>EGFR L747P</i> epidermal growth factor receptor	None	None	77
<i>EGFR L747S</i> epidermal growth factor receptor	None	None	66
<i>TP53 R175H</i> tumor protein p53	None	None	12

Public data sources included in relevant therapies: FDA1, NCCN, EMA2, ESMO

Sample Cancer Type: Non-Small Cell Lung Cancer

Table of Contents	Page	Report Highlights
Variant Details	1	6 Relevant Biomarkers
Relevant Therapy Summary	3	1 Therapies Available
Relevant Therapy Details	9	90 Clinical Trials
Alert Details	10	
Clinical Trials	12	

Relevant Biomarkers

Genomic Alteration	Relevant Therapies (In this cancer type)	Relevant Therapies (In other cancer type)	Clinical Trials
<i>RET C630R</i> ret proto-oncogene	None	selpercatinib ¹	11
<i>EGFR L858P</i> epidermal growth factor receptor	None	None	68
<i>EGFR D761G</i> epidermal growth factor receptor	None	None	66
<i>TP53 Q136R</i> tumor protein p53	None	None	12
<i>CDKN2A D108N, CDKN2A A132V</i> cyclin dependent kinase inhibitor 2A	None	None	6

Public data sources included in relevant therapies: FDA1, NCCN, EMA2, ESMO

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – NGS

Indicații terapeutice

Current FDA Information

 Contraindicated  Not recommended  Resistance  Breakthrough  Fast Track

FDA information is current as of 2021-02-17. For the most up-to-date information, search www.fda.gov.

EGFR L858P, EGFR D761G

osimertinib + quaratusugene ozeplasmid

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: EGFR mutation

Supporting Statement:

The FDA has granted Fast Track Designation to the immunogene therapy, quaratusugene ozeplasmid, in combination with the EGFR inhibitor osimertinib, for EGFR mutated non-small cell lung cancer after progression on osimertinib alone.

Reference:

<https://www.genprex.com/news/genprex-receives-u-s-fda-fast-track-designation-for-gene-therapy-that-targets-lung-cancer/>

6. Aplicații clinice ale imunoterapiei în afecțiunile maligne – NGS

Contraindicații terapeutice

Current NCCN Information

⊘ Contraindicated ⊖ Not recommended ⚠ Resistance 🦋 Breakthrough ⚡ Fast Track

NCCN information is current as of 2021-02-01. For the most up-to-date information, search www.nccn.org.
For NCCN International Adaptations & Translations, search www.nccn.org/global/international_adaptations.aspx.

EGFR L858P, EGFR D761G

⊖ atezolizumab

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: EGFR mutation

Summary:

NCCN Guidelines® include the following supporting statement(s):

- "subsequent therapy with pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab is not recommended in patients with EGFR mutations or ALK fusions."

Reference: NCCN Guidelines® - NCCN-Non-Small Cell Lung Cancer [Version 2.2021]

⊖ nivolumab

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: EGFR mutation

Summary:

NCCN Guidelines® include the following supporting statement(s):

- "subsequent therapy with pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab is not recommended in patients with EGFR mutations or ALK fusions."

Reference: NCCN Guidelines® - NCCN-Non-Small Cell Lung Cancer [Version 2.2021]

⊖ pembrolizumab

Cancer type: Non-Small Cell Lung Cancer

Variant class: EGFR mutation

Summary:

NCCN Guidelines® include the following supporting statement(s):

- "subsequent therapy with pembrolizumab, nivolumab, or atezolizumab is not recommended in patients with EGFR mutations or ALK fusions."

