



© Art by Leon Zernitsky www.leonzernitsky.com

VI FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

MEETING BOOK

RESUMEN DE PONENCIAS Y COMUNICACIONES

Con la colaboración especial de/ Organizado por/Organized by
With the special collaboration of

Webinars,
desde el 22 de septiembre hasta el 1 de diciembre de 2020



FITCáncer-6

VI FORO DE
Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Webinars,
desde el 22 de septiembre hasta el 1 de diciembre de 2020

Con la colaboración especial de/
With the special collaboration of



Grupo Español de Terapias Inmuno-Biológicas en Cáncer
Spanish Group for Cancer Immuno-Biotherapy

© Copyright 2020. Gética
© Copyright 2020. Arán Ediciones, S.L.



Castelló, 128, 1.º - 28006 Madrid
Tel. 917820030
e-mail: libros@grupoaran.com
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro
es responsabilidad exclusiva de los autores.
La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

Imagen de portada:

©Art by Leon Zernitsky (www.leonzernitskt.com) - Prohibida la reproducción no autorizada
©Art by Leon Zernitsky (www.leonzernitskt.com) - Unauthorized reproduction prohibited

ISBN: 978-84-18116-93-3

Impreso en España
Printed in Spain

SUMARIO

PRESIMPOSIO EDUCACIONAL

SESIÓN I

Visión general de la respuesta inmunitaria al cáncer E. Paz-Artal	1
Presentación antigénica: revisión y abordaje farmacológico. Revisión de las bases biológicas F. Aranda Vega	4
Presentación antigénica: revisión y abordaje farmacológico. Principales estrategias farmacológicas en desarrollo clínico G. de Velasco Oria de Rueda	8

SESIÓN II

Tratamiento intratumoral con fármacos E. Castañón Álvarez	10
Inmunorradioterapia O. Leaman Alcibar	11
Metabolismo y respuesta inmunológica: revisión y abordaje farmacológico. Revisión de las bases biológicas S. Mañes Brotón	13
Metabolismo y respuesta inmunológica: revisión y abordaje farmacológico. Principales estrategias farmacológicas en desarrollo clínico E. Pérez Ruiz	15

SIMPOSIO

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores del aparato genitourinario B. Pérez Valderrama	17
Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores cutáneos A. García Castaño	21
Anticuerpos biespecíficos E. Castañón Álvarez	23
Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: cáncer de cabeza y cuello A. Rueda Domínguez	25

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores del aparato digestivo M. ^a C. Riesco Martínez.....	29
Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores ginecológicos A. Santaballa Beltrán.....	33
Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: cáncer de mama S. López-Tarruella.....	34
Cáncer de mama HR ⁺ . Efectos profilácticos y terapéuticos de la nicotinamida L. Galluzzi.....	38
COMUNICACIONES ORALES	39
COMUNICACIONES PÓSTERES	43

Visión general de la respuesta inmunitaria al cáncer

Estela Paz-Artal

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Paul Ehrlich fue el primer investigador en proponer que el sistema inmunitario, de forma análoga a lo que ocurre en las infecciones, pone en marcha una respuesta capaz de eliminar las células tumorales. Esta idea es la base de la teoría de la inmunovigilancia antitumoral (Fig. 1).

El sistema inmunitario es capaz de reconocer las células cancerosas porque son inmunogénicas. En el curso de la transformación tumoral, por la acción de situaciones de estrés como las radiaciones ionizantes, virus, carcinógenos o procesos inflamatorios crónicos, las células van acumulando mutaciones que son claves para aumentar su capacidad proliferativa y que condicionan la aparición de neoantígenos o la expresión de antígenos de diferenciación

de la línea germinal. Estos antígenos son presentados en la superficie celular unidos a moléculas del sistema principal de histocompatibilidad para su reconocimiento por linfocitos T específicos, que pondrán en marcha una respuesta inmunitaria.

Aunque este acontecimiento de presentación antigénica a las células T se considera nuclear en la respuesta inmunitaria, las primeras fases de la respuesta se llevan a cabo por una rama de la inmunidad más antigua desde el punto de vista evolutivo (que comparten desde las esponjas hasta el ser humano): la inmunidad innata. Moléculas derivadas de células dañadas (DAMPs) son indispensables para estimular esta vía a través de múltiples receptores como, por ejemplo, los tipos Toll (TLR) o STING. Estas interacciones son claves para la producción

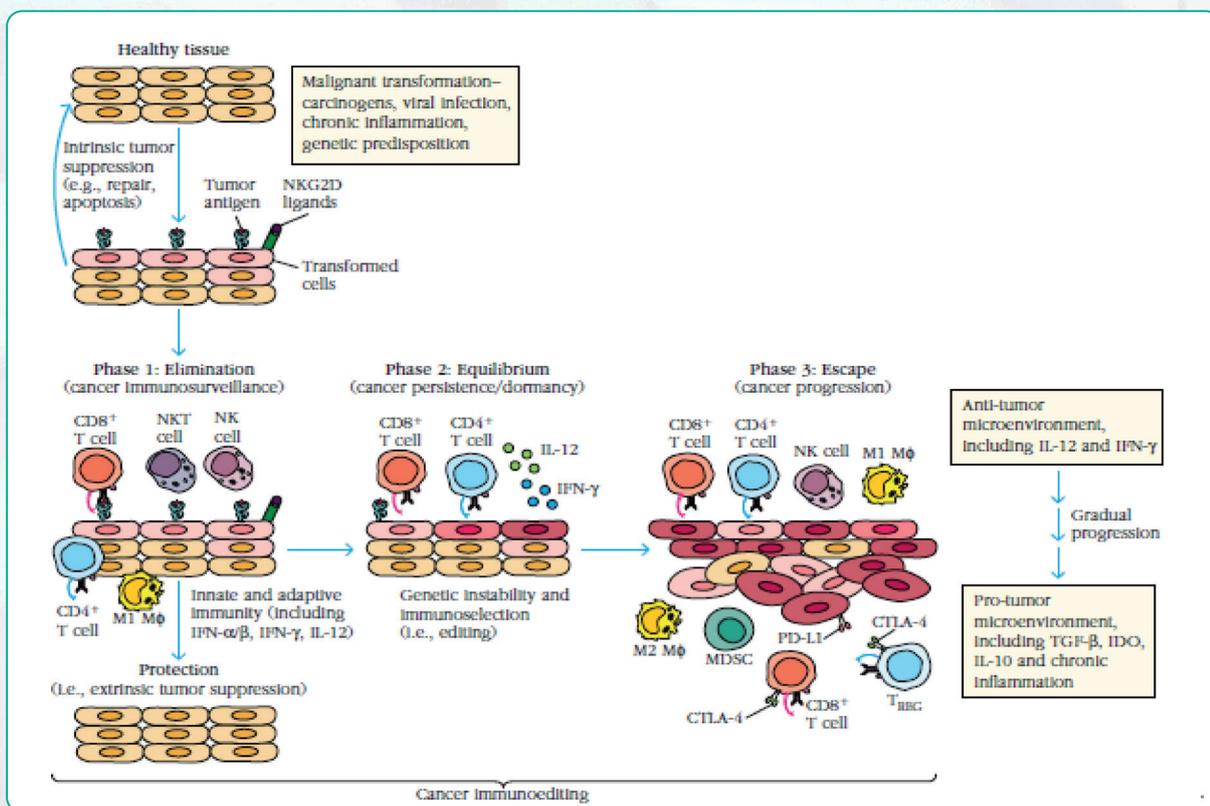


Figura 1. Inmunovigilancia e inmunoección (tomada de Kuby, Immunology, 7.ª edición).

de citoquinas proinflamatorias y para aumentar la maduración de la célula dendrítica, lo que conllevará una presentación antigénica más potente y eficaz por su parte.

En el ámbito de la inmunidad innata, ha emergido hace poco tiempo un nuevo concepto que explicaría la potenciación de la respuesta de células de la inmunidad innata si ha habido encuentros previos con material procedente de distintos agentes patógenos. Esta forma de “memoria” de la inmunidad innata se ha denominado *inmunidad entrenada*, y está investigándose en cáncer para generar nuevas aproximaciones en inmunoterapia. La *inmunidad entrenada* se basa en una reprogramación epigenética y metabólica de monocitos-macrófagos, y podría explicar, por ejemplo, la respuesta a la terapia con BCG local en el cáncer de vejiga.

Muy pocas células del sistema inmune tienen la capacidad “profesional” de capturar, procesar antígenos y presentarlos a los linfocitos T, lo que pone en marcha la respuesta inmunológica de tipo adaptativo. Entre estas células quizá las más importantes son las células dendríticas citadas arriba, que capturan antígenos del tumor y los conducen a los ganglios

regionales, donde tendrá lugar el primer encuentro de los antígenos con el sistema inmune adaptativo, representado fundamentalmente por los linfocitos T (Fig. 2).

La capacidad de activación del linfocito T se basa en que las tres señales de activación que se establecen durante la sinapsis inmunitaria con la célula dendrítica ocurran de forma concertada. La primera señal depende en gran medida de la naturaleza del antígeno y de su inmunogenicidad. Recientemente los métodos de secuenciación masiva del tumor (NGS, Next Generation Sequencing) permiten identificar toda la carga mutacional y estimar la generación de neoantígenos que de forma individual creará el tumor, que serán los “vistos” por el sistema inmune del hospedador y frente a los que podrá montar respuestas potencialmente protectoras. Esta información es clave para el desarrollo de vacunas antitumorales (antígenos del tumor presentados por células dendríticas) como estrategia terapéutica.

En la segunda señal de activación concurren interacciones entre el linfocito T y la célula presentadora de antígenos de naturaleza activadora o de naturaleza inhibidora. El resultado neto de la acti-

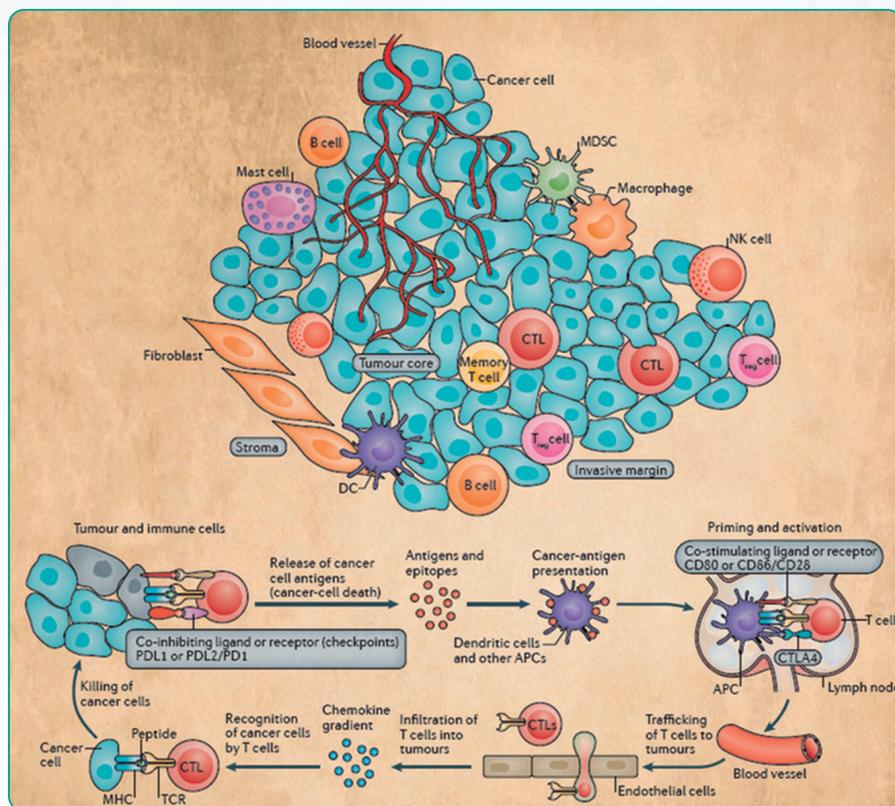


Figura 2. Sistema inmunitario infiltrante del tumor y ciclo inmunidad-tumor (tomada de Nat Rev Clin Oncol 2019).

vación linfocitaria dependerá de que predominen las primeras (CD28-CD80, CD40L-CD40, 4-1BB-4-1BB-L, OX-40-OX-40-L, etc.) o las segundas (CTLA-4-CD80, PD-1-PD-L1, etc.). La modulación de estos *checkpoints* con anticuerpos llegó a la clínica hace algunos años y mejora resultados en diferentes cánceres.

La tercera señal que activa células T se establece a través de la actividad de factores solubles (interferones, citoquinas) que las propias células producen y secretan durante la presentación antigénica. El mejor ejemplo de traslación de este concepto a la terapia antitumoral ha sido el uso de la IL-2 para la activación y expansión *ex vivo* de los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), método que está intentando desarrollarse y mejorar en la actualidad (Fig. 2).

A pesar de estas potencialidades de la respuesta inmunitaria, el cáncer es capaz de encontrar formas de escape, romper el equilibrio con el sistema inmune y crecer, y hace esto modificando las propiedades y capacidades de las células del sistema inmune. Estas ideas forman la base de la teoría de la *inmunoedición*, a la que se invoca más frecuentemente en la actualidad para explicar la relación entre sistema inmunitario y cáncer. Mientras que un sistema inmunitario capaz de contener el crecimiento del tumor incluye células T CD8+ con capacidad citotóxica, macrófagos con un perfil M1 (proinflamatorios) o células T CD4+ cooperadoras, un tumor proliferativo y con capacidad de metastatizar contendrá células T exhaustas, células T reguladoras, macrófagos de perfil M2 y células mieloides supresoras (MDSC) (Fig. 1).

Presentación antigénica: revisión y abordaje farmacológico. Revisión de las bases biológicas

Fernando Aranda Vega

Departamento de Inmunología e Inmunoterapia. Center for Applied Medical Research (CIMA). Universidad de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

La presentación antigénica es el conjunto de fenómenos y mecanismos que hacen accesible en la membrana de la célula presentadora los diferentes antígenos en forma de péptidos asociados a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, del inglés *major complex histocompatibility complex*) para su posterior reconocimiento por parte de los linfocitos T (LT).

Dependiendo del tipo de antígeno y de la ruta de procesamiento, los antígenos pueden presentarse asociados a MHC de clase I o MHC de clase II, lo que permitirá el reconocimiento antigénico por subpoblaciones diferentes de LT. Todas las células nucleadas expresan moléculas de MHC-I en su membrana, pero solo las células presentadoras de antígeno especializadas (las células dendríticas [CD], macrófagos y los linfocitos B activados) presentan moléculas de MHC-II. Es importante destacar que solamente las CD son capaces de desempeñar estas funciones con la eficiencia necesaria para iniciar una respuesta inmunitaria a partir de linfocitos sin experiencia antigénica previa.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Las CD son células de origen hematopoyético denominadas como las células presentadoras de antígenos profesionales del sistema inmunitario. Fueron descubiertas en 1973 por Ralph Marvin Steinman y Zanvil A. Cohn, y su nombre proviene de las formas ramificadas que presentan, que recuerdan a las dendritas de las neuronas. Más tarde, sería el profesor Steinman quien descubriría su relevante función en la respuesta inmunitaria. Demostró que las CD eran las encargadas de presentar y activar a los LT cuando reconocen su antígeno específico. Este descubrimiento revolucionó la inmunología; décadas más tarde, sería reconocido con el Premio Nobel de Medicina (2011) junto a Bruce Beutler y Jules Hoffmann por sus avances en la activación de la inmunidad innata.

Las CD desempeñan un papel esencial en la iniciación, programación y regulación de las respuestas inmunológicas antígeno-específicas. Establecen un puente entre la respuesta inmunitaria innata y la respuesta adaptativa. Es en los tejidos periféricos donde las DC capturan antígenos propios y ajenos que serán procesados y presentados en su superficie en forma de péptidos cortos unidos a las moléculas del MHC para poder ser reconocidos por los LT. Las CD intensifican la presentación antigénica cuando se induce sobre ellas un programa de expresión génica, que se conoce como maduración o activación. Los principales cambios que definen el fenotipo de una CD madura son:

1. Pérdida de la intensa capacidad fagocítica que tienen las CD en estado inmaduro.
2. Cambios en el patrón de receptores de quimioquinas expresados en la membrana con la finalidad de orientar su migración a órganos linfoides secundarios y presentar allí el antígeno a los LT.
3. Incremento de expresión en la superficie celular de moléculas del MHC de clase I y II.
4. Aumento en la expresión de moléculas de coestimulo como CD80, CD86 y CD40. Algunas de estas moléculas están implicadas en la señalización bidireccional entre la CD y el LT, modulando tanto la activación del linfocito como las funciones de la CD. Si falla esta coestimulación, los LT se vuelven tolerogénicos.
5. Producción de citoquinas proinflamatorias como IL-12, IL-15 e IFN- γ , entre otros mediadores proinflamatorios importantes en la polarización de los LT.

Antes de su programa de maduración, las CD se ponen en respuesta a estímulos como:

1. El reconocimiento de los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP, del inglés *Pathogen-Associated Molecular Patterns*), a través de diferentes receptores de reconocimiento

de patrones (PRR, del inglés *Pattern Recognition Receptors*), como pueden ser los Toll Like Receptors (TLR).

2. Citoquinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1- β , IL-12, IFN- α y IFN- γ , entre otras).
3. Interacción con LT colaboradores activados, mediada por la interacción CD40-CD40L. Tal y como se comentó en el punto 4, esta interacción es una señalización bidireccional entre la CD y el LT.

Estas señales de activación y maduración se transmiten al interior de las CD generalmente a través de vías de señalización intracelular mediadas por miembros de la familia NF- κ B, pero dependiendo del estímulo de maduración también contribuyen de un modo esencial las rutas de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Será el microambiente que rodea a las CD lo que determine su gran plasticidad funcional. No solo son importantes en la regulación de respuestas inmunógenas efectivas, sino también en la inducción de fenómenos de tolerancia inmunológica, necesarios para evitar la aparición de procesos autoinmunes.