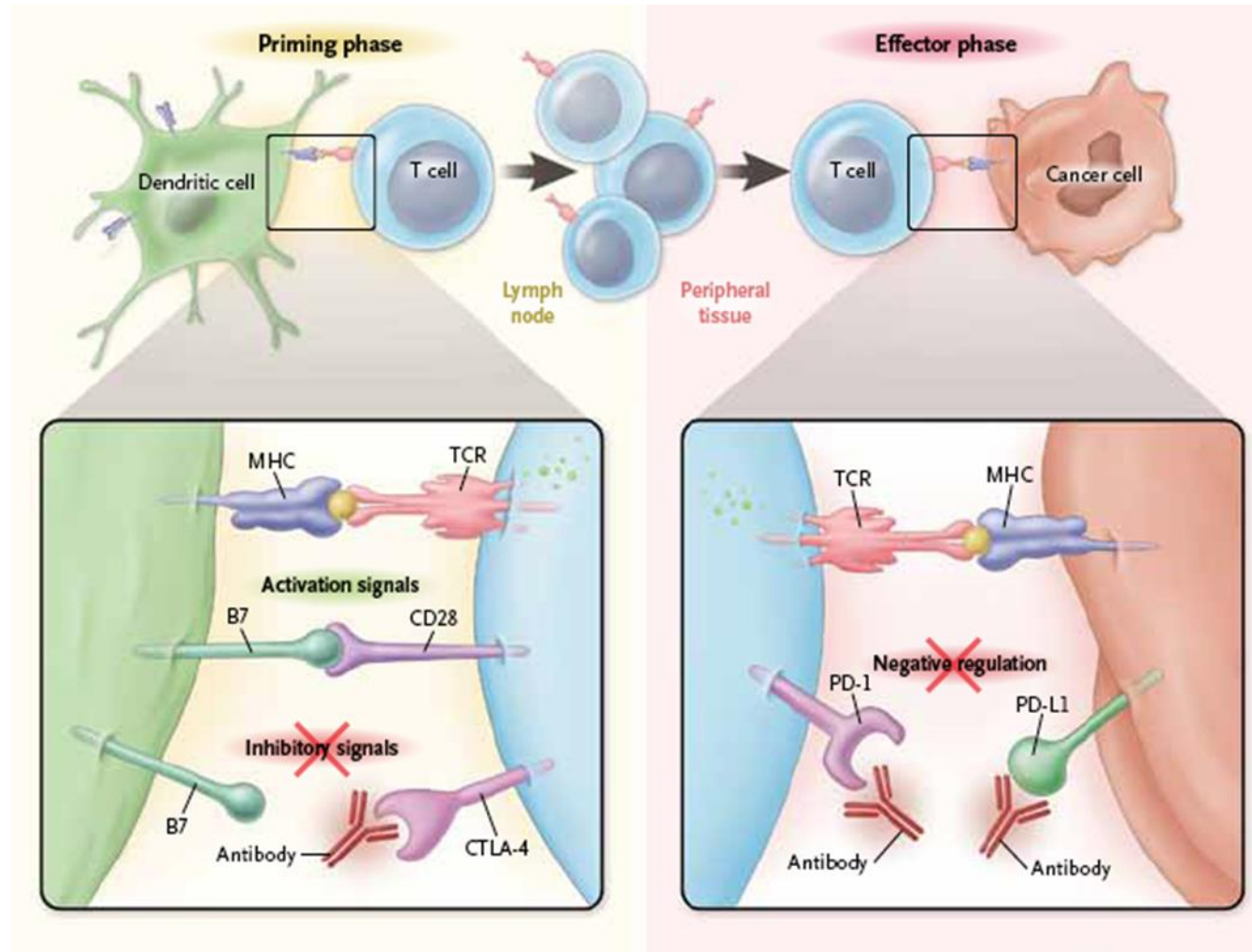
Reference: NCCN Guidelines® - NCCN-Non-Small Cell Lung Cancer [Version 2.2021]

Studiu de caz

- bărbat, 52 ani, limfadenopatie axilară bilaterală
- diagnosticat cu 16 luni în urmă cu melanom, 3 mm adâncime scara Breslow
- excizia chirurgicală + tratament adjuvant cu interferon timp de 1 an
- recădere – noduli metastatici pulmonari (CT)
- imunoterapie cu **ipilimumab** (anticorp monoclonal care leagă antigenul 4 asociat limfocitelor T citotoxice – CTLA-4), 3 mg/kg, 1/lună
- remisiune semnificativă a leziunilor pulmonare după 6 luni de tratament, fără apariția unor noi focare metastatice
- răspuns terapeutic favorabil și după 36 luni de tratament cu anticorpi monoclonali

- Imunoterapia este foarte eficientă în tratamentul cancerului la pacienții refractari la protocoalele terapeutice convenționale;
- Care este răspunsul antitumoral și cum funcționează?
- Care componente ale sistemului imun pot fi activate de imunoterapie?
- Care sunt modalitățile terapeutice actuale în tratamentul cancerului?