Podemos diferenciar dos grandes tipos de CD de acuerdo a sus características fenotípicas y funcionales: CD mieloides (mCD) o convencionales y CD plasmacitoides (pCD). Las mCD provienen de la línea mielóide y son las células más importantes en la presentación antigénica. Las mCD se dirigen a los tejidos periféricos, donde interceptan y capturan los patógenos antes de su migración a los ganglios linfáticos para activar la respuesta T. Se caracterizan por su capacidad para producir citoquinas como IL-12 y TNF- α , entre otras. Se diferencian en dos subtipos según la expresión de CD1c y CD141. La población homóloga de esta última en ratón se caracteriza por coexpresar CD11c y CD8 α . La segunda subpoblación, las pCD, son de origen linfóide y se distinguen de las mCD por expresar en su superficie el antígeno CD303. Ejercen su actividad principalmente en la respuesta antiviral, con una gran capacidad para producir interferón de tipo I (IFN - I) en respuesta a virus

HLA y mecanismos de procesamiento y presentación del antígeno

Las moléculas de antígeno leucocitario humano (HLA, del inglés *Human Leukocyte Antigen*) se encuentran en la superficie de casi todas las células del organismo. Son las moléculas de la especie humana correspondientes al MHC presente

en todos los vertebrados. El sistema HLA es muy polimórfico, por lo que cada individuo presenta una combinación propia y diferente de moléculas a la de los demás individuos. Esta gran variabilidad tiene impacto en el contexto del trasplante de órganos o de médula ósea, ya que el sujeto receptor tenderá a rechazar el trasplante tras reconocer los “antígenos HLA” diferentes a él en el injerto. Una mayor compatibilidad entre los antígenos HLA de donante y receptor determinará una mayor probabilidad de éxito en el trasplante. Existen dos clases de moléculas HLA (o MHC). Tanto el MHC-I como el MHC-II son polimórficos y poligénicos, lo que garantiza una amplia variabilidad en ambos (aunque todas las células de un mismo individuo poseen la misma variedad). Todo esto, como especie, permite una mayor resistencia a los diferentes tipos de patógenos y a sus posibles mutaciones.

Las moléculas del MHC clase I presentan principalmente antígenos derivados de patógenos intracelulares a linfocitos T CD8+. Prácticamente todas las células nucleadas del organismo presentan MHC de clase I. Estas moléculas están formadas por dos cadenas proteicas, una pesada, con dominios α 1, α 2 y α 3 y una región transmembrana (para transmitir señales al interior de la célula), y una cadena ligera, llamada β 2-microglobulina, que no atraviesa la membrana. En la zona superior —la hendidura— es presentado el péptido (entre 8 y 12 aminoácidos, denominado determinante T citotóxico) procesado principalmente por la CD. En esta zona encontramos una alta variabilidad que marca la diferencia entre las dos clases de MHC y, en general, entre todas las moléculas MHC de la misma especie. En el caso del MHC-I, en el citosol tenemos una proteína (que puede ser extraña o propia) marcada por la unión de la ubiquitina para que sea digerida por el proteosoma del citosol, formando pequeños polipéptidos de 8-11 aminoácidos, que entran al retículo endoplasmático rugoso (RER) a través de unas proteínas transportadoras asociadas al procesamiento de antígeno (TAP). En el proceso de carga del péptido intervienen otras moléculas que forman un gran complejo multimérico compuesto por tapasina, calreticulina, calnexina y Erp57. La calnexina actúa estabilizando las cadenas α del MHC-I antes de que se una a ellas la β 2-microglobulina. Cuando se completa el ensamblaje de la molécula MHC, la calnexina se disocia. Si la molécula de MHC no se encuentra unida a un péptido, es inestable y requiere la unión de las proteínas chaperonas calreticulina y Erp57. Adicionalmente, la tapasina interacciona con la proteína de transporte TAP, lo que permite la translocación del péptido

desde el citoplasma al RER. Ahora, este complejo MHC/péptido se transporta en una vesícula desde el RER hacia la membrana plasmática.

Las moléculas del MHC clase II presentan antígenos derivados de patógenos extracelulares a linfocitos T CD4+. Solamente las células presentadoras de antígenos *profesionales* (DC, macrófagos y linfocitos B) expresan moléculas MHC de clase II en su membrana. Estas moléculas están formadas por dos cadenas, α y β , de igual tamaño, cada una con dos dominios: $\alpha 1$ y $\alpha 2$, y $\beta 1$ y $\beta 2$, respectivamente. Además, en el MHC de clase II ambas cadenas atraviesan la membrana y su hendidura es ligeramente más amplia que la del MHC de clase I (de 8 a 23 aminoácidos, llamados determinantes T *helper* o colaborador). En el caso del MHC-II, la ruta que siguen los antígenos es distinta, ya que el antígeno internaliza a través de una vesícula donde se degrada en pequeños péptidos. Por otra parte, en el retículo endoplasmático se produce la generación del MHC-II (cuya hendidura se encuentra bloqueada por una "cadena invariante" [CD74]) y la salida de este a través de vesículas. El CD74, además, facilita la exportación de las moléculas MHC-II desde el RER al aparato de Golgi. A continuación, el CD74 es degradado por unas proteínas llamadas catepsinas, dejando solo un pequeño fragmento conocido como CLIP, que mantiene el bloqueo de la ranura de unión al antígeno. Luego, una molécula con una estructura similar al MHC-II (HLA-DM) facilita el intercambio del péptido CLIP, lo que permite la unión del péptido con altas afinidades. Los complejos MHC-II/péptido son transportados hasta la membrana plasmática de la superficie celular y el antígeno procesado se presenta a los LT CD4.

PRESENTACIÓN CRUZADA

En algunas ocasiones es posible que antígenos extracelulares escapen inicialmente de los fagosomas hacia el citoplasma. Una vez en el citoplasma, son susceptibles del sistema de ubiquitinas y del proteasoma, pasando al sistema de presentación del MHC-I. A este proceso se lo denomina *presentación cruzada o subrogada* (*cross-presentation* en inglés). También las CD pueden capturar mediante fagocitosis células infectadas por virus o células tumorales, procesarlas y presentar sus antígenos a LT CD8 mediante el sistema MHC-I. Es un método alternativo de péptidos generados a partir de proteínas exógenas presentados por el MHC-I. De la gran diversidad de CD, las CD convencionales dependientes de BATF3 / IRF8

tipo 1 (mCD1, o más conocidas por sus siglas en inglés, cDC1, *conventional type 1 dendritic cell*) se destacan en la presentación cruzada de antígenos asociados a células tumorales. La ubicación de cDC1 en el tumor se correlaciona con una infiltración mejorada por los LT CD8 + y la inmunidad de LT específicos del tumor. Esto deriva a los cDC1 a que son células cruciales para la eficacia antitumoral de los diferentes agentes inmunoterápicos.

CONCLUSIONES

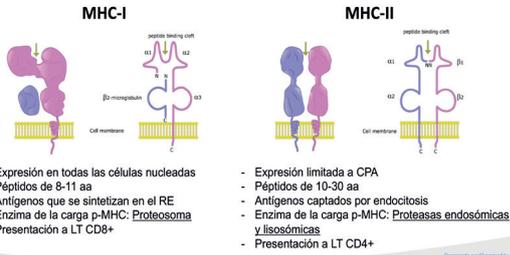
La interacción entre MHC/péptido y TCR (MHC-péptido-TCR) se considera la señal 1 para la activación de un LT. A continuación, la célula se polariza, lo que garantiza el correcto contacto físico que se necesita para su activación. Además, se requiere una señal 2 para reforzar la activación del LT mediante señales coestimuladoras (proceso crítico en la activación o anergia de un LT generando tolerancia a ese antígeno determinado), así como también una señal 3, secreción de citoquinas que se sintetizan por los propios LT. Una vez el LT ha recibido las tres señales, comienza a proliferar y da lugar a la respuesta inmune adaptativa.

En resumen, se muestra el rol vital que tienen las CD con su procesamiento y presentación del antígeno, sus señales bidireccionales a los LT, lo que da lugar a la conexión entre la respuesta inmunitaria innata y la respuesta inmunitaria adquirida.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

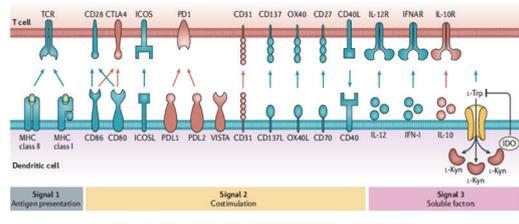
1. Sánchez-Paulete AR, Cueto FJ, Martínez-López M, et al. Cancer Immunotherapy with Immunomodulatory Anti-CD137 and Anti-PD-1 Monoclonal Antibodies Requires BATF3-Dependent Dendritic Cells. *Cancer Discov* 2016;6(1):71-9. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0510
2. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution. *J Immunol* 2007;178(1):5-25.
3. Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. II. Functional properties in vitro. *J Exp Med* 1974;139(2):380-97.
4. Steinman RM, Lustig DS, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. 3. Functional properties in vivo. *J Exp Med* 1974;139(6):1431-45.
5. Vyas JM, Van der Veen AG, Ploegh HL. The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nat Rev Immunol* 2008;8(8):607-18. DOI: 10.1038/nri2368
6. Wculek SK, Cueto FJ, Mujal AM, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 2020;20(1):7-24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z

Complejo principal de histocompatibilidad



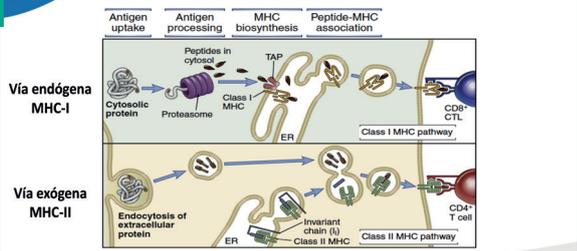
- Expresión en todas las células nucleadas
 - Péptidos de 8-11 aa
 - Antígenos que se sintetizan en el RE
 - Enzima de la carga p-MHC: **Proteosoma**
 - Presentación a LT CD8+
- Expresión limitada a CPA
 - Péptidos de 10-30 aa
 - Antígenos captados por endocitosis
 - Enzima de la carga p-MHC: **Proteasas endosómicas y lisosómicas**
 - Presentación a LT CD4+

Señales entre CD - LT

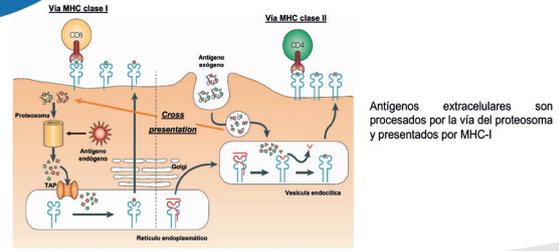


Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. Wuisk BC, Guate FJ, Majid AM, Meeroi I, Kouroum MF, Sancho D. Nat Rev Immunol. 2020.

Procesamiento y presentación Ag



Presentación Cruzada



Heath WR, Carbone FR. Cross-presentation in viral immunity and self-tolerance. Nat Rev Immunol. 2001

Presentación antigénica: revisión y abordaje farmacológico. Principales estrategias farmacológicas en desarrollo clínico

Guillermo de Velasco Oria de Rueda

Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

En la respuesta inmune, el primer paso necesario es la presentación antigénica (1,2). Las vacunas pueden aumentar la respuesta antitumoral adaptativa por el aumento de la presentación de antígenos tumorales. Las vacunas contra el cáncer son, en general, de dos tipos: o bien vacunas activas de células enteras o preparaciones específicas de antígenos peptídicos (3).

Hay dos tipos de antígenos tumorales que se consideran objetivos de la inmunoterapia (4):

1. Antígenos específicos del tumor (TSA). Se expresan solo en las células tumorales. Tienen menos efectos adversos autoinmunes fuera del *target*, pero las respuestas de los tumores están limitadas por la presencia del antígeno objetivo.
2. Antígenos asociados al tumor (TAA). Se expresan más ampliamente tanto en las células tumorales como en las no tumorales. Generan una respuesta inmunológica más débil y eventos autoinmunes fuera del objetivo más altos.

Las células presentadoras de antígenos (APC), como las células dendríticas o los macrófagos, muestran estos antígenos de la vacuna para activar las células B y T, lo que da lugar a un aumento de las respuestas antitumorales.

La mayoría de los objetivos de los péptidos de las vacunas están restringidos a haplotipos específicos de HLA y, por lo tanto, la eficacia puede estar limitada a determinados pacientes (5). Están investigándose enfoques de vacunas personalizadas dirigidas a neoepítomos mutantes específicos detectados en un tumor concreto y que coincidan con el tipo de HLA del paciente. El uso de una vacuna de células tumorales completas puede permitir a las células dendríticas procesar y presentar múltiples antígenos y provocar una respuesta policlonal de células T citotóxicas más fuerte.

Sipuleucel-T es la única vacuna terapéutica contra el cáncer aprobada por la FDA (6). Es una proteína de fusión que consiste en fosfatasa ácida prostática recombinante, que necesita ser incubada con los APC aislados del paciente *ex vivo*. Ha demostrado un aumento de supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración.

Existen múltiples vacunas de células dendríticas en estudio en tumores sólidos. Los cientos de ensayos realizados con estas vacunas han demostrado que DC son vacunas seguras, altamente inmunogénicas y periódicamente capaces de activar una respuesta inmune antitumoral capaz de inducir una regresión tumoral duradera y objetiva y una respuesta clínica en pacientes con tumores sólidos y politratados (7). Las estrategias actuales incluyen fases más tempranas, nuevas histologías o con diferentes combinaciones. Todavía no se conocen cuáles son los mejores antígenos, la correcta dosis o la mejor ruta de administración. A continuación, presentamos dos estudios con comunicación de datos recientes:

- Havel L, Kolek V, Pesek M, et al. Dendritic-cell vaccine (DCVAC) with first-line chemotherapy in patients with stage IV NSCLC: Final analysis of phase II, open label, randomized, multicenter trial. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.):abstr 9039. En este estudio la combinación de la vacuna más la quimioterapia tuvo un impacto en la supervivencia global.
- Maeng HM, Wood LV, Moore B, et al. Preliminary results of a phase I clinical trial using an autologous dendritic cell cancer vaccine targeting HER2 in patients with metastatic cancer or operated high-risk bladder cancer (NCT01730118). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.):abstr 2639. Los resultados preliminares de este ensayo de fase I de una vacuna autóloga de AdHER2 DC muestran un beneficio clínico potencial en pacientes selectos con tumores expresados en HER2 sin toxicidad cardíaca.

MÁS ALLÁ DE PD1/PDL1. OTROS PUNTOS DE RESTRICCIÓN COESTIMULADORES EN CÁNCER: CD40

CD40 es una proteína coestimuladora que se expresa en APC, tales como células dendríticas, monocitos activados y macrófagos (8). Además, CD40 está presente en las células del músculo liso endotelial y vascular. CD40 se une al ligando CD40 (CD40L, CD154), que se expresa principalmente en las células T CD4 activadas. Esta interacción de CD40/CD40L aumenta la expresión de otras moléculas coestimuladoras y péptidos MHC y estimula la producción de citoquinas proinflamatorias. Los agonistas de CD40 demuestran respuestas inmunológicas antitumorales en modelos murinos, y se ha observado actividad clínica en humanos en los primeros ensayos clínicos.

Existen diferentes mecanismos y estrategias para generar respuesta inmune a través de CD40:

- Vectores virales oncolíticos: Naing A, Dumbrava EEI, Murthy R, et al. A multicenter, open label, first-in-human study of an oncolytic viral vector expressing an agonistic anti-CD40 antibody (NG-350A) in patients with epithelial tumors (FORTITUDE). *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.):abstr TPS2668.
- Anticuerpos monoclonales. Grilley-Olson JE, Curti BD, Smith DC, et al. SEA-CD40, a non-fucosylated CD40 agonist: Interim results from a phase 1 study in advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.):abstr 3093.
- Anticuerpos monoclonales intratumorales. Johnson DH, Bentebibel SE, Lecagoonporn S, et al. Phase I/II dose escalation and expansion cohort safety and efficacy study of image guided intratumoral CD40 agonistic monoclonal antibody

APX005M in combination with systemic pembrolizumab for treatment naive metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.):abstr TPS3133.

- CDX-1140 es un anticuerpo totalmente humano dirigido a CD40. Tiene propiedades únicas en relación con otros anticuerpos agonistas CD40: la potente actividad agonista es independiente de la interacción con el receptor Fc, lo que contribuye a una activación inmunológica más consistente y controlada.

Los potentes anticuerpos agonistas de CD40 han mostrado resultados alentadores en los primeros estudios clínicos. Múltiples ensayos y diferentes combinaciones están en marcha.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* 2017;541:321-30.
2. Ott PA, Hu Z, Keskin DB, et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature* 2017;547(7662):217-21.
3. Mellman I, Coukos G, Dranoff G. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2011;480:480-9.
4. Goldman B, DeFrancesco L. The cancer vaccine roller coaster. *Nat Biotechnol* 2009;27:129-39.
5. Velcheti V, Schalper K. Basic Overview of Current Immunotherapy Approaches in Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2016;35:298-308. DOI: 10.1200/EDBK_156572
6. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New Engl J Med* 2010;363(5):411-22.
7. Santos PM, Butterfield LH. Dendritic Cell-Based Cancer Vaccines. *J Immunol* 2018;200:443-9.
8. Chand Dakal T, Dhabhai B, Agarwal D, et al. Mechanistic basis of co-stimulatory CD40-CD40L ligation mediated regulation of immune responses in cancer and autoimmune disorders. *Immunobiology* 2019:151899. DOI: 10.1016/j.imbio.2019.151899

Tratamiento intratumoral con fármacos

Eduardo Castañón Álvarez

Departamento de Oncología. Clínica Universidad de Navarra. Madrid

La inmunoterapia ha supuesto una revolución en el tratamiento oncológico. A medida que la utilización de los fármacos inmunoterápicos se ha ido extendiendo, también han ido surgiendo cuestiones respecto a los límites de dichos fármacos. La toxicidad de estos fármacos, la biodisponibilidad de los mismos o los mecanismos de resistencia adquiridos son aspectos que nos llevan a buscar diferentes estrategias para poder optimizar esta prometedora aproximación terapéutica.

La vía intratumoral surge como una estrategia atractiva para poder administrar diferentes agentes inmunoterápicos de una manera directa en el tumor. En teoría, esta vía permite la administración de dosis más altas de los agentes, lo que podría traducirse en mayor eficacia con un perfil de toxicidad mucho más aceptable que por vía sistémica (1,2). Además, parece lógico pensar que la biodisponibilidad intratumoral será mayor si se inyecta directamente la droga en el tumor, lo que llevaría a llegar a concentraciones mucho más altas de los fármacos en el propio tumor. Además, como se ha observado en diferentes trabajos, parece existir tanto un efecto a nivel local allá donde el fármaco se inyecta (“anesthetic effect”) así como a distancia en otras lesiones del mismo paciente (“aneesthetic effect”) (3). Por tanto, parece que la vía intratumoral podría presentar los beneficios de la terapia sistémica en términos actividad global, pero con un perfil de toxicidad mucho menor (4).

Existen diferentes agentes que pueden ser considerados para administración intratumoral. En general, podrían agruparse en las siguientes familias:

- Agonistas PRR (“pattern recognition receptor agonists”).
- Virus oncolíticos.
- Anticuerpos específicos “Immune-checkpoint”.

- Anticuerpos biespecíficos con capacidad de unión a linfocitos T.
- Moduladores del metabolismo inmune.
- Células inmunitarias.
- Citoquinas.
- Secuencias codificantes de ácidos nucleicos.
- Nanopartículas.

A lo largo de diferentes estudios, se ha corroborado la eficacia y seguridad de la administración de diferentes agentes utilizando la vía intratumoral. Además, su alta biodisponibilidad y el perfil de toxicidad, permite combinar diferentes agentes utilizando tanto la vía sistémica como la vía intratumoral. El objetivo de esta presentación es revisar los diversos ensayos publicados hasta la fecha con diferentes agentes intratumorales. Se abordará los hallazgos observados, así como los retos que se plantean al utilizar esta vía como una aproximación terapéutica novedosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marabelle A, Kohrt H, Caux C, Levy R. Intratumoral immunization: A new paradigm for cancer therapy. Vol. 20, *Clinical Cancer Research*. 2014. p. 1747–56.
2. Marabelle A, Tselikas L, de Baere T, Houot R. Intratumoral immunotherapy: Using the tumor as the remedy. Vol. 28, *Annals of Oncology*. 2017. p. xii33-xii43.
3. Marabelle A, Andtbacka R, Harrington K, Melero I, Leidner R, de Baere T, et al. Starting the Fight in the Tumor: Expert Recommendations for the Development of Human Intratumoral Immunotherapy (HIT-IT). *Ann Oncol*. 2018.
4. Aznar MA, Tinari N, Rullán AJ, Sánchez-Paulete AR, Rodríguez-Ruiz ME, Melero I. Intratumoral Delivery of Immunotherapy-Act Locally, Think Globally. *J Immunol*. 2017;198(1):31-9.

Inmunorradioterapia

Olwen Leaman Alcibar

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

La radioinmunoterapia utiliza anticuerpos que transportan un radionúclido para administrar radioterapia citotóxica una vez unidos a células tumorales. En cambio, la inmunorradioterapia es la utilización de la radioterapia externa o intracavitaria combinada con agentes que activen la cascada inmunológica como son los anticuerpos monoclonales.

El efecto abscopal viene del latín y significa “fuera de la diana”. En radioterapia hace referencia a la respuesta tumoral que ocurre lejos del volumen irradiado. Este efecto puede ocurrir irradiando un tumor primario y viendo una reducción de una metástasis, o al revés.

La incidencia inicial calculada del efecto abscopal en la radioterapia fue del 1%. Este dato se sustrajo de los escasos casos clínicos publicados hasta los años noventa. Se cree que esta baja incidencia está relacionada con el limitado seguimiento por imagen que se hacía hace unas décadas en los pacientes metastásicos.

En la era de los nuevos inmunoterápicos, la administración secuencial o conjunta de radioterapia ha aumentado sustancialmente la incidencia del efecto abscopal. Existen series de pacientes multimetastásicos que calculan incidencias en torno al 50%, sobre todo en tumores inmunogénicos.

La biología del efecto abscopal de la radioterapia se relaciona con la activación inmune mediada por células T citotóxicas que aprenden a reconocer al tumor y lo atacan. Además, se sabe que este efecto es tumor específico, ya que la cascada inmunitaria se activa contra antígenos específicos del tumor irradiado.

También sabemos que para que este efecto beneficioso ocurra se deben cumplir una serie de procesos en el microambiente tumoral: en un inicio es necesario que la radioterapia produzca una muerte inmunogénica con la consiguiente liberación de antígenos tumorales y señales de activación inmunológica, y tras esto, es necesario que se active la vía cGAS-STING intracelular de las células presentadoras de antígeno para que esta active los genes de IFN y la presentación antigénica posterior. Además, la exonucleasa TREX1 actúa como mecanismo inmunorregu-

lador, y es capaz de disminuir la activación de esta vía cuando la cantidad de DNA liberado es demasiado alto (en dosis mayores de 10 Gy por fracción).

Los efectos de la radioterapia externa sobre el TME, las células sanguíneas y en general en el paciente son múltiples, y algunas veces contradictorios. Se puede decir que la radioterapia aumenta ciertas citoquinas como TGF-beta que actúan en contra de la estimulación inmune y promueven la aparición de células T reguladoras y MDSC (células mieloides supresoras). Además, en ciertas histologías se ha constatado un cambio fenotípico de los macrófagos tras la radioterapia hacia un fenotipo M2. En contrapartida, la radioterapia también tiene los efectos inmunoestimuladores previamente mencionados, y por consiguiente, será la balanza de todos estos mecanismos la que decida qué va a suceder en cada caso o tumor. De estos conocimientos se puede inferir que la situación del microambiente tumoral (tumor frío o caliente) previa a la irradiación cobra especial importancia.

La inmunorradioterapia está evolucionando rápidamente, pero existen ciertos hitos que necesitamos adquirir para que nuestros pacientes disfruten de tratamientos mejores y menos tóxicos.

1. Los conocimientos en la radiobiología y específicamente en los cambios inmunes tras radioterapia deben ampliarse tanto en el microambiente tumoral como en el huésped.
2. Tiene que haber un cambio de mentalidad y explorar dosis no utilizadas en la clínica: dosis bajas de 0,5-1 Gy, altas y también tasas de dosis muy elevadas como en la radioterapia FLASH (40-120 Gy/segundo).
3. Las estrategias de combinación para aumentar el efecto abscopal deben venir de modelos murinos donde se constata esa sinergia y se observe la toxicidad producida.
4. El número de ensayos clínicos debe aumentar ya que se prevé un beneficio sustancioso a cambio de una toxicidad aceptable.

5. Interesa tener en cuenta los nuevos tratamientos anticáncer en los ensayos, como son los in-

hibidores de reparación de DNA, la microbiota, el control del estilo de vida, etc.

FITCáncer-6

INMUNORRADIOTERAPIA

Olwen Leaman Alcibar
 Hospital General Universitario Gregorio Marañón
 Madrid

VI FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Madrid,
 12-14 de marzo de 2020

Organizado por/Organized by

Ya sabemos...

- El efecto abscopal es la respuesta tumoral a distancia del volumen irradiado: Latín: fuera de la diana.
- Incidencia en monoterapia: 1%.
- Incidencia en combinación con inmunoterapia: 50%.
- Es tumor específico e inmunomediado por células T.
- Para activar el S.I. la RT necesita producir: una muerte inmunogénica, liberación de DNA tumoral y una activación de cGAS-STING intracelular de las CPA.

La radioterapia tiene efectos pleiotrópicos en el sistema inmune

Formenti and Demaria.
 J Natl Cancer Inst 2013

Inmunorradioterapia: necesidades

- Conocimientos sobre cambios inmunes por RT en TME y en el huésped.
- Explorar dosis no habituales: bajas, altas y *flash* (40 Gy-120 Gy/seg).
- Estrategias de combinación para aumentar el efecto abscopal.
- Mayor implicación en ensayos y en la generación de evidencia preclínica.
- Tener en cuenta los nuevos tratamientos anticáncer:

Favouadon. *Sci Transl Med*, 2014
 Wilfred Ngwa. *Nat Rev Cancer*, 2018
 Routy, et al. *Science*, 2017

VI FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Organizado por/Organized by

Metabolismo y respuesta inmunológica: revisión y abordaje farmacológico. Revisión de las bases biológicas

Santos Mañes Brotón

Centro Nacional de Biotecnología/CSIC, Madrid

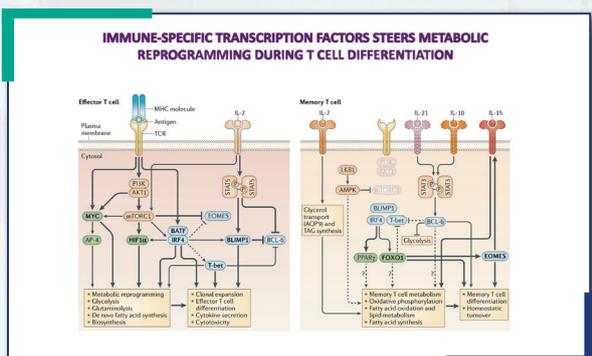
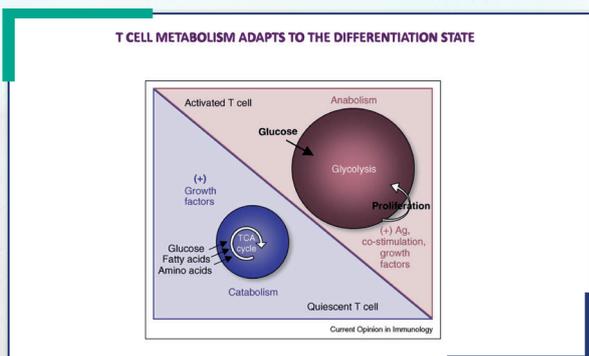
El metabolismo es el conjunto de reacciones químicas que tienen lugar en cada célula de un organismo vivo, y que proporcionan la energía para los procesos vitales y los elementos necesarios para sintetizar nuevas proteínas, ácidos nucleicos y lípidos, entre otros materiales orgánicos. Durante muchos años, los inmunólogos han observado el metabolismo como algo colateral a la actividad de defensa del sistema. En los últimos años se ha puesto de manifiesto que la reprogramación metabólica de las células inmunes es esencial para su diferenciación funcional y para la adquisición de su capacidad efectora o de memoria.

En esta ponencia se dará una visión básica de inmunometabolismo, haciendo un especial hincapié en cómo el antagonismo entre la vía de mTOR (*mechanistic target of rapamycin*) y de la AMP quinasa (AMP) controla la función efectora, la longevidad y la diferenciación de células del sistema inmune innato y adquirido. Se mostrarán evidencias de que PD-1 causa disfunción de los linfocitos CD8⁺ efectores alterando su metabolismo. Finalmente, se discutirá cómo los cambios metabólicos en el microambiente tumoral subvierten o impiden la función antitumoral de las células inmunes. En este sentido se hará especial hincapié en el metabolismo de la adenosina, la glutamina

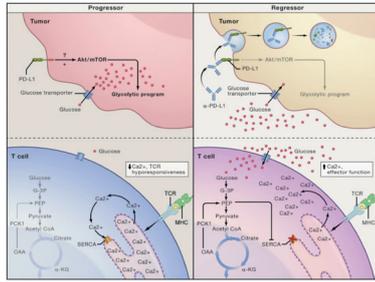
y el triptófano, dianas farmacológicas actualmente en desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

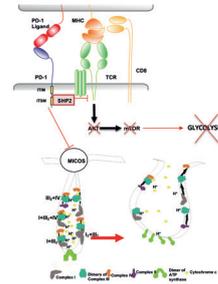
1. Buck, et al. T cell metabolism drives immunity. *J Exp Med* 2015;212:1345-60.
2. Chang, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression. *Cell* 2015;162:1229-41.
3. Buck, et al. Mitochondrial dynamics controls T cell fate through metabolic programming. *Cell* 2016;166:63-76.
4. Chang & Pearce. Emerging concepts of T cell metabolism as a target of immunotherapy. *Nat Immunol* 2016;17:364-8.
5. Monticelli, et al. Arginase 1 is an innate lymphoid-cell-intrinsic metabolic checkpoint controlling type 2 inflammation. *Nat Immunol* 2016;17:656-65.
6. O'Neill & Pearce. Immunometabolism governs dendritic cell and macrophage function. *J Exp Med* 2016;213:15-23.
7. Dugnani, et al. Integrating T cell metabolism in cancer immunotherapy. *Cancer Lett* 2017;411:12-8.
8. Sukumar, et al. Metabolic reprogramming of anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2017;46:14-22.
9. Zhang & Romero. Metabolic control of CD8⁺ T cell fate decisions and antitumor immunity. *Trends Mol Med* 2018;24:30-48.
10. Beezhold & Byersdorfer. Targeting immuno-metabolism to improve anti-cancer therapies. *Cancer Lett* 2018;414:127-35.



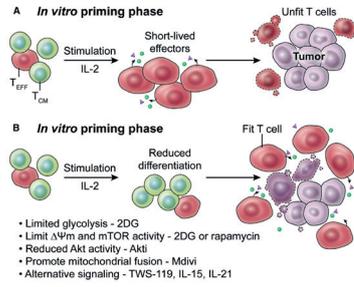
PD-L1 BLOCKADE REVERSES NUTRIENT COMPETITION



A NEW PD-1 PATHWAY TARGETING MITOCHONDRIA IN HUMAN CD8⁺ T CELLS



METABOLIC REPROGRAMMING TO IMPROVE ADOPTIVE T CELL TRANSFER



Metabolismo y respuesta inmunológica: revisión y abordaje farmacológico. Principales estrategias farmacológicas en desarrollo clínico

Elisabeth Pérez Ruiz

Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

La proliferación celular incontrolada que representa la esencia de la enfermedad neoplásica implica no solo el control desregulado de la proliferación celular sino también los ajustes correspondientes del metabolismo energético para alimentar el crecimiento y la división celular (1). Desde 1920, Otto Warburg describió una característica del metabolismo de la célula tumoral conocida como “glicolisis aeróbica” y que se caracteriza porque la célula tumoral transforma la glucosa en lactato independientemente de la presencia de oxígeno. Este hallazgo puso de manifiesto que la célula tumoral no solo obtiene energía a través del consumo de glucosa, también puede usar otros nutrientes para ello. Así, algunos estudios evidenciaron que nutrientes como el folato estaban implicados en la proliferación celular con lo que se crearon quimioterapias antifolato que dieron buenos resultados (3). Incluso, se describieron cómo mutaciones de enzimas relacionadas con el metabolismo, como IDH, estaban relacionadas con el desarrollo de algunos tumores (4).

De forma paralela, Hanahan y Weinberg describieron otro nuevo *hallmark* del cáncer, la evasión del sistema inmunitario (1). La descripción de los puntos de control inmune y la creación de anticuerpos monoclonales que permitían actuar sobre ellos ha supuesto una revolución terapéutica. Su empleo en tumores como el melanoma o el cáncer de pulmón no microcítico diseminados ha provocado aumentos de supervivencias y mejoras en la calidad de vida de pacientes con un pronóstico infausto hace pocos años (5,6). No obstante, estas terapias solo benefician a menos de un 30-40% de los pacientes que lo reciben.

Una comprensión más profunda de los mecanismos clave que generan un microambiente tumoral inmunosupresor (TME) sigue siendo un desafío importante para una inmunidad antitumoral más efectiva. Hay una creciente evidencia de que el TME apoya la reprogramación metabólica inapropiada que amortigua la función de las células

T y, por lo tanto, afecta la respuesta inmune antitumoral y la progresión del tumor. En particular, el TME inmunosupresor se caracteriza por la falta de fuentes de carbono cruciales para la función de las células T y el aumento de las señales inhibitorias. Así pues, la interacción del tumor-sistema inmune y el microambiente tumoral jugará un papel muy importante en la regulación del metabolismo celular. En este sentido, las diferentes rutas asociadas a este proceso, como el eje de CD73-adenosina, CD39, CD38 (relacionado con la glicolisis-fosforilación oxidativa), la ruta de la glutaminasa o los aminoácidos como triptófano, L-arginina, etc. se presentan como nuevas dianas metabólicas para mejorar la eficacia inmune antitumoral frente a los cuales están en marcha múltiples ensayos con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144(5):646-74.
2. Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB, et al. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009;324:1029.
3. Farber S, Diamond LK. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid. *N Engl J Med* 1948;238:787.
4. Thompson CB. Metabolic enzymes as oncogenes or tumor suppressors. *N Engl J Med* 2009;360:813.
5. Wolchock J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1345-56.
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
7. Allard D, Chrobak P, Allard B, et al. Targeting the CD73-adenosine axis in immuno-oncology. *Immunol Lett* 2019;205:31-9.
8. Kouidhi, Ben Ayed F, Benammar Elgaaid A. Targeting tumor metabolism: a new challenge to improve immunotherapy. *Front Immunol* 2018;9:353.

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores del aparatogenitourinario

Begoña Pérez Valderrama

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Actualmente hay 5 fármacos inhibidores de “checkpoint” aprobados por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del carcinoma urotelial avanzado tras fallo a platino, basados en los resultados de los estudios pivotaes fase I/II (con durvalumab y avelumab) (1,2), fase II (con atezolizumab y nivolumab) (3,4) y fase III (con atezolizumab y pembrolizumab) (5,6). En ESMO de 2019 se comunicaron los datos actualizados del ensayo fase III KEYNOTE-045 con pembrolizumab comparado frente a quimioterapia (QT) tras fallo a platino, siendo la SG a 3 años del 20% (frente al 11% con QT) (7). Asimismo, la SG a 30 meses en el estudio IMvigor211 con atezolizumab (también comparado frente a QT) fue del 18% (frente al 10% con QT) (8). Estos datos de eficacia han sido refrendados este año en pacientes de vida real en el estudio fase IV SAUL, observando una SG a 12 meses con atezolizumab del 41%, incluyendo pacientes con mal estado funcional, fallo renal y metástasis cerebrales, entre otros (9). Los datos en primera línea en pacientes inelegibles a cisplatino también han conseguido la aprobación por las agencias reguladoras gracias a sus dos estudios pivotaes KEYNOTE-052 (con pembrolizumab) e IMvigor 210, cohorte 1 (con atezolizumab). La mediana de supervivencia global (SGm) fue de 11,5 meses para pembrolizumab (SG a 1 año 47,5%) y de 16,3 meses para atezolizumab (SG a 1 año del 58%, y SG a 2 años del 41%) (10,11), ambas muy superiores a los datos con quimioterapia en esta población con esquema carboplatino + gemcitabina (SGm 9,3 meses y SG a 1 año 37%) (12). Actualmente hay varios estudios en marcha con inmunoterapia en pacientes con carcinoma urotelial avanzado en primera línea de tratamiento. Este año se han comunicado los resultados del primer análisis intermedio del ensayo clínico fase III IMvigor 130, en el que 1200 pacientes se randomizaron 1:1 a recibir QT (con cisplatino o carboplatino y gemcitabina) frente a la combinación de QT más atezolizumab, frente a atezolizumab en monoterapia. La combinación de QT más atezolizumab demuestra un beneficio significativo en SLP frente a QT sola (8,2 meses frente a 6,3 meses,

HR 0,82, $p = 0,007$), con datos aun inmaduros para SG. Cuando se analizan los resultados de atezolizumab en monoterapia frente a QT sola (objetivo de momento exploratorio), no hay diferencias significativas en SG (15,7 meses frente a 13,0 meses, HR 1,02), si bien se observa una tendencia a una mayor SG en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos (no alcanzada frente a 17,8 meses, HR 0,68, $p > 0,05$) (13). Estos datos (junto con los datos aun no comunicados del estudio fase III KEYNOTE-361 con pembrolizumab combinado con QT en primera línea de tratamiento) han favorecido las recomendaciones de las agencias americana y europea de utilizar solo inmunoterapia en primera línea en pacientes con tumores PD-L1 positivos (14,15).

En cuanto a enfermedad localizada, tenemos resultados de eficacia de estudios fase II con atezolizumab (RCp 29%), pembrolizumab (RCp 42%) y con la combinación de nivolumab más ipilimumab (RCp 46%) (16-18). Hay varios estudios con combinaciones de QT e inmunoterapia actualmente en fase de reclutamiento.