Studiu de caz



N ENGL J MED 366;26 NEJM.ORG JUNE 28, 2012

Relevanța cazului clinic (1)

- Melanomul este o tumoră malignă a melanocitelor, care este localizat preponderent la nivelul tegumentelor, dar și la nivel intestinal și ocular;
- Tratamentul convențional al melanomului include îndepărtarea chirurgicală a tumorii, tratament adjuvant, chimioterapie/radioterapie; recent a fost adăugată și imunoterapia;
- Imunoterapia cancerului derivă în mare parte din studiile efectuate pe melanom. Caracterizarea antigenelor tumorale din melanom și studiul răspunsului imun orientat spre aceste antigene a dus la stabilirea unui protocol de utilizare a imunoterapiei în augmentarea răspunsului imun anti-tumoral în melanom și alte afecțiuni maligne;
- Înțelegerea faptului că MAGE-1 reprezintă un antigen recunoscut specific de CTL CD8+ citotoxice a dus la concluzia că sistemul imun ar putea reacționa la antigenele tumorale;

Relevanța cazului clinic (2)

- Tratatamentul anti-CTLA-4 administrat în acest caz a fost folosit pentru blocarea antigenului 4 al CTL, molecula reglatoare care transmite un semnal inhibitor spre limfocitele T și acționează antagonist cu CD28, care transmite un semnal stimulator. Limfocitele Treg prezintă CTLA-4 la nivel intracelular, fiind important pentru funcția anti-tumorală a acestora.
- Alte abordări imunoterapeutice constau în modularea semnalizării receptorilor Toll și transferul adoptiv de celule, în care celulele imune sunt activate și expandate în mediu extra-corporeal pentru o mai bună recunoaștere a antigenului și pentru evitarea efectelor imunosupresoare inițiate de tumoră;
- Metodele terapeutice recente constau în transferul direct al limfocitelor T specific tumorale și non-specifice prin transfer retroviral al lanțurilor alpha și beta al unui receptor al limfocitului T (NIH) – 30% regresia tumorală.

Concepte cheie

- Răspunsul imun în cancer este un caz special de imunitate în care celulele maligne s-au adaptat și au învățat să persiste prin cooptarea aparatului imunosupresor și modificarea profilului imun de la un sistem eficient (Th1/Th2, CD8, NK) la un sistem imunosupresor mai puțin eficient, mediat de limfocitele Treg și citokine imunosupresoare (TGF- β);
- Tumorile exprimă atât antigene specific tumorale (TSA), cât și antigene embrionare inițial supresate, prin activare genică (CEA);
- În contrast cu tumorile induse de carcinogeni, unde fiecare nouă tumoră are specificitate antigenică unică, indiferent de aspectul morfologic, fiecare tumoră indusă de virusuri exprimă antigene specifice care cross-reacționează cu alte tumori induse de același virus, chiar dacă aspectul morfologic al acestora este diferit;
- Conceptul tradițional al imunosupravegherii a fost înlocuit de teoria imunoeditării, care constă în cei trei "E" (eliminare, echilibru, evaziune);
- Strategiile imunologice actuale utilizate în imunoterapia afecțiunilor maligne includ anticorpi monoclonali, transferul de celule și vaccinurile anti-tumorale.

MCQs

1. Conform teoriei supravegherii imune:
 - a. Anticorpii care se formează în timpul dezvoltării fetale pot distruge tumorile
 - b. Celule tumorale apar rareori la indivizii normali
 - c. Răspunsul imun înăscut elimină antigenele specifice celulelor tumorale
 - d. Tumorile apar doar dacă celulele maligne scapă de detecția imună
 - e. Limfocitele care se infiltrează la nivel tumoral previn transformarea malignă

2. Care dintre următoarele citokine este cunoscută ca având activitate anti-tumorală?
 - a. Factorul de creștere epidermal (EGF)
 - b. Interferon- γ
 - c. Interleukina 2 (IL-2)
 - d. Interleukina 12 (IL-12)
 - e. Factorul de creștere derivat din plachete (PDGF)

MCQs

3. Care dintre următoarele sunt dovezi ale "evadării" imune a celulelor tumorale?
- a. Subexpresia moleculelor MHC I de către celulele tumorale
 - b. Creșterea producției de TNF de către macrofage
 - c. Inhibarea proliferării celulare mediată de IFN- γ
 - d. Generarea anticorpilor împotriva antigenelor specific tumorale
 - e. Stimularea apoptozei celulelor tumorale prin creșterea expresiei Bax
4. Biopsia medulară de la un pacient cu leucemie acută limfocitară arată prezența unei forme mutante a p53 la nivelul celulelor leucemice. Această mutație este cel mai probabil responsabilă de:
- a. Creșterea raportului Bax/Bcl-2
 - b. Scăderea activității KIR a celulelor NK
 - c. Activitate intensă a GTP-binding protein
 - d. Creșterea celulelor tumorale ca tumori solide
 - e. Pierderea supresiei creșterii celulare