Además, en el año 2019 se comunicaron los resultados de un estudio fase II abierto con 103 pacientes con carcinoma urotelial no músculo-invasivo (CUNMI) refractarios a BCG y no candidatos o que rechazaron cistectomía radical, tratados con pembrolizumab cada 3 semanas hasta recidiva, progresión o un máximo de 24 meses de tratamiento. Con un seguimiento de 14 meses, la tasa de RC fue del 38,8%, de los cuales un 80% tuvieron una duración de dicha RC ≥ 6 meses (19). Estos datos han llevado a la aprobación este año de pembrolizumab por la FDA en esta indicación (20).

También la inmunoterapia forma parte de la terapia estándar en cáncer renal. Datos actualizados de nivolumab en segunda línea tras fallo a inhibidores tirosín-quinasa (TKI) con un seguimiento de 5 años confirman una SGm de 25,8 meses, con una SG a 5 años del 26%) (21). En cuanto a primera línea de tratamiento, se han aprobado por la FDA y por la EMA en el año 2019 tres combinaciones con inmu-

noterapia: nivolumab más ipilimumab en pacientes de pobre e intermedio pronóstico, al demostrar un beneficio en SG frente a sunitinib en esta cohorte de pacientes (SGm no alcanzada frente a 26,6 meses, HR 0,66; $p < 0,0001$) (22); la combinación de avelumab más axitinib, que demuestra un beneficio en SLP frente a sunitinib en la población global de pacientes (SLPm 13,8 meses frente a 7,2 meses, HR 0,61, $p < 0,001$) (23); y la combinación de pembrolizumab más axitinib, que ha demostrado un beneficio significativo en SG frente a sunitinib en todos los grupos pronósticos (SG a 12 meses 89,9% frente a 78,3%, HR 0,53, $p < 0,0001$) (24).

No podemos decir lo mismo en cáncer de próstata. Hasta la fecha tan solo un fármaco ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con carcinoma de próstata resistente a castración metastásicos (CPRCm) asintomáticos o mínimamente, Sipuleucel-T, vacuna basada en células dendríticas que demostró un beneficio en SG de 4 meses en esta población en un estudio fase III (25). Sin embargo, este fármaco no ha sido aprobado por la EMA. Tampoco se ha demostrado beneficio con otras vacunas celulares o basadas en vectores virales. Con respecto a inhibidores de “checkpoint”, los datos de eficacia hasta la fecha han sido decepcionantes (26-30), si bien es posible que un porcentaje pequeño de pacientes sí se beneficie, por ejemplo, aquellos con inestabilidad de microsatélites o mutaciones en genes reparadores de DNA (31).

Actualmente hay varios ensayos en marcha para testar combinaciones de estos inhibidores de “checkpoint” con diferentes tratamientos hormonales e inhibidores de PARP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab (MEDI4736), an Anti-Programmed Cell Death Ligand-1 Immune Checkpoint Inhibitor, in Patients With Advanced Urothelial Bladder Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3119-25.
2. Patel MR, Ellerton J, Infante JR, et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIN Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(1):51-64.
3. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
4. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):312-22.
5. Powles T, Duran I, van der Heijden MS, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748-57.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
7. Necchi A, Fradet Y, Bellmunt J, et al. Three-year follow-up from the phase 3 KEYNOTE-045 trial: pembrolizumab (pembro) versus investigator's choice (paclitaxel, docetaxel, or vinflunine) in recurrent, Advanced urothelial cancer (UC). Necchi A, et al. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_5):v356-v402.
8. Van der Heijden, Loriot Y, Duran I, et al. Atezolizumab (atezo) vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with platinum-treated locally Advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC): a long-term overall survival (OS) and safety update from the phase III IMvigor211 study. *Ann Oncol* 2019; 30(Suppl_5):v356-402.
9. Sternberg CN, Loriot Y, James N, et al. Primary results from SAUL, a multinational single-arm safety study of atezolizumab therapy for locally advanced or metastatic urothelial or nonurothelial carcinoma of the urinary tract. *Eur Urol* 2019;76(1):73-81.
10. Vucky J, Balar AV, Castellano DE, et al. Updated efficacy and safety of KEYNOTE-052: A single-arm phase 2 study investigating first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin eligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):abstr4524.
11. Balar AV, Dreicer R, Loriot Y, et al. Atezolizumab (atezo) in first-line cisplatin-ineligible or platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial cancer (mUC): Long term efficacy from phase 2 study IMvigor210. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):abstr4523.
12. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer “unfit” for cisplatin-based chemotherapy: phase II-results of EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2009;27(33):5634.
13. Grande E, Galsky M, Arranz Arija JA, et al. IMvigor130: Efficacy and safety from a phase 3 study of atezolizumab (atezo) as monotherapy or combined with platinum-based chemotherapy (PBC) vs placebo + PBC in previously untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (mUC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl_5):v851-v934.
14. Food and Drugs Administration. Drugs safety. Available from: <https://www.fda.gov/DrugsSafety/ucm608075.htm>
15. EMA Press release. Accessed 9 Jun 2018.
16. Powles T, Kockx M, Rodríguez-Vida A, et al. Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2019;25(11):1706-14.
17. Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as neoadjuvant therapy before radical cystectomy in pa-

- tients with muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (PURE-01): an open-label, single-arm, phase II study. Clin Oncol 2018;JCO1801148. [Epub ahead of print].
- Van der Heijden MS, van Dijk N, Smit L, et al. Pre-operative ipilimumab and nivolumab in locoregionally advanced, stage III, urothelial cancer (NABUCCO). Ann Oncol 2019;30(Suppl_5):v356-v402.
 - De Witt R, Kulkarni G, Uchio E, et al. Pembrolizumab for high-risk (HR) non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC) unresponsive to Bacillus Calmette-Guérin (BCG): phase 2 KEYNOTE-057 Trial. Ann Oncol 2018;29(Suppl_8):viii303-viii331.
 - FDA approves pembrolizumab for BCG-unresponsive, high-risk non-muscle invasive bladder cancer. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-bcg-unresponsive-high-risk-non-muscle-invasive-bladder-cancer>.
 - Motzer RJ, Tsykodi SS, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with > 5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). J Clin Oncol 2020;38(Suppl 6):abstr617.
 - Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomized controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20(10):1370-85.
 - Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1103-15.
 - Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2019;380(12):1116-27.
 - Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. N Engl J Med 2010;363(5):411.
 - Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-083): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15(7):700.
 - Beer TM, Known ED, Drake CG, et al. Randomized, double-blind, phase III trial of ipilimumab versus placebo in asymptomatic or minimally symptomatic patients with metastatic chemotherapy-naive castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol 2017;35:40.
 - Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012;366(26):2443.
 - Fakhrejahani F, Madan RA, Dahut WL, et al. Avelumab in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2017;35(Suppl. 6S):abstract 159.
 - De Bono J, Goh JCH, Ojamaa K, et al. KEYNOTE-199: Pembrolizumab (pembro) for docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). J Clin Oncol 2018;36(Suppl):abstr 5007.
 - Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. Cell 2015;161(5):1215.

Cáncer Próstata

Tipos de inmunoterapia

- Vacunas**
 - Celulares**: Autólogas Sipuleucel-T (No aprobado en Europa por coste y complejidad); Alogénicas G-VAX (No superior a docetaxel); ADN; Virales PROSTVAC-VF (Fase III negativo en pre-docetaxel); Bacterianas
- Checkpoint Inhibitors**
 - CTLA4: Ipilimumab (Fase III negativo en pre-docetaxel y post-docetaxel)
 - PD-1/PDL-1: Pembrolizumab, Nivolumab, Avelumab
- Combinaciones**
- Inmunoconjugados**
- CAR-T cells**
- Inmunomoduladores**: Tasquinimod (Fase III negativo en pre-docetaxel)

Cáncer Próstata

Inhibidores de checkpoint

Inestabilidad microsatélites

6-10% de los tumores avanzados de próstata tienen fenotipo hipermutado

Asociado a mutaciones en genes "Mismatch Repair" (MSH2, MSH6) y a la inestabilidad de cadenas

Ensayos en curso evaluando combinaciones inhibidores PD-1 e inmunoterapia

Robinson D, et al. Cell 2015;161:1215

Cáncer Urotelial

Segunda línea

Fármaco	IMvigor 211 (Atezolizumab)	KEYNOTE 045 (Pembrolizumab)	CheckMate 275 (Nivolumab)	JAVELIN Bladder (Avelumab)	NCT01693552 (Durvalumab)
Dosis	Fase III	Fase III	Fase II	Fase III	Fase III
Tamaño	931	542	238	249	191
Comparator	QT (VPL/Placebo)	QT (VPL/Placebo)	QT	-	-
MS	23% (IC2/3)	21.3%	20%	17%	16.5%
SSP	2.3 meses	2.1 meses	2.0 meses	1.5 mes	1.5 mes
SG	11.1 meses (IC2/3)	10.3 meses	8.57 meses	-	-

ESMO

	First line (nivolumab, pembrolizumab)	Preferencia refractario	Preferencia post-ICI refractario
Pembrolizumab	IIIB	IA	
Atezolizumab	IIIB	IIIB	
Nivolumab		IIIC*	
Avelumab		IIIC*	
Durvalumab		IIIC*	
Enfumaumab (vaccina)			IIIB*
Enfumaumab (vaccina)			IIIB*

Referencias: Patel NK, et al. Lancet Oncol 2018;19:1331; Powles T, et al. JAMA Oncol 2017;3(9):e17341; Sharma P, et al. Lancet Oncol 2015;16(8):818; Powles T, et al. Lancet 2018;391(10132):74; Bellmunt J, et al. N Engl J Med 2017;376(11):1021; Powles T, et al. eJtopine Bladder Cancer Recommendations 2018

Cáncer Urotelial

Primera línea

	KEYNOTE-052 (Pembrolizumab)	IMvigor 151 (Atezolizumab)
Study population (n)	370	119
ORR (%)	28.9	24
OS (mo) (%)	8.1	8
Median OS (mo)	11.6	10.3
1-Year OS rate (%)	47.5	58
2-Year OS rate (%)	-	41

ORR: objective response rate, OS overall survival, OS complete response

ESMO

	First line (nivolumab, pembrolizumab, CTLA4)	Preferencia refractario	Preferencia post-ICI refractario
Pembrolizumab	IIIB	IA	
Atezolizumab	IIIB	IIIB	
Nivolumab		IIIB	
Avelumab		IIIC*	
Durvalumab		IIIC*	
Enfumaumab (vaccina)			IIIB*
Enfumaumab (vaccina)			IIIB*

Referencias: Balar AV, et al. Lancet 2017;390(10064):81; D'Amico PP, et al. J Clin Oncol 2017;35(26):4022; Powles T, et al. eJtopine Bladder Cancer Recommendations 2018

Cáncer Urotelial

CVNMI alto riesgo.
 Estudios fase II: KEYNOTE-057.

Patients

- HR NMIBC postoperative (N=102) (Part 1) or any histology for cytoreduction
- Patients with primary disease must have fully resected disease at study entry

Randomization

- Control: N=102; CQJ with or without pembrolizumab (Keytruda™) or T3

Intervention

- 27 Patients (26.5%) T3 or more frequently as clinical response

Primary Endpoints

- Overall survival (OS)
- Recurrence-free survival (RFS)
- Quality of life (QoL)

Secondary Endpoints

- Time to recurrence (TTR)
- Time to progression (TTP)
- Time to distant recurrence (TDR)
- Time to local recurrence (TLR)
- Time to distant recurrence (TDR)
- Time to local recurrence (TLR)
- Time to distant recurrence (TDR)
- Time to local recurrence (TLR)

OS 18-BC **Significance: 55.8 meses.**

RG a 3 meses

Response	n	%	95% CI
CR	41	40.2	30.9-50.4
Non-CR	57	55.9	43.7-68.7
Partial	41	40.2	30.9-50.4
Residual†	6	5.9	2.3-12.4
NMIBC stage progression‡	9	8.8	4.1-16.1
Non-bladder relapse§	1	1.0	0.0-5.5
Progression to T2	0	0	NA-NA
Non-relapse¶	4	3.9	1.3-9.7

Median follow-up for those in CR, 16.7 months (range, 5.9-28.2 months)

- 24 (58.5%) of complete responders had an ongoing response at time of data cutoff
- 1 patient not represented in this figure was nonresponding at week 12 but subsequently had confirmed CR (responding at week 24, with >12 months durability)
- 15 (36.6%) of CRs subsequently experienced recurrent NMIBC after CR
- No patient developed muscle-invasive or metastatic disease

Balar AV, et al. J Clin Oncol 2019;37(suppl 75):abstr325

Cáncer Renal

Primera línea.

Ipilimumab plus Yttrium-90 Radiotherapy in Advanced Renal Cell Carcinoma

Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma

Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal Cell Carcinoma

Median OS

- Ipilimumab plus Yttrium-90 Radiotherapy: 18.7 months
- Avelumab plus Axitinib: 18.7 months
- Pembrolizumab plus Axitinib: 18.7 months

Median OS

- Ipilimumab plus Yttrium-90 Radiotherapy: 18.7 months
- Avelumab plus Axitinib: 18.7 months
- Pembrolizumab plus Axitinib: 18.7 months

Medina JI, et al. N Engl J Med 2019;381(4):3277.
 Motzer RJ, et al. N Engl J Med 2019;380(2):1102.
 Hodi FS, et al. N Engl J Med 2019;381(2):111.

Inmunoterapia

Combinaciones

<p>Overcome resistance mediated by other upregulated immune checkpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> ICI + ICI 	<p>Enhance antigenicity</p> <ul style="list-style-type: none"> ICI + chemotherapy ICI + radiation ICI + targeted therapies ICI + cancer vaccines ICI + oncolytic viruses
<p>Modulation of TME</p> <ul style="list-style-type: none"> ICI + IDO inhibitors ICI + cytokines ICI + NK cell activators ICI + macrophage inhibitors 	<p>Enhance immune cell activity</p> <ul style="list-style-type: none"> ICI + immune stimulatory agents (OX40 mAb, anti-CD-40, anti-ICD5) ICI + adoptative cell transfer ICI + epigenetic modulation

Panel PD, 2019 ASCO Annual Meeting

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores cutáneos

Almudena García Castaño

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

La relación entre el sistema inmunológico y el cáncer es extraordinariamente compleja. La teoría de la vigilancia inmunológica (1) nos hace comprender cómo el sistema inmune ofrece la capacidad de reconocimiento antigénico tumoral y por desarrollar respuestas inmunológicas antitumorales.

Desafortunadamente, el cáncer busca mecanismos desde el principio para evadir el sistema inmune, de modo que, en algunos casos, finalmente logra escapar del control y crecer al mismo tiempo que evita la respuesta inmunitaria. Cada día comprendemos mejor estos mecanismos, por lo que podemos desarrollar medicamentos dirigidos frente a ellos y hacer que el sistema inmunitario controle el tumor nuevamente.

Como ejemplo de tumor con bases de respuesta inmunológica y que ha servido como punto de partida del desarrollo de la inmunoterapia en el tratamiento de los tumores sólidos se describe el melanoma. Históricamente, el pronóstico de los pacientes con melanoma no resecable o metastásico ha sido pobre, con una tasa de supervivencia a 5 años del 6% (2). Sin embargo, en los últimos 5 años, el tratamiento del melanoma cutáneo ha sufrido un cambio revolucionario gracias al desarrollo de terapia dirigida frente a BRAF y el desarrollo de inhibidores de *inmuno-checkpoints*. Hasta la fecha, 3 agentes que bloquean las moléculas de punto de control inmunológico han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado.

El antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4) se ha descrito como un *checkpoint* de control negativo de la respuesta inmune que actúa como freno en la fase de reconocimiento antigénico a nivel ganglionar o fase de *priming*. Su inhibición a través de ipilimumab (un anticuerpo monoclonal IgG 1 humano dirigido frente a CTLA-4) demostró en un estudio fase III (3), en comparación a una vacuna peptídica gp100, por primera vez una ventaja significativa en términos de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico o irreseccable que habían progresado a tratamiento previo. En este estudio

los pacientes fueron randomizados en una proporción 3:1:1 a recibir ipilimumab más gp100, ipilimumab más placebo o gp100 más placebo, demostrándose un aumento de supervivencia de 3,6 meses en los pacientes que recibían ipilimumab (en monoterapia o en combinación) con un HR 0,68, además de respuestas prolongadas en un 15% de los pacientes y SG a los 2 años del 25%. Un seguimiento más prolongado de este estudio (4) demuestra un 20% de supervivientes a 10 años.

Otro interesante punto de control negativo de la respuesta inmune sobre el que podemos actuar para potenciarla es el receptor PD-1 y su ligando PD-L1. A diferencia de CTLA4, el principal papel de PD-1 es limitar la actividad de las células T en el tejido periférico en el momento de la respuesta inmune (fase efectora de la respuesta inmune).

Nivolumab, un anticuerpo anti-PD-1 demostró en un estudio fase I un 28% de respuestas, más de la mitad mantenidas durante un año o más (5) y con mediana de tiempo a la respuesta de 2 meses. En primera línea nivolumab se ha enfrentado a ipilimumab y a la combinación de ambos (estudio Checkmate 067) (6). Los resultados del estudio obtenidos en los pacientes tratados en el brazo de nivolumab en monoterapia (n = 316) han demostrado superioridad para el criterio coprincipal de valoración de la supervivencia libre de progresión (SLP) frente a ipilimumab (n = 315) (HR: 0,57, IC95% 0,43-0,76; p < 0,001) y mediana SLP nivolumab: 6,9 meses (IC 95%: 4,3-9,5) frente a 2,9 meses para ipilimumab. Disponemos de datos a los 5 años de seguimiento (7), donde la mediana de supervivencia global (OS) no ha sido aún alcanzada para el brazo de NIVO 1 mg/kg + IPI 3 mg/kg (valor de OS a los 5 años del 52%), representando este el único tratamiento para el melanoma metastásico con una mediana de OS > 60 meses. Se alcanzó un beneficio clínico duradero y sostenido, tanto para NIVO + IPI como para NIVO solo, en todos los subgrupos evaluados, incluyendo el análisis por BRAF mutados, sin observarse nuevas señales de seguridad o muertes relacionadas con el tratamiento.

Otro anticuerpo anti-PD-1, pembrolizumab, ha demostrado en un estudio fase I una tasa de respuesta del 38% en todas las cohortes de dosis (8) (la mayoría en las 12 primeras semanas) y con independencia de si los pacientes habían recibido ipilimumab previo.

El estudio KEYNOTE-006 (9) compara pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 o 3 semanas frente a ipilimumab en 834 pacientes con melanoma avanzado en primera línea. La tasa de respuestas con pembrolizumab es de 32,9%-33,7% (10 mg/kg cada 3 y 2 semanas, respectivamente), triplicando aproximadamente el porcentaje obtenido con ipilimumab (11,9%). La mediana de SLP fue de 5,5 y 4,1 meses para los grupos de pembrolizumab cada 2 y 3 semanas respectivamente vs. 2,8 meses con ipilimumab, con un hazard ratio de 0,58 para el esquema cada 2 semanas y de 0,58 para el régimen cada 3 semanas. El análisis de subgrupos realizado muestra que el beneficio observado para pembrolizumab se mantiene el total de la población incluida en el estudio y para ambas pautas de tratamiento. Con seguimientos a 5 años (10) la mediana de supervivencia global para toda la población del estudio es de 32,7 meses y de 38,7 meses para pacientes en primera línea de tratamiento. Estos datos vienen a confirmar la dinámica de respuesta con anticuerpos monoclonales anti-PD-1 frente a la inhibición de CTLA4, a destacar: mayor tasa de respuestas, más tempranas en el tiempo y que se mantienen aún después de que se suspenda el fármaco. También se han descrito respuestas no convencionales, aunque en menor porcentaje global (aproximadamente un 4-5%). En cuanto la toxicidad derivada del empleo de fármacos anti-PD-1 esta, al igual que con ipilimumab, viene derivada de fenómenos inmunitarios, aunque en menor frecuencia (toxicidad grado 3-4 en torno al 10% en la mayoría de los estudios) con menor porcentaje de fenómenos endocrinos, sobre todo menos hipofisitis.

Otro aspecto relevante sin duda, es la incorporación de la inmunoterapia en melanoma en el campo de la adyuvancia (estudios Checkmate 238 y KEYNOTE 054), así como el beneficio demostrado de la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales.

De la misma forma, el advenimiento de la inmunoterapia en otros tumores cutáneos como el carcinoma epidermoide o el tumor de Merkel ha supuesto un cambio significativo en la historia natural de esta enfermedad.

En los próximos años, asistiremos al desarrollo de nuevos fármacos inmunoterapéuticos dirigidos a nuevos objetivos y que, en combinación con los que ya tenemos, contribuirán a mejorar las expectativas de curación de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoeediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science* 2011;331(6024):1565-70.
2. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2009;19(1):21-34.
3. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23.
4. Schadendorf D, Fodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in metastatic or locally advanced, unresectable melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
5. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2443-54.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
7. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2019;81(16):1535-46.
8. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):134-44.
9. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32.
10. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-years results from a open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20:1239-51.

Anticuerpos biespecíficos

Eduardo Castañón Álvarez

Clínica Universidad de Navarra, Madrid

Los anticuerpos biespecíficos se caracterizan por ser capaces de reconocer dos antígenos. Dicho mecanismo ha permitido diseñar diferentes anticuerpos capaces de unirse a diferentes antígenos presentes en diferentes células.

Históricamente, dentro de estas terapias, se desarrollaron anticuerpos con un dominio capaz de unir a los linfocitos T y otro dominio que reconocía antígenos tumorales. Aunque al principio su desarrollo se vio truncado por la toxicidad producida, en especial el síndrome de liberación de citoquinas (incluso cuando se usaba a dosis bajas), hoy en día su desarrollo está en auge tanto en tumores hematológicos como en tumores sólidos. El diseño de estos anticuerpos permite hoy en día modificar los dominios para que tengan diferente avidéz por diferentes antígenos, que la supresión funcional de la fracción constante del anticuerpo o que sean capaces de unirse a antígenos tanto extra como intratumorales (Fig. 1).

El desarrollo de estas terapias también ha hecho conocer posibles mecanismos de resistencia tales

como la expresión de moléculas como PD1 o PDL1 o la supresión de la expresión del antígeno tumoral hacia el que está diseñado el anticuerpo, lo que nos ha permitido explorar combinaciones únicas que permitan potenciar el acceso y la funcionalidad del anticuerpo contra las células tumorales (Fig. 2).

Los anticuerpos biespecíficos suponen una herramienta novedosa fruto de la colaboración de la ingeniería biomédica con la investigación básica y traslacional que ha supuesto y supondrá un cambio de paradigma en el tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Labrijn AF, Janmaat ML, Reichert JM, Parren PWHI. Bispecific antibodies: a mechanistic review of the pipeline. *Nat Rev Drug Discov* 2019;18:585-608.
2. Wang Q, Chen Y, Park J, Liu X, Hu Y, Wang T, et al. Design and Production of Bispecific Antibodies. *Antibodies* 2019;8(3):43.

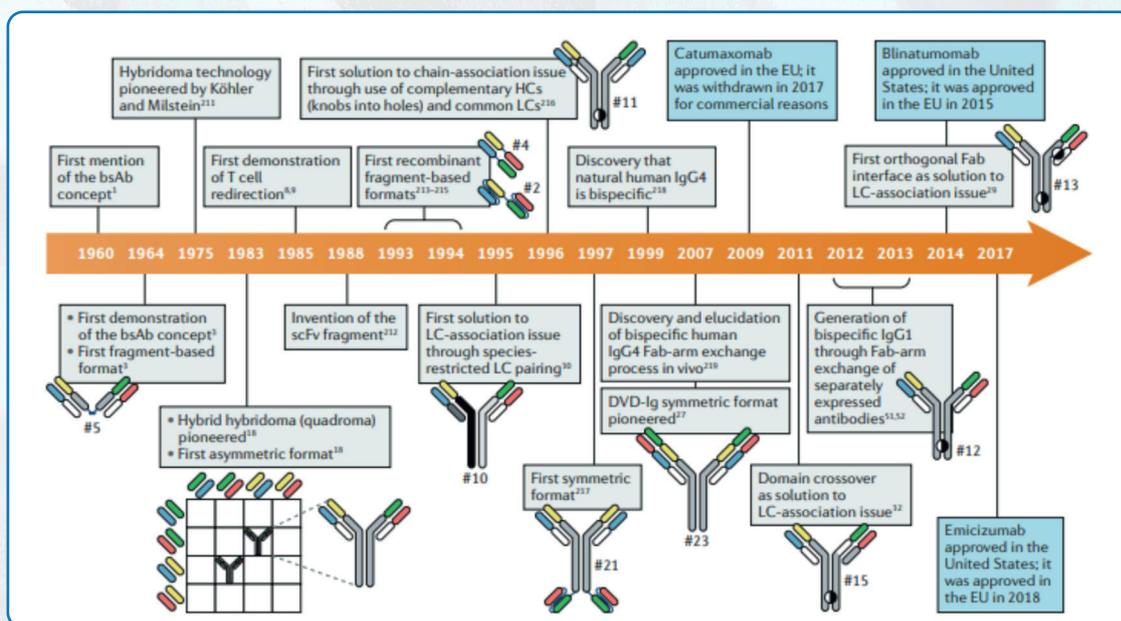


Figura 1. Desarrollo de los anticuerpos biespecíficos desde el siglo XX (Labrijn AF, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2019).

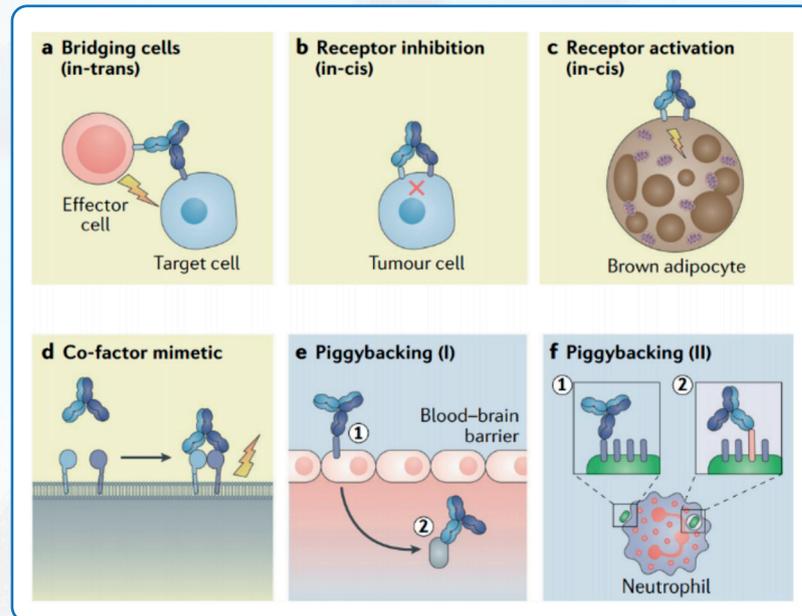


Figura 2. Mecanismo de acción de los anticuerpos biespecíficos (Labrijn AF, et al. *Nat Rev Drug Discov* 2019).

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: cáncer de cabeza y cuello

Antonio Rueda Domínguez

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

El fundamento biológico para la utilización de inmunoterapia en CECyC se basa en varias observaciones. Primero, el CECyC tiene una carga mutacional (TMB) relativamente alta. Esto es relevante porque se ha demostrado que un TMB alto es predictivo de la eficacia de los inhibidores de punto de control inmunitario (ICI), presumiblemente debido a la producción de proteínas alteradas, que son antigénicas y que sirven como objetivos inmunes tumorales. La mutagénesis y las firmas de metilación debidas al tabaco también se asocian con una mejor respuesta a ICI.

En segundo lugar, aunque la inflamación puede contribuir al desarrollo de CECyC, también puede tener efecto inmunosupresor: muchos pacientes con CECyC presentan linfocitos T infiltrantes de tumor exhaustos a través de la sobreexpresión de PD-1 y otros inhibidores, células NK disfuncionales y pobre función presentadora de antígeno.

En tercer lugar, el microambiente tumoral del CECyC presenta un alto número de células inmunes dirigidas contra antígenos tumorales.

Por último, una proporción creciente de CECyC es causada por el virus del papiloma humano (VPH), lo que supone un control inmunológico fallido de esta infección viral crónica, además de proporcionar una nueva diana terapéutica y antigénica.

La vía PD-1/PD-L1 es un mecanismo clave de escape inmune para múltiples tumores. La justificación biológica para bloquear la ruta anti-PD1/PD-L1 en CECyC ha sido reforzada por grandes ensayos clínicos recientes, que demuestran mejores resultados de ICI en comparación con la terapia estándar.

ENFERMEDAD RECURRENTE/ METASTÁSICA (R/M) REFRACTARIA A PLATINO

El ensayo aleatorizado de fase III CheckMate 141 mostró una mejor supervivencia global (SG) y calidad de vida (CV) en relación con la terapia a elec-

ción del investigador para la enfermedad que había progresado a platino en los 6 meses previos. En este ensayo, nivolumab duplicó la SG al año (36% frente a 17%, razón de riesgo 0,70), hallazgo que ha persistido a los 2 años de seguimiento. La actividad de pembrolizumab en el entorno de R/M a platino se confirmó en el ensayo de fase III KEYNOTE-040. En el análisis final, este estudio demostró una mejora en la SG a 8,4 meses con pembrolizumab frente a 6,9 meses con quimioterapia (HR 0,80, $p = 0,0161$). Los datos a largo plazo disponibles para nivolumab y pembrolizumab parecen demostrar beneficio en la cola de la curva, con una minoría de pacientes vivos más allá de 2 años. El análisis de pacientes del CheckMate 141 con un mínimo de 2 años de seguimiento demostró que nivolumab triplicó la supervivencia a dos años (17% frente al 6%).

Un grupo de pacientes tratados con inhibidores PD-1 o PD-L1 puede exhibir un crecimiento tumoral acelerado, en un patrón denominado hiperprogresión. Se han propuesto varias definiciones para hiperprogresión, incluida una duplicación de la tasa de crecimiento con respecto a la documentada en la última terapia antes del ICI, o un aumento del 50% en las lesiones objetivo durante 4 semanas. Por lo general, la hiperprogresión se manifiesta como crecimiento acelerado de las lesiones existentes en lugar del desarrollo de lesiones nuevas, aunque también se describe dicho patrón. En CECyC, este patrón se observa predominantemente en pacientes con recurrencia locoregional en lugar de aquellos tratados solo por metástasis a distancia. Se han descrito tasas de hiperprogresión tan alta como 29%.

En un análisis detallado de la calidad de vida (QOL), el nivolumab mejoró la calidad de vida en todos los ámbitos, incluida la función social, la deglución, la conversación, la alimentación y la xerostomía. En contraste, la quimioterapia citotóxica estándar condujo a un deterioro en la calidad de vida. Del mismo modo, KEYNOTE-040 encontró que pembrolizumab estabilizó los dominios de QOL y que la QOL disminuyó con el uso de quimioterapia.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DE LA ENFERMEDAD R/M

Recientemente, se han presentado los resultados del ensayo aleatorizado KEYNOTE-048, que comparó tres brazos de tratamiento (pembrolizumab, pembrolizumab + quimioterapia o el régimen clásico EXTREME) en pacientes con CECyC R/M en primera línea de tratamiento. Este es el primer ensayo que utiliza prospectivamente como biomarcador el nivel de expresión de PD-L1. En este ensayo, se utilizó como biomarcador el CPS definido como la suma de las células tumorales teñidas con PD-L1 y los linfocitos y macrófagos circundantes divididos por el número total de células tumorales viables multiplicado por 100.

El análisis final de este estudio demostró que pembrolizumab + quimioterapia mejoró significativamente la SG en pacientes con $CPS \geq 20$ (14,7 frente a 11,0 meses, HR 0,60, $p = 0,0004$), $CPS \geq 1$ (13,6 frente a 10,4 meses, HR 0,65, $p < 0,0001$) y para la población general (13,0 frente a 10,7 meses, HR 0,72). La monoterapia con pembrolizumab también mejoró significativamente la SG para $CPS \geq 20$ (14,8 frente a 10,7 meses) y $CPS \geq 1$ (12,3 frente a 10,3 meses, HR 0,74), y no fue inferior a EXTREME en la población general (11,5 frente a 10,7 meses, HR 0,83, CI 0,70-0,99, $p = 0,0199$). A pesar de una inferior tasa de respuesta con monoterapia, el beneficio en SG se debe a una mayor duración de la respuesta en la cohorte de pembrolizumab (20,9 meses frente a 4,5 meses). Además, la curva de SG para la cohorte de pembrolizumab continúa considerablemente por encima de la curva de SLP a los 3 años, lo que sugiere que algunos pacientes con escaso beneficio en SLP se benefician en OS. Los mecanismos potenciales incluyen una alteración en la historia natural de la enfermedad o una mayor sensibilidad a las terapias posteriores.

Los efectos adversos grado 3-5 se observaron en el 71% de los pacientes que recibieron pembrolizumab + quimioterapia, el 69% con el régimen EXTREME y el 17% con monoterapia con pembrolizumab. Estos hallazgos indican que el pembrolizumab puede añadirse de manera segura a la quimioterapia combinada basada en platino con un perfil de seguridad similar al régimen EXTREME.

BIOMARCADORES DE RESPUESTA A ICI

Como destaca en KEYNOTE-048, niveles más altos de expresión de PD-L1 se asocian con una mayor probabilidad de respuesta a la terapia anti-PD1.

Alrededor del 50-60% de las células tumorales HNSCC expresan PD-L1 (medido usando TPS), pero este porcentaje aumenta al 85% cuando se consideran las células tumorales y las células inmunes circundantes (medidas con CPS). El valor predictivo de la expresión de PD-L1 aumenta cuando se considera la expresión combinada en células tumorales y células inmunes infiltrantes. En el estudio KEYNOTE-012, la tasa de respuesta fue 21% PD-L1+ frente a 6% en PD-L1- por CPS en comparación con 18% en PD-L1+ frente a 19% en PD-L1- por evaluación TPS. Algunos pacientes con HNSCC negativo para PD-L1 también obtienen beneficios de los agentes anti-PD1. En Checkmate, 141 pacientes con un TPS $< 1\%$ experimentaron una tendencia hacia una mejor supervivencia (HR 0,89) con nivolumab, aunque fue mayor en los pacientes con TPS $\geq 1\%$ (HR 0,55, IC 0,36-0,83).

Los pacientes con CECyC de orofaringe HPV+ tienen más probabilidades de exhibir un microambiente tumoral inmunológicamente activo, lo que podría significar una mayor actividad de los ICI en esta población. Algunos datos sugieren que el estado del VPH es predictivo de la respuesta a los agentes anti-PD1. Sin embargo, hoy fuera de los estudios de investigación, no se recomienda utilizar el estado del VPH para seleccionar pacientes para el tratamiento con ICI.

La alta carga mutacional tumoral se ha asociado fuertemente con la respuesta a ICI en otros tumores sólidos. El CECyC exhibe una carga mutacional moderada a alta, pero no tenemos datos definitivos para utilizarla como biomarcador. Por otro lado, el perfil de expresión de genes inmunes analizados a través de la expresión de ARN para identificar una firma genética de activación de células T se han utilizado para predecir la eficacia anti-PD1 (GEP) en CECyC HNSCC. En la actualidad, estos biomarcadores son investigacionales y no deben usarse para seleccionar pacientes para la terapia con ICI.

ESTRATEGIAS DE INMUNOTERAPIA EN COMBINACIÓN

Si bien los ICI suponen un avance importante para los pacientes con CECyC, solo una minoría obtiene un beneficio clínico a largo plazo de la monoterapia anti-PD1. En un esfuerzo por incrementar la proporción de pacientes que se benefician, las ICI están investigándose en el entorno de la enfermedad locoregional y múltiples ensayos clínicos están investigando ICI en combinación con otros agentes inmunoestimuladores y terapias convencionales.

Estudios que asociaron agentes anti-CTLA4 a la terapia anti-PD1/PD-L1 en CECyC se pusieron en marcha a pesar de la evidencia de actividad limitada los inhibidores de CTLA4 en monoterapia. En los ensayos de fase II CONDOR y de fase III EAGLE, se investigó durvalumab en combinación con el anticuerpo anti-CTLA4, tremelimumab. Desafortunadamente, durvalumab en combinación con tremelimumab no mejoró la SG (HR 1,04, IC 0,85-1,26) en comparación con la quimioterapia, en el ensayo EAGLE. La tasa de respuesta global con durvalumab + tremelimumab fue del 18%, similar a la monoterapia con durvalumab. El ensayo de fase II aleatorizado CheckMate 714 que comparó nivolumab frente a nivolumab/ipilimumab no alcanzó su objetivo principal en la población refractaria de platino, según un comunicado de prensa de abril de 2019.

El uso de ICI antes de la cirugía también se ha investigado en varios estudios pequeños con eficacia prometedora. Uppaluri, *et al.* informaron los resultados iniciales de un ensayo de fase II de un solo brazo con 21 pacientes tratados con pembrolizumab neoadyuvante antes de la cirugía. Demostraron que pembrolizumab neoadyuvante es seguro y factible y, además, encontraron que el 43% de los pacientes mostraron una respuesta patológica al tratamiento con una dosis única de pembrolizumab neoadyuvante. En cáncer de orofaringe se investigó durvalumab frente a durvalumab + tremelimumab, cada uno administrado durante dos ciclos antes de la cirugía en 28 pacientes. Los resultados provisionales mostraron una tasa de respuesta global del 43% con eficacia equivalente con o sin tremelimumab. Otro pequeño estudio de fase II mostró una tasa de respuesta similar del 44% con nivolumab neoadyuvante seguido de resección quirúrgica.

La interacción de la RT en el microambiente tumoral es compleja y puede potenciar o inhibir el sistema inmunitario. En algunas circunstancias, la RT puede fortalecer la respuesta inmune antitumoral al liberar citocinas y antígenos asociados a tumor. Los ICI están investigándose en varias combinaciones con irradiación tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la R/M.

En la enfermedad R/M, la irradiación combinada con ICI puede producir una respuesta tanto en sitios irradiados como en localizaciones distantes no irradiados. Este efecto, llamado *abscopal*, ocurre cuando la irradiación induce efecto inmunostimulador que potencian los efectos antitumorales sistémicos. En CECyC R/M, se examinó el efecto abscopal en un estudio aleatorizado de fase II de 53 pacientes que recibieron nivolumab con o sin radioterapia estereotáctica corporal (SBRT). La adición de SBRT

no mejoró la eficacia. La tasa de respuesta objetiva con nivolumab fue del 27%, en comparación con el 22% con nivolumab + SBRT.

Los ICI están probándose en una variedad de combinaciones con cirugía, irradiación y quimioterapia en el entorno localmente avanzado. Entre estos ensayos, el ensayo Javelin Head and Neck 100 que examina la adición de avelumab a la radioquimioterapia en CECyC localmente avanzado de alto riesgo completó recientemente el reclutamiento la acumulación y se esperan los primeros resultados para ASCO 2020. KEYNOTE-412/MK-3475-412 es otro ensayo de fase III que añade pembrolizumab neoadyuvante y adyuvante frente a placebo a la radioquimioterapia definitiva que también completó recientemente el reclutamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
2. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-67.
3. Demaria S, Kawashima N, Yang AM, et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:728-34.
4. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Checkpoint inhibitors assessment in oropharynx cancer (CIAO): Safety and interim results. *J Clin Oncol* 2019;37:6008-6008.
5. Ferris RL, Blumenschein G, Harrington K, et al. Abstract CT021: Tumor-associated immune cell PD-L1 expression and peripheral immune profiling: Analyses from CheckMate 141. *Cancer Res* 2017;77(13):CT021-CT021.
6. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
7. Ferris RL, Blumenschein Jr. G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.
8. Ferris RL, Whiteside TL, Ferrone S. Immune escape associated with functional defects in antigen-processing machinery in head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(13):3890-5.
9. Gameiro SF, Ghasemi F, Barrett JW, et al. Treatment-naïve HPV+ head and neck cancers display a T-cell-inflamed phenotype distinct from their HPV- counterparts that has implications for immunotherapy. *Oncoimmunology* 2018;7(10):e1498439.

10. Horton JD, Knochelmann H, Armeson K, et al. Neoadjuvant presurgical PD-1 inhibition in oral cavity squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:2574-2574.
11. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013;499(7457):214-8.
12. Licitra LF, Haddad RI, Even C, et al. EAGLE: A phase 3, randomized, open-label study of durvalumab (D) with or without tremelimumab (T) in patients (pts) with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *J Clin Oncol* 2019;37:6012-6012.
13. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, et al. A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):6009-6009. DOI: 10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.6009.
14. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* 2015;348(6230):124-8.
15. Saada-Bouزيد E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(7):1605-11.
16. Seiwert TY, Burtneş B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:956-65.
17. Siu LL, Even C, Mesia R, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5(2):195-203.
18. Uppaluri R, Zolkind P, Lin T, et al. Neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2017;35:6012.
19. Whiteside TL. Immune cells in the tumor microenvironment. Mechanisms responsible for functional and signaling defects. *Adv Exp Med Biol* 1998;451:167-71.

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores del aparato digestivo

M.^a Carmen Riesco Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la inmunoterapia ha cambiado el paradigma de tratamiento en muchos tumores. En los tumores gastrointestinales (GI) se han evaluado también un alto número de fármacos. Sin embargo, los inhibidores del *checkpoint* no han demostrado el mismo éxito en los tumores digestivos que en otros. Sin embargo, algunos subtipos de tumores gastrointestinales, sí parecen beneficiarse del uso de inmunoterapia, como veremos a continuación.

INMUNOTERAPIA EN TUMORES ESOFAGOGÁSTRICOS

Inmunoterapia en 1.ª línea para tumores EG avanzados

Existen pocos datos hasta la fecha en este escenario. Recientemente se han presentado los datos del ensayo *KEYNOTE-062* (1). Se trata de un estudio fase III de no inferioridad, en el que se incluyeron un total de 763 pacientes con adenocarcinoma esofagogástrico localmente avanzado irreseccable o metastásico, HER-2 negativo y PD-L1+, que fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 200 mg/iv cada 3 semanas vs. pembrolizumab a la misma dosis en combinación con quimioterapia o quimioterapia solo. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). En la población PD-L1+, pembrolizumab alcanza la no inferioridad frente a quimioterapia, con una mediana de SG de 10,6 vs. 11,1 meses (HR = 0,91; 0,69-1,18) con una tolerancia significativamente mejor para el brazo de la inmunoterapia. Los pacientes presentaron una tasa de efectos adversos G3-4 del 17 vs. 69% a favor de pembrolizumab. En pacientes HER-2 positivo existen resultados preliminares muy alentadores de estudios fase II no aleatorizados, en combinación con quimioterapia y trastuzumab, con una tasa de respuestas objetivas del 81% y una mediana de SLP de 14,2 meses (2). Actualmente hay varios estudios fase III en marcha, evaluando el papel de esta combinación.

Inmunoterapia en 2.ª línea y sucesivas para tumores E-G avanzados

En el estudio *KEYNOTE-061* (3), 592 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE avanzado, que hubieran progresado a una primera línea de tratamiento, fueron aleatorizados a recibir una segunda línea con pembrolizumab 200 mg/iv/c3 s vs. paclitaxel a dosis estándar. El objetivo principal del estudio fue la SG y SLP en pacientes con PD-L1 y CPS ≥ 1 que no se alcanzó. En un análisis *post-hoc* la SG se incrementaba de forma significativa en aquellos pacientes con una expresión de PD-L1 y CPS ≥ 10 , con una mediana de SG de 10,4 vs. 8 meses a favor de pembrolizumab (HR = 0,64; IC 95% 0,41-1,04). El estudio *Javelin Gastric 300* una población similar de pacientes, se aleatorizaron a recibir en segunda línea avelumab 10 mg/kg/iv cada 2 semanas vs. quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel o irinotecán). El estudio no alcanzó el objetivo principal de SG, que fue de 4,6 vs. 5 meses (HR = 0,91; p = 0,8) para avelumab en comparación con quimioterapia (4). En población asiática, el estudio *ATTRACTION-2* evaluó nivolumab frente a placebo en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE que hubieran progresado a 2 o más líneas de tratamiento. La SG fue superior al brazo experimental, que alcanzó una SG de 5,26 vs. 4,1 meses frente a placebo (HR = 0,63; p < 0,0001) (5).

En tumores esofágicos destacan 2 estudios. En primero lugar, el estudio *KEYNOTE-181*, en el que se incluyeron 628 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, adenocarcinoma esofágico tipo Siewert 1 o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica avanzado que hubieran progresado a una línea previa de tratamiento sistémico. Los pacientes se aleatorizaron a recibir pembrolizumab 200 mg/iv cada 3 semanas vs. quimioterapia estándar a elección del investigador (paclitaxel, docetaxel o irinotecán). El objetivo principal del estudio fue la SG en pacientes con tumores escamosos, en aquellos con PD-L1+ y CPS ≥ 10 y en la población por intención de tratar. Pembrolizumab mostró un incremento significativo de la SG en tumores PD-L1+ con CPS ≥ 10 ,

con una mediana de SG de 9,3 vs. 6,7 meses (HR=0,69; $p = 0,007$) y con un perfil de seguridad más favorable en comparación con quimioterapia (6). En base a estos resultados la FDA ha aprobado el uso de pembrolizumab para este subgrupo de pacientes. El estudio *ATTRACTION-3* fue realizado en población mayoritariamente asiática, por lo que sus resultados son difícilmente extrapolables a nuestro medio. En esta fase 3, 419 pacientes con carcinoma escamoso de esófago, independientemente de la expresión de PD-L1 que hubieran progresado a una línea de tratamiento, se aleatorizaban a recibir nivolumab 240 mg/iv/c2 semanas vs. quimioterapia a elección del investigador. Se alcanzó el objetivo principal del estudio con una mediana de SG de 10,9 vs. 8,4 meses (HR = 0,77; $p = 0,019$) y un perfil de toxicidad favorable a la rama de inmunoterapia (7).

INMUNOTERAPIA EN HEPATOCARCINOMA

La inmunoterapia en HCC tiene especial interés, dado que más del 90% de estos tumores asientan sobre hígados cirróticos que presentan una inflamación crónica y un microambiente inmunosupresor que podría redirigirse frente a antígenos tumorales.

Inmunoterapia en 1.ª línea

Sorafenib y lenvatinib son los fármacos aprobados para el tratamiento de pacientes con HCC avanzado. Pero existe una necesidad de mejorar el resultado de estas terapias con las que la supervivencia sigue siendo pobre.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio *CHECKMATE 459*. Un fase III que evaluaba en primera línea nivolumab 240 mg/iv cada 2 semanas vs. sorafenib a dosis estándar. El objetivo principal del estudio, la supervivencia global, no se alcanzó. Con una supervivencia de 16,4 vs. 14,7 meses (HR = 0,85; $p = 0,07$) para nivolumab y sorafenib respectivamente. El brazo experimental presentó una mayor tasa de respuestas objetivas (15 vs. 7%) y un perfil de seguridad más favorable. Con una frecuencia de EAs G3-4 en el 22 vs. 49% de los pacientes en la rama de sorafenib (8).

A finales del año pasado se presentaron los primeros resultados del estudio *IMBRAVE 150* (9). Un ensayo fase III en el que se incluyeron 501 pacientes con HCC avanzado que no habían recibido tratamiento sistémico previo y fueron aleatorizados a recibir atezolizumab 1200 mg/iv cada 3 semanas y bevacizumab 15 mg/kg/iv cada 3 se-

manas vs. el tratamiento estándar con sorafenib. El objetivo primario de SG se ha alcanzado, con una SG de 13,2 meses en el brazo control vs. una SG no alcanzada en el experimental (HR = 0,58; $p = 0,0006$). La tasa de respuestas fue de 27 vs. 12% favorable a la combinación y con una mejor tolerabilidad para el brazo experimental. La frecuencia de eventos adversos relacionados con el tratamiento fue de 36 vs. 46%. Pendientes de los datos con un mayor seguimiento, esto podría representar un nuevo estándar en el tratamiento de hepatocarcinoma.

Otros estudios se encuentran actualmente en marcha, pendientes de resultados como el *LEAP-002* que evalúa la combinación de pembrolizumab y lenvatinib frente a lenvatinib o el fase III *HIMALAYA* en el que los pacientes se aleatorizan a la combinación de durvalumab y tremelimumab vs. sorafenib.

Inmunoterapia en 2.ª línea

En 2017 la FDA aprobó de forma acelerada nivolumab para pacientes con HCC avanzado que hubieran progresado o fueran intolerantes a sorafenib. Esta aprobación se basó en los resultados del estudio *CHECKMATE-040*, un estudio fase I/II en el que participaron 262 pacientes con estas características. El tratamiento con nivolumab 3 mg/kg/iv obtuvo una tasa de respuestas del 15% y una mediana de SG de 15 meses (10).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio *Keynote-240* (11), en el que 240 pacientes con HCC avanzado, en progresión a un tratamiento sistémico previo, fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab vs. placebo. A pesar de una tendencia favorable en SG y SLP para el tratamiento experimental, no se alcanzaron los límites preestablecidos de superioridad.

INMUNOTERAPIA EN TUMORES PANCREATOBILIARES

Inmunoterapia en cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas se caracteriza por su baja inmunogenicidad.

Los inhibidores de *checkpoint* no han mostrado un claro beneficio en los estudios fase I-II realizados en población con cáncer de páncreas no seleccionada. El beneficio de estos fármacos se limita a aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites que en esta población representa en torno al 1%.

Otras estrategias como el uso de vacunas, virus oncolíticos o terapias con células T adoptivas están siendo evaluadas en la actualidad, aunque todavía sin resultados que permitan avalar su uso en la práctica clínica.

Inmunoterapia en tumores de la vía biliar

Actualmente hay más de 20 ensayos clínicos registrados evaluando la actividad de la inmunoterapia en los tumores de la vía biliar. Pero sus resultados se encuentran todavía pendientes. Los resultados disponibles hasta la fecha de cohortes exploratorias de pacientes con estos tumores tratados con inmunoterapia muestran una tasa de respuestas modestas inferior al 25%.

INMUNOTERAPIA EN CÁNCER COLORRECTAL

El beneficio de la inmunoterapia hasta la fecha se ha visto limitado al subgrupo de pacientes con CCR que presentan inestabilidad de microsatélites.

Inmunoterapia en CCR MMR-d

Los datos disponibles provienen de estudios fase I-II no randomizados. Los principales estudios en marcha, evaluando pembrolizumab vs. quimioterapia estándar en primera línea (Keynote-177) están todavía pendientes de resultados. En el estudio Keynote-164 se incluyeron 61 pacientes con CCR avanzado que habían progresado a 2 o más líneas de tratamiento previo. Se administró pembrolizumab en monoterapia, obteniendo una tasa de respuestas del 28% y una SG al año del 72% (12). En el estudio CheckMate-142, se incluyó una cohorte de 74 pacientes con CCR avanzado en progresión a 2 o más líneas de tratamiento que fueron tratados con nivolumab en monoterapia. La tasa de respuestas fue del 31% y la SG al año del 73%. En otra cohorte de este mismo estudio se evaluó la combinación de nivolumab con ipilimumab para esta misma población de pacientes, obteniendo un incremento de la TR hasta el 55% y una SG al año del 85%. En una tercera cohorte del estudio se incluyeron pacientes vírgenes de tratamiento en los que la tasa de respuestas alcanzó el 60% y la SG al año fue del 83% (13).

Inmunoterapia en CCR MMR-p

Los inhibidores de *checkpoint* no han mostrado una actividad relevante en esta población. Las nuevas

estrategias van encaminadas a potenciar la actividad de estos fármacos en combinación con otros como inhibidores tirosina kinasa o antiangiogénicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taberero J, Van Cutsem E, Bang YJ, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *J Clin Oncol* 2019;37:4007.
2. Janjigian YY, Chou JF, Simmons M, et al. First-line pembrolizumab (P), trastuzumab (T), capecitabine (C) and oxaliplatin (O) in HER2-positive metastatic esophagogastric adenocarcinoma (mEGA). *J Clin Oncol* 2019;37:62.
3. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-33.
4. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase III, randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment of patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29:2052-60.
5. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
6. Shah MA, Adenis A, Enzinger PC, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as second-line therapy for advanced esophageal cancer: Phase 3 KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019;37:4010.
7. Kato K, Chou BC, Katahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multi-centre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
8. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase 3 study of nivolumab (nivo) vs sorafenib (sor) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with. *Ann Oncol* 2019;30:v851-v934.
9. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) vs sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC): Phase 3 results from IMbrave150. *European Society for Medical Oncology (ESMO) Asia Congress*; 2019.
10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-502.

11. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(3): 193-202.
12. Diaz LA, Marabelle A, Delord JP, et al. Pembrolizumab therapy for microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer (CRC) and non-CRC. *J Clin Oncol* 2017;35:3071.
13. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1182-91.

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: tumores ginecológicos

Ana Santaballa Beltrán

Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia

La inmunoterapia se encuentra todavía en etapas tempranas de su desarrollo en los cánceres ginecológicos. En el último año se han comunicado datos relevantes en cáncer de cérvix y cáncer de endometrio.

La mayoría de los cánceres de cérvix están relacionados con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), especialmente con los serotipos 16 y 18. Los mecanismos por los que el VPH evade el sistema inmune son fundamentales en el desarrollo de este tipo de tumor. Las vacunas preventivas ya han demostrado su eficacia en la disminución de las lesiones premalignas y malignas relacionadas con el VPH. Están en desarrollo vacunas terapéuticas. Las vacunas con vectores vivos atenuados como la ADXS1, han mostrado resultados prometedores y parece que son más inmunogénicas que las de partículas inertes. De momento, no disponemos de biomarcadores predictivos de respuesta a la inmunoterapia en el cáncer de cuello uterino. Las terapias inmunes más prometedoras en cáncer de cérvix son los inhibidores del punto de control inmunitario, los inhibidores de IDO o incluso la terapia celular adoptiva con CART. En ESMO de 2019 se comunicaron los datos del ensayo CHECKMATE, que analiza la combinación de nivolumab e ipilimumab en cáncer de cérvix. Los resultados muestran beneficio clínico y respuestas duraderas. Las respuestas son independientes de la expresión de PDL1.

El cáncer de endometrio tiene diferentes subtipos con pronóstico y alteraciones moleculares muy diferentes. El subtipo POLE y el subtipo con inestabilidad de microsatélites asocian a un mayor infiltrado linfocitario y expresión de PDL1, por lo que serían los mejores candidatos al tratamiento con inmunoterapia. Los fármacos

más estudiados son los anti-PD1/PDL1. Las respuestas en monoterapia son mayores en pacientes con inestabilidad de microsatélites o deficiencias del *mismatch repair* (MMR), aunque todavía moderadas, por lo que están estudiándose otras combinaciones con quimioterapia, antiangiogénicos o inhibidores de IDO.

Los resultados de la combinación de pembrolizumab con lenvatinib son muy prometedores según los datos del fase II; de hecho, han condicionado una aprobación acelerada de la FDA en pacientes sin inestabilidad de microsatélites o deficiencia del MMR.

El cáncer de ovario es una enfermedad muy heterogénea, con alteraciones moleculares distintas que condicionarán la respuesta a los tratamientos de cada uno de los subtipos.

En relación a otros tumores, como el melanoma, el pulmón o incluso el cáncer de endometrio, dentro de los tumores ginecológicos, el cáncer de ovario es un tumor poco inmunogénico. El carcinoma seroso de alto grado, y en particular los que presentan deficiencias en la recombinación homóloga, expresan más neoantígenos, tienen mayor expresión linfocitaria, mayor expresión de genes relacionados con la respuesta inmune y expresión de PD1/PDL1. El significado pronóstico de la expresión de PDL1 en cáncer de ovario no está claro. Los primeros ensayos de fase II con antiPD1/PDL1 en monoterapia han demostrado un beneficio escaso con tasas de respuesta en torno al 15%. Están en marcha múltiples ensayos que analizan combinaciones con anti-PD1/PDL1 y fármacos frente a otras dianas terapéuticas importantes en cáncer de ovario, como la recombinación homóloga o la vía de la angiogénesis.

Logros y posicionamiento terapéutico de la inmunoterapia: cáncer de mama

Sara López-Tarruella

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM). Universidad Complutense de Madrid. CiberOnc. GEICAM. Madrid

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad heterogénea (1,2), tradicionalmente considerada como inmunológicamente quiescente o “fría” (3). Sin embargo, el conocimiento cada vez más profundo de la biología de los distintos subtipos y de los potenciales mecanismos de evasión inmune del CM, así como de la caracterización de aspectos únicos del microambiente tumoral (TME), abre nuevas posibilidades para el desarrollo de nuevas estrategias basadas en inmunoterapia. Los subtipos inmunes más frecuentemente identificados en CM son el INF- γ dominante, *wound healing* e inflamatorio, en una proporción variable según el subtipo, de acuerdo a la clasificación de Thorsson, *et al.* (4).

Los CMTN se caracterizan por la presencia de inflamación sin alta carga mutacional frente al CM con expresión de receptores hormonales, que se clasifica mayoritariamente dentro del subtipo *immune-desert* del *tumor immunity continuum* (5). Los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) están presentes en una proporción variable según el subtipo de CM y han demostrado en CM su valor pronóstico en el escenario (neo) adyuvante y metastásico para el CMTN y HER2-positivo y su valor predictivo de respuesta patológica a la quimioterapia neoadyuvante (6-11). La caracterización de dicho contexto inmune, e incluso su disposición espacial, son áreas en desarrollo (12). La definición de perfiles de expresión génica inmune (GEP) (13-15), el análisis del perfil mutacional (5,16-19) o de la expresión de proteínas como PD-1/PD-L1 (20-22) son algunos de los biomarcadores con potencial interés en CM (23).

El primer inhibidor de *immuno-checkpoint* (ICI) aprobado para el tratamiento del CM en el escenario avanzado es atezolizumab, en base a los resultados del estudio de fase III IMpassion 130, en pacientes con CMTN localmente avanzado o metastásico en primera línea en combinación con nab-paclitaxel, que demostraron beneficio en supervivencia libre de progresión (PFS) (HR 0,80, $p = 0,002$, mediana PFS 7,2 frente a 5,5 meses) en la población por intención de tratar (ITT) y PD-L1 positiva (HR 0,62,

$p < 0,001$, mediana PFS 7,5 frente a 5,0 meses) frente a nab-paclitaxel/placebo (24).

El segundo análisis interino de supervivencia global (OS) fue comunicado en ASCO 2019 y recientemente publicado, sin demostrar una diferencia estadísticamente significativa en OS para la población ITT (HR 0,86, $p = 0,078$, mediana OS 21 frente a 18,7 meses), lo que sugiere un beneficio clínicamente relevante en el análisis exploratorio del subgrupo de pacientes con CMTN/PD-L1 positivo (HR estratificado 0,71 [0,54-0,94], mediana OS 25 frente a 18 meses) (25,26). Los resultados del análisis exploratorio *post hoc* de biomarcadores para la expresión de PD-L1 según diferentes ensayos también fueron presentados en ESMO 2019 por Rugo, *et al.*

Dentro del área de la enfermedad avanzada, el estudio de fase III KEYNOTE-119 que enfrentó pembrolizumab con monoquimioterapia en pacientes con CMTN metastásico en 2.ª o 3.ª línea de tratamiento no demostró mejorías significativas en OS, si bien pembrolizumab sugiere una tendencia a mejorar la eficacia a medida que hay un enriquecimiento en la expresión de PD-L1, y presenta respuestas más duraderas que las de la quimioterapia, con un perfil de tolerancia favorable (27).

En tumores luminales, Tolaney, *et al.* (28) presentaron los datos del estudio de fase II de eribulina frente a eribulina + pembrolizumab en pacientes con CM con expresión de receptores hormonales HER2-negativo pretratadas con terapia endocrina y hasta 2 líneas previas de quimioterapia, de modo que la combinación no demostró mejorar la PFS, OS ni la tasa de respuestas. La combinación de capecitabina y pembrolizumab en pacientes con CM metastásico RH-positivo/HER2-negativo hormonorefractario no seleccionado tampoco demostró un impacto en PFS significativo (29). Por su parte, en el subtipo de pacientes con CM HER2-positivo avanzado, la combinación de T-DM1 y atezolizumab evaluada en el estudio de fase II KATE-2 no demostró beneficio en PFS ni OS en la población ITT. En el segundo análisis planificado comunicado en ESMO 2019, en el sub-

grupo de pacientes con CM PD-L1 positivo se detecta una supervivencia a 12 meses del 94,3% frente a 87,9% (HR estratificado 0,55 [0,22-1,28], numéricamente favorable para las pacientes tratadas con la combinación) (30,31).

La búsqueda de potenciales sinergias entre quimioterapia e inmunoterapia se basa en el conocimiento de los diferentes mecanismos de muerte celular inmunogénica y modulación del sistema inmune asociados a los diferentes fármacos empleados en el tratamiento del CM (32). El estudio TONIC ha evaluado diferentes estrategias de inducción en pacientes con CMTN, y sugiere el potencial valor de cisplatino o doxorubicina previos a la administración de nivolumab en base a su efecto directo sobre el TME, que merece confirmación en ulteriores estudios (33). Datos de importantes estudios de fase III como KEYNOTE-355 o IMpassion 131 y 132 se esperan con interés en enfermedad avanzada con diversas combinaciones de ICI y quimioterapia.

Además de estas novedades destacadas, en el último año se han publicado datos de dos combinaciones de ICI con inhibidores de PARP (34): el estudio TOPACIO_KEYNOTE-162 ha comunicado datos de actividad preliminares interesantes con la combinación de niraparib y pembrolizumab en pacientes con CMTN avanzado (35), mientras que el estudio MEDIOLA evaluó la combinación de olaparib y durvalumab en pacientes con CM metastásico HER2-negativo portadoras de mutación germinal BRCA, obteniendo respuestas duraderas y una tasa elevada de control de la enfermedad (36). Las combinaciones de ICI y CDK4/6i en pacientes con CM RH-positivos están siendo testadas en varios estudios clínicos, y datos preliminares de la combinación de nuevos ADC, como ladiratuzumab-vedotina y pembrolizumab en pacientes con CMTN, amplían el alcance de nuevas estrategias en el tratamiento del CM (37). La mayoría de ensayos clínicos actualmente en marcha se centran en la exploración de estas y otras combinaciones, pero solo su adecuado diseño, con una buena selección de los objetivos y de la población de interés, nos aportará las respuestas que necesitamos en la práctica clínica (38).

Cambiando de escenario, en el último año se han comunicado interesantes datos de dos estudios en el tratamiento de la enfermedad precoz con resultados contrapuestos. El estudio de fase III KEYNOTE-522 (39), que compara la combinación de quimioterapia neoadyuvante basada en paclitaxel/carboplatino seguida de AC/EC combinada con pembrolizumab/placebo seguida de pembrolizumab/placebo adyuvante 9 ciclos, alcanzó uno

de sus objetivos principales, aumentando la tasa de RCp con la combinación de quimioinmunoterapia (64,8% frente a 51,2%, $p = 0,00055$), y demostró una tendencia favorable en términos de supervivencia libre de evento en el primer análisis interino. En contraposición con estos resultados, los primeros datos del estudio NeoTRIPaPDL1 comunicados en SABCS 2019 por Gianni, *et al.*, en el que se enfrentaron la combinación de quimioterapia basada en nab-paclitaxel y carboplatino con atezolizumab con quimioterapia exclusiva en población TN no seleccionada por PD-L1, no demuestran un aumento de la tasa de RCp en el grupo de quimioinmunoterapia (43,5% frente a 40,8%, $p = 0,66$). En este estudio, el resultado del objetivo principal (supervivencia libre de evento a 5 años) queda pendiente. Los esquemas de quimioterapia seleccionados no son superponibles en ambos estudios (con/sin antraciclinas), el ICI empleado y la duración de la inmunoterapia son también diferentes, y aún es preciso un seguimiento más prolongado para llegar a conclusiones definitivas. Además de estos avances de 2019, hay múltiples estudios en marcha que ayudarán a definir el papel de la inmunoterapia en el CM precoz en los diferentes subtipos de CM en (neo) adyuvancia (IMpassion 031, IMpassion 030, A_BRAVE, SWOG 1417/BR006, KEYNOTE-756...).

A medida que avanzamos en el estudio de la inmunoterapia en CM se abren nuevas cuestiones que deberemos responder para integrar esta nueva herramienta terapéutica en el algoritmo de manejo de las pacientes con el objetivo último de impactar positivamente en su supervivencia y mejorar su calidad de vida. Los primeros datos esperanzadores en población TN han reactivado los esfuerzos en este campo, que presenta un amplio potencial de transformación en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2012;490(7418):61-70.
2. Curtis C, Shah SP, Chin S-F, et al. The genomic and transcriptomic architecture of 2,000 breast tumours reveals novel subgroups. *Nature* 2012;486(7403):346-52.
3. Gatti-Mays ME, Balko JM, Gameiro SR, et al. If we build it, they will come: targeting the immune response to breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2019;5:37.
4. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48(4):812-830.e14.
5. Hegde PS, Chen DS. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity* 2020;52(1):17-35.
6. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lympho-

- cytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA Oncology* 2016;2(10):1354.
7. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *Journal for Immunotherapy of Cancer* 2016;4:59.
 8. Salgado R, Loi S. Tumour infiltrating lymphocytes in breast cancer: increasing clinical relevance. *The Lancet Oncology* 2018;19(1):3-5.
 9. Salgado R, Denkert C, Demaria S, et al. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol* 2015;26(2):259-71.
 10. Loi S, Drubay D, Adams S, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. *J Clin Oncol* 2019;37(7):559-69. Disponible en: <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.18.01010>
 11. Park JH, Jonas SF, Bataillon G, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in patients with early-stage triple-negative breast cancers (TNBC) who did not receive adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol* 2019;30(12):1941-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/annonc/advance-article/doi/10.1093/annonc/mdz395/5575078>
 12. Gruosso T, Gigoux M, Manem VSK, et al. Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple-negative breast cancers. *J Clin Invest* 2019;129(4):1785-800.
 13. Bianchini G, Balko JM, Mayer IA, et al. Triple-negative breast cancer: challenges and opportunities of a heterogeneous disease. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(11):674-90.
 14. Fernández-Martínez A, Tanioka M, Fan C, et al. Predictive and prognostic value of B-cell gene-expression signatures and B-cell receptor (BCR) repertoire in HER2+ breast cancer: A correlative analysis of the CALGB 40601 clinical trial (Alliance). *Ann Oncol* 2019;30:v55.
 15. Iglesia MD, Parker JS, Hoadley KA, et al. Genomic Analysis of Immune Cell Infiltrates Across 11 Tumor Types. *JNCI* 2016;108(11):djw144.
 16. Haricharan S, Bainbridge MN, Scheet P, et al. Somatic mutation load of estrogen receptor-positive breast tumors predicts overall survival: an analysis of genome sequence data. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146(1):211-20.
 17. Chan TA, Yarchoan M, Jaffee E, et al. Development of tumor mutation burden as an immunotherapy biomarker: utility for the oncology clinic. *Ann Oncol* 2019;30(1):44-56.
 18. Alexandrov LB, Kim J, Haradhvala NJ, et al. PCAWG Mutational Signatures Working Group, PCAWG Consortium. The repertoire of mutational signatures in human cancer. *Nature* 2020;578(7793):94-101.
 19. Morganella S, Alexandrov LB, Glodzik D, et al. The topography of mutational processes in breast cancer genomes. *Nat Commun* 2016;7:11383. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5001788/>
 20. Cimino-Mathews A, Thompson E, Taube JM, et al. PD-L1 (B7-H1) expression and the immune tumor microenvironment in primary and metastatic breast carcinomas. *Human Pathology* 2016;47(1):52-63.
 21. Schalper KA, Velcheti V, Carvajal D, et al. In Situ Tumor PD-L1 mRNA Expression Is Associated with Increased TILs and Better Outcome in Breast Carcinomas. *Clin Cancer Res* 2014;20(10):2773-82.
 22. Buisseret L, Garaud S, de Wind A, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte composition, organization and PD-1/PD-L1 expression are linked in breast cancer. *Oncoimmunology* 2016;6(1):e1257452. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5283629/>
 23. De la Cruz-Merino L, Chiesa M, Caballero R, et al. Chapter One - Breast Cancer Immunology and Immunotherapy: Current Status and Future Perspectives. En: Galluzzi L, editor. *International Review of Cell and Molecular Biology*. Cambridge, Massachusetts: Academic Press; 2017. pp. 1-53. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1937644816301034>
 24. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *New Engl J Med* 2018;379(22):2108-21.
 25. Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *JCO* 2019;37(Suppl.15):1003-1003.
 26. Schmid P, Rugo HS, Adams S, et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2020;21(1):44-59.
 27. Cortés J, Lipatov O, Im S-A, et al. LBA21KEYNOTE-119: Phase III study of pembrolizumab (pembro) versus single-agent chemotherapy (chemo) for metastatic triple negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5). Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz394.010/5577706
 28. Tolaney SM, Barroso-Sousa R, Keenan T, et al. Randomized phase II study of eribulin mesylate (E) with or without pembrolizumab (P) for hormone receptor-positive (HR+) metastatic breast cancer (MBC). *JCO* 2019;37(Suppl.15):1004-1004.
 29. Shah AN, Flaum LE, Rademaker A, et al. A phase II study of pembrolizumab and capecitabine for triple-negative (TN) and hormone receptor-positive, HER2-negative endocrine-refractory metastatic breast cancer (MBC). *JCO* 2019;37(Suppl.15):1096-1096.
 30. Emens LA, Esteva FJ, Beresford M, et al. Overall survival (OS) in KATE2, a phase II study of programmed death ligand 1 (PD-L1) inhibitor atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC). *Ann Oncol* 2019;30:v104.
 31. Emens LA, Esteva F, Beresford M, et al. Abstract PD3-01: Results from KATE2, a randomized phase 2 study of atezolizumab (atezo)+trastuzumab emtansine (T-DM1) vs placebo (pbo)+T-DM1 in previously treated HER2+ advanced breast cancer (BC). *Cancer Res* 2019;79(Suppl.4):PD3-01-PD3-01.
 32. Emens LA, Middleton G. The Interplay of Immunotherapy and Chemotherapy: Harnessing Potential Synergies. *Cancer Immunol Res* 2015;3(5):436-43.

33. Voorwerk L, Slagter M, Horlings HM, et al. Immune induction strategies in metastatic triple-negative breast cancer to enhance the sensitivity to PD-1 blockade: the TONIC trial. *Nat Med* 2019;25(6):920-8.
34. Pilié PG, Gay CM, Byers LA, et al. PARP Inhibitors: Extending Benefit Beyond *BRCA* -Mutant Cancers. *Clinical Cancer Research* 2019;25(13):3759-71. Disponible en: <http://clincancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/1078-0432.CCR-18-0968>
35. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, et al. Open-Label Clinical Trial of Niraparib Combined with Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1132-40. Disponible en: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2019.1029>
36. Domchek S, Postel-Vinay S, Im S-A, et al. 1191OPhase II study of olaparib (O) and durvalumab (D) (MEDIO-LA): Updated results in patients (pts) with germline *BRCA*-mutated (gBRCAM) metastatic breast cancer (MBC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5). Disponible en: https://academic.oup.com/annonc/article/30/Supplement_5/mdz253.017/5576835
37. Han HS, Alemany CA, Brown-Glaberman UA, et al. SGNLVA-002: Single-arm, open label phase Ib/II study of ladiratumumab vedotin (LV) in combination with pembrolizumab for first-line treatment of patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *JCO* 2019;37(Suppl.15):TPS1110-TPS1110.
38. Adams S, Gatti-Mays ME, Kalinsky K, et al. Current Landscape of Immunotherapy in Breast Cancer: A Review. *JAMA Oncol* 2019;5(8):1205.
39. Schmid P, Cortés J, Dent R, et al. KEYNOTE-522: Phase III study of pembrolizumab (pembro) + chemotherapy (chemo) vs placebo (pbo) + chemo as neoadjuvant treatment, followed by pembro vs pbo as adjuvant treatment for early triple-negative breast cancer (TNBC). *Ann Oncol* 2019;30:v853-4.

Cáncer de mama HR⁺. Efectos profilácticos y terapéuticos de la nicotinamida

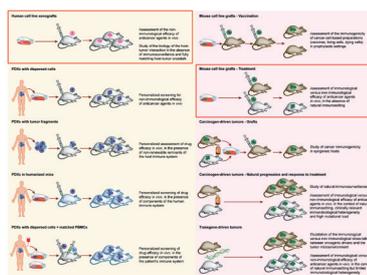
Lorenzo Galluzzi

Weill Cornell Medical College, Nueva York, Estados Unidos

Hormone receptor (HR)⁺ breast cancer (BC) causes most BC-related deaths, calling for the development of improved therapeutic approaches. Despite expectations, immune checkpoint blockers (ICBs) are poorly active in patients with HR⁺ BC, in part reflecting the lack of preclinical models that recapitulate disease progression in immunocompetent hosts. We demonstrate that mammary tumors driven by medroxyprogesterone acetate (M) and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (D) recapitulate several key features of human luminal B HR⁺HER2⁻ BC, including limited immune infiltration and poor sensitivity to ICBs. M/D-driven oncogenesis is accelerated by immune defects, demonstrating that M/D-driven tumors are under immunosurveillance. Safe nutritional measures including nicotinamide (NAM) supplementation efficiently delay M/D-driven oncogenesis by reactivating immunosurveillance. NAM also medi-

ates immunotherapeutic effects against established M/D-driven and transplantable BC, largely reflecting increased type I interferon secretion by malignant cells and direct immunostimulation of immune effector cells. Our findings identify NAM as a potential strategy for the prevention and treatment of HR⁺ BC.

No good model of HR⁺ BC for immunotherapy



Buqoi et al. - Trends Cancer 2018

Background

- Hormone receptor (HR)⁺ cancer (BC) is responsible for the majority of BC-related deaths worldwide (less aggressive than TNBC, but way more common)

BREAST CANCER IN WOMEN: KNOW THE SUBTYPE

It's important for guiding treatment and predicting survival.



HR+/HER2⁻ aka "luminal B"

73% of all breast cancer cases

- Best prognosis
- Most common subtype for every race, age, and poverty level

HR+/HER2⁻ aka "Triple Negative"

13% of all breast cancer cases

- Worst prognosis
- Non-Hispanic Blacks have highest rate of this subtype at every age and poverty level

HR+/HER2⁺ aka "luminal A"

10% of all breast cancer cases

- Little prognostic variation by race

HR-/HER2⁺ aka "HER2-enriched"

5% of all breast cancer cases

- Lowest rates for all races and ethnicities

Manooch et al. - J Natl Cancer Inst 2014

M/D-driven tumors as endogenous model of BC



Buqoi et al. - In revision

Major issue:

Lack of adequate preclinical models to recapitulate the incidence, natural progression, metastatic dissemination and response to therapy of HR⁺ BC in immunologically competent hosts

Conclusions

M/D-driven mammary tumors recapitulate several histological, biological and immunological aspects of HR⁺ breast cancer in humans

COMUNICACIONES ORALES

CO01. Next-generation therapeutic antibody for simultaneous and tumor-specific immune checkpoint blockade and T cell-redirection

Erce-Llamazares, Ainhoa¹; Domínguez-Alonso, Carmen¹; Lykkemark, Simon²; Harwood, Seandean L.²; Álvarez-Vallina, Luis³; Compte Grau, Marta⁴

¹Immuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (I+12). Madrid, Spain. ²Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ³Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory. Aarhus University. Aarhus, Denmark. ⁴Department of Antibody Engineering. Leadartis SL. Madrid, Spain

Introduction and objective: Redirection of T cell activity using bispecific antibodies (bsAb) by cross-linking of tumour cells and T cells, independently of TCR (T-cell receptor), is one of the most promising immunotherapy protocols against cancer. Recently, cancer immunotherapies that block the PD-1/PD-L1 pathway have demonstrated unprecedented efficacy. By adapting the tandem trimer body approach, we have generated a tumour-targeted immune checkpoint inhibitor and T cell-engaging antibody to simultaneous blocking the PD-1/PD-L1 pathway, a tumour-associated antigen, and the CD3 ζ chain of the TCR/CD3 complex. The molecule will trigger T cell activation and proliferation, and enhance the polyclonal recruitment of tumour-infiltrating T cells.

Methods: The tetravalent and trispecific antibody is generated by fusing an anti-PD-L1 single-chain fragment variable (scFv), two anti-EGFR single-domain V_{HH} and one anti-CD3 scFv on a single-chain trimer body format. The antibody was purified from conditioned medium from transfected HEK-293 cells by chromatography which yielded proteins > 95% pure, with an estimated molecular weight of 120 kDa, as determined by SDS-PAGE.

Results: The binding kinetics were assessed by Bi-layer interferometry (BLI) and revealed that the antibody was capable of binding concurrently to EGFR and PD-L1 with high affinity and low dissociation rates. Gene-modified luciferase expressing HeLa and MDA-MB-231 cells were seeded in triplicate in 96well microtiter plate, and co-cultured with human CD3⁺ T cells at a 5:1 E:T ratio, in the presence of purified antibodies, alone or in combination with an anti-PD-L1 blocking antibody. After 48 hours, viability was measured adding D-luciferin. Percent tumour cell viability was calculated, and cytotoxicity effect was then plotted against the effector molecule concentration.

Conclusions: Altogether, these data suggest that antibody forms intramolecular homotrimers, is easily produced and purified from mammalian cell systems and is multispecific as demonstrated from the specific target recognition analysis. Furthermore, in the context of PD-L1 expressing tumour cells the antibody is more effective than the combination of EGFR-specific T cell-engagers and an anti-PD-L1 blocking antibodies.

Sources of funding: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades.

CO02. Diferente modulación del microambiente tumoral en función de los antígenos lipídicos presentes en las micobacterias utilizadas como agentes inmunoterapéuticos

Guallar-Garrido, Sandra¹; Pérez-Trujillo, Míriam²; Gómez-Mora, Elisabet³; Cabrera, Cecilia³; Rabanal, Rosa María⁴; Campo-Pérez, Víctor⁵; Senserrich, Jordi⁶; Sánchez-Charci, Alejandro⁷; Noguera-Ortega, Estela¹; Luquin, Marina¹; Julián, Esther¹

¹*Mycobacteria Research Laboratory. Department of Genetics and Microbiology. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona.* ²*Nuclear Magnetic Resonance Service (SeRMN). Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona.* ³*IrsiCaixa-HIVACAT. Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, Barcelona.* ⁴*Unitat de Patologia Murina i Comparada. Departament de Medicina i Cirurgia Animal. Facultat de Veterinària. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona.* ⁵*Mycobacteria Research Laboratory. Department of Genetics and Microbiology. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona.* ⁶*Bacterial Infections and Antimicrobial Therapies group. Institute for Bioengineering of Catalonia (IBEC). The Barcelona Institute of Science and Technology (BIST). Barcelona.* ⁷*AIDS Research Institute IrsiCaixa. Institut de Recerca en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol (IGTP). Hospital Germans Trias i Pujol. Universitat Autònoma de Barcelona. Badalona, Barcelona.* ⁷*Microscopy Service. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra, Barcelona*

Introducción: *Mycobacterium bovis* BCG es el tratamiento de elección para evitar recurrencias y progresión en pacientes con cáncer de vejiga no músculo invasivo después de resección transuretral. A pesar de su eficacia, se desconoce con exactitud su mecanismo de acción. Nuestro grupo ha demostrado en experimentos *in vitro* que la capacidad antitumoral e inmunomoduladora tanto de BCG como de *M. brumae*, una micobacteria no tuberculosa con excelente capacidad antitumoral e immunoestimuladora, varía en función del medio de cultivo que se ha utilizado para su producción. Sin embargo, se desconocen los antígenos implicados y su actividad *in vivo*.

Objetivo: Determinar el perfil antigénico de ambas micobacterias crecidas en cuatro medios de cultivos diferentes y evaluar la capacidad antitumoral e inmunomoduladora en un modelo murino ortotópico de cáncer de vejiga.

Material y métodos: Ambas micobacterias fueron crecidas en la superficie de los distintos medios de cultivo para realizar la extracción lipídica superficial con éter de petróleo o para ser utilizadas para el tratamiento del modelo *in vivo*.

Resultados: El perfil lipídico y glicolipídico de BCG y *M. brumae* se ve modificado en función

de la fuente de aminoácidos y del aporte de glicerol utilizados en la composición del medio de cultivo. En el caso de BCG, una expresión menor de dimiocerosatos de tiocerol (PDIM) y glicolípidos fenólicos (PGL) se correspondió con una mayor capacidad antitumoral. Se obtuvo un 70% de supervivencia en ratones con cáncer de vejiga y una mayor ratio de células CD4/CD4 Treg infiltradas en vejiga respecto a los ratones tratados con BCG crecido en otras condiciones. En el caso de *M. brumae*, la expresión de glicerol alfa-monomicolato (GMM), junto a la ausencia de triacilgliceroles en la superficie de dicha micobacteria, se relacionó con una supervivencia del 90% de los ratones y una menor infiltración de monocitos inflamatorios en la vejiga.

Conclusiones: El perfil lipídico y glicolipídico de las micobacterias varía en función de la composición del medio de cultivo. Este perfil determina el efecto inmunoterapéutico de estas micobacterias.

Financiamiento y ayudas: Ministerio de Economía y Competitividad de España (SAF2015-63867-R), Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades de España (RTI2018-098777-B-I00), Fondos FEDER y la Generalitat de Catalunya (2017SGR-229). Sandra Guallar-Garrido y Víctor Campo-Pérez son beneficiarios de contratos predoctorales (FI) de la Generalitat de Catalunya.

C003. Total RNA-transcriptomics for identification of predictors of overall survival in metastatic melanoma patients treated with anti-PD-1

Barragán, Isabel^{1,2}; Laborda-Illanes, Aurora²; Onieva, Juan Luis²; Piñeiro, Pilar²; Garrido-Aranda, Alicia³; Xiao, Qingyang¹; Gallego, Elena⁴; Robles-Podadera, Cynthia³; Chica-Parrado, María Rosario³; Prieto, Daniel⁴; Sánchez, Alfonso³; de Luque, Vanessa³; Lozano, María José⁵; Álvarez, Martina^{3,5}; Jiménez, Pedro²; Alba, Emilio³; Berciano-Gerrero, Miguel²; Oliver, Javier²; Cobo, Manuel²

¹Section of Immuno-Oncology. Medical Oncology Service. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Biomedical Research Institute of Malaga (IBIMA). Málaga, España. ²Pharmacoeugenetics Group. Department of Physiology and Pharmacology. Karolinska Institutet. Estocolmo, Suecia. ³Medical Oncology Service. Hospitales Universitario Virgen de la Victoria. Institute of Biomedical Research in Malaga (IBIMA). CIMES. Universidad de Málaga. Málaga, España. ⁴Pathology Service. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga, España. ⁵Pathology Department. Universidad de Málaga. Málaga, España

Background: Immune Checkpoint Blockade (ICB) achieves up to 45% of response in advanced non-small-cell lung cancer and melanoma. However, its use is suboptimal because the resistance mechanisms are not defined and we lack good predictive biomarkers. This study aims at identifying functional biomarkers of response to anti-PD-1 treatment.

Methods: A retrospective pilot cohort of 16 patients with metastatic cutaneous melanoma treated with Nivolumab was categorized into extreme good or bad responders according to best response and treatment duration. Total RNA from FFPE tumor tissues was subjected to transcriptomics profiling by RNA-seq with ribosomal RNA depletion. Differential expression was calculated with DeSeq2, and pathway analysis with GSEA. Survival analysis was performed using Kaplan-Meier method.

Results: We have identified 140 genes as differentially expressed (DE) (adj $p < 0.05$) in good responders to Nivolumab. Interestingly, the genes are in their majority expressed in immune cells, in particular in the B cell lineage. GSEA shows mainly processes related to immune response, with a high B cells involvement. In addition, 22 genes are associated with improved overall survival, among which there are several genes coding for specific regions of both variable and constant domains of immunoglobulin chains, and the tumor gene *LGR5*, which is a cancer stem cells marker and is correlated with chemotherapy resistance in gastric cancer.

Conclusion: This is the first study reporting a total-ARN profiling of patients treated with ICB. It reveals a comprehensive signature of immune-cells specific genes that delineate the response. The overrepresentation of B cell lineage genes suggests unprecedented hypotheses for the response mechanisms.

COMUNICACIONES PÓSTERES

CP01. Inhibidores de *checkpoints* y su efecto mariposa en la regulación del sistema inmune

Cabrera Marante, Óscar¹; Sánchez Tornero, Mario²; Segura Tudela, Alejandro¹; Simarro Díaz, Ana¹; Pérez Martínez, David Andrés¹; Paz-Artal, Estela¹; Serrano, Antonio¹

¹Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid

Caso clínico: Varón de 69 años, fumador con un índice de 45 paquetes/año y antecedentes personales más relevantes de infección crónica por Virus de la Hepatitis C, habiendo recibido tratamiento con respuesta virológica sostenida y bronquitis crónica sin criterios de EPOC.

A raíz de un síndrome constitucional asociado a la detección de adenopatías a nivel axilar y supraclavicular, disnea de moderados esfuerzos y un episodio de expectoración hemoptoica se realizó el diagnóstico de carcinoma microcítico de pulmón con presencia de adenopatías supraclaviculares, mediastínicas, hiliares bilaterales y axilares izquierdas y evidencia de extensión a suprarrenal izquierda y bazo. Estadio T4N3M1.

Se propuso la administración combinada de carboplatino-etopósido, durvalumab y tremelimumab. Transcurridos 22 días tras el inicio del mismo, el paciente fue trasladado al servicio de urgencias al haber sido encontrado en la calle con bajo nivel de conciencia y sin recuerdo de lo ocurrido. Se realizó en ese momento un estudio analítico básico, una tomografía craneal urgente y un electroencefalograma que no mostraron alteraciones.

A partir de este episodio, desarrolló un cuadro progresivo de alteración del contenido de la conciencia, con afectación del grado de alerta y atención, posteriormente somnolencia y estupor.

El paciente ingresa para realización de un estudio etiológico, presentando durante el ingreso dos crisis comiciales generalizadas directamente observadas, aunque no desde el inicio de las mismas, sin que fuera posible confirmar un inicio focal.

Al ingreso, el paciente se encontraba con tendencia a la somnolencia a pesar de la estimulación verbal y física, marcadamente distraído, con lenguaje normofluente sin elementos disfásicos, desorientado en espacio, tiempo y sin signos de lesión neurológica focal a otro nivel (pares craneales, sistema motor-sensitivo, coordinación). Tampoco presentaba rigidez de nuca ni signos de irritación meníngea.

- **Resonancia magnética cerebral:** signos sugestivos de enfermedad isquémica crónica de pequeño vaso, sin lesiones estructurales ni captaciones patológicas.
- **Electroencefalograma:** actividad de fondo parcialmente reactiva, con algunos elementos lentos intercalados de manera difusa, sin hallazgos focales ni actividad epileptiforme.
- **Analítica:** sin alteraciones.
- **Líquido cefalorraquídeo:** ligera elevación de proteínas con resto de bioquímica normal. Gram, cultivos y PCR para virus negativos. Citología negativa para células malignas.
- **Autoinmunidad:** estudio de anticuerpos onconeuronales y de superficie positivo para anticuerpos contra la subunidad B1 del receptor tipo b del ácido β -aminobutírico (B1-GABA_bR). Se obtuvo una muestra de suero posterior al diagnóstico anatomopatológico del carcinoma microcítico pero previa al inicio del tratamiento con durvalumab y tremelimumab, siendo igualmente positiva la existencia de anticuerpos en ese momento (Fig. 1).

- **Juicio clínico:** encefalitis inmunomediada por anti-B1-GABA_BR.
- **Tratamiento:** metilprednisolona 5 días 1 mg/kg e inmunoglobulina intravenosa 2 mg/kg 5 días con resolución total sintomatológica.
- **Comentario:** este caso demuestra la aparición de sintomatología neurológica inmunomediada tras el inicio de inhibidores de *checkpoints* en un paciente que previamente presentaba los anticuerpos, pero sin clínica. Creemos necesario determinar la presencia de anticuerpos, incluso en pacientes asintomáticos, previo al inicio de terapias moduladoras del sistema inmune. La detección de estos anticuerpos serviría como marcador predictor de riesgo de desarrollar efectos adversos autoinmunes.

En conclusión, toda intervención en el sistema inmune puede llegar a desencadenar variaciones aberrantes en otros aspectos de la misma, muy similar a lo que se vería en el conocido efecto mariposa.

Bibliografía recomendada

1. Dalmau J, Geis C, Graus F. Autoantibodies to Synaptic Receptors and Neuronal Cell Surface Proteins in Auto-

immune Diseases of the Central Nervous System. *Physiol Rev* 2017;97(2):839-87.

2. Lancaster E, Lai M, Peng X. Antibodies to the GABA(B) receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterization of the antigen. *Lancet Neurol* 2010;9(1):67-76.
3. Melzer N, Meuth SG, Wiendl H. Paraneoplastic and non-paraneoplastic autoimmunity to neurons in the central nervous system. *J Neurol* 2013;260(5): 1215-33.

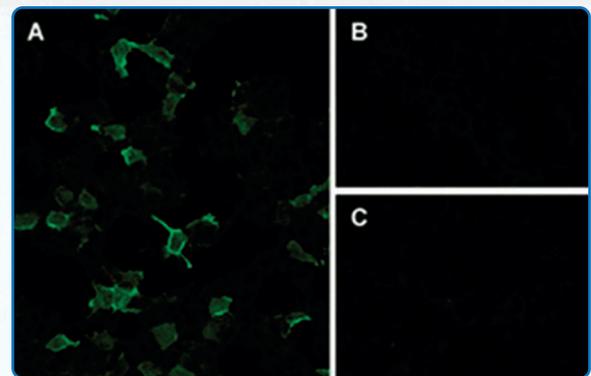


Figura 1.

CPO2. Monitorización mediante citometría de flujo como biomarcador de respuesta temprana a ICI

Pérez-Ruiz, Elisabeth¹; Onieva, JL²; García-Aranda, M³; Sojo, B²; Gallardo, C²; Rodríguez G, ⁴; Laborda-Illanes, A²; Álvarez M,^{2,5}; Villatoro-Roldán, R¹; Jiménez, P²; Berciano-Gerrero, M²; Oliver, J^{2,6}; Cobo, M²; Barragán, I^{2,6}

¹Department of Medical Oncology. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (Ibima). Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga, España. ²Section of Immuno-Oncology. Medical Oncology Service. Hospital Regional Universitario de Málaga. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Biomedical Research Institute of Málaga (IBIMA). Málaga, España. ³Unidad de Investigación. REDISSEC. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga, España. ⁴Departamento de Citometría. Unidad de Análisis Clínicos. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga, España. ⁵Pathology Service. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga, España. ⁶Pharmacoeigenetics Group. Department of Physiology and Pharmacology. Karolinska Institutet. Estocolmo, Suecia

Introducción: A pesar de los esfuerzos realizados, no existe aún ningún biomarcador que sea capaz de predecir la respuesta y/o que pueda emplearse en la monitorización de los pacientes tratados con inhibidores de los *checkpoints* inmunológicos (ICI).

Material y métodos: Estudio prospectivo de determinación de un panel de biomarcadores en sangre que ayuden a predecir la respuesta a los tratamientos con ICI. Desde junio de 2019, se han incluido de forma prospectiva un total de 60 pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) o melanoma candidatos a ICI para el tratamiento de su enfermedad diseminada. Previo al inicio del tratamiento (momento T1), tras un ciclo de ICI (T2),

y a la progresión (Tp) o a los 6 meses del inicio se ha extraído sangre a los pacientes y se ha llevado a cabo el análisis mediante citometría de flujo del porcentaje de linfocitos CD8, CD3, Treg, Mieloides, NK y linfocitos B. Se ha realizado el test estadístico de *one way* que nos permite ver el efecto de la respuesta sobre la variable en cada tiempo.

Resultados: De los 60 pacientes incluidos, tenemos reevaluación radiológica en 38. El 80% son pacientes con CPNM. En la reevaluación a las 8-10 semanas nos encontramos enfermedad estable/respuesta parcial en 25 pacientes (66%), 8 progresiones (21%) y 2 reevaluaciones desconocidas (13%). Como se puede ver en la figura 1, se observó un incremento significativo

de CD3, CD8, CD4, y linfocitos B en respondedores; no obstante, se observó un incremento de NK en pacientes en progresión. No se han descrito diferencias significativas en Treg y el resultado relacionado con las células mieloides está pendiente de análisis.

Conclusiones: Nuestros resultados abren una puerta a la monitorización en sangre periférica como una nueva herramienta para el manejo de pacientes candidatos a ICI. No obstante, nuestros datos son preliminares, no habiendo llegado aún al tamaño muestral previsto y con aspectos que debe-

mos aclarar como el incremento de NK en progresores. Además, el objetivo final de este estudio es generar un score combinando varios biomarcadores de sangre y tejido para emplearlo como predictor de respuesta a ICI (datos pendientes de análisis).

Ayudas para la investigación en Salud. Consejería de Sanidad, Junta de Andalucía (PI-0314-2018).

Bibliografía

1. Blank C, et al. Science 2016.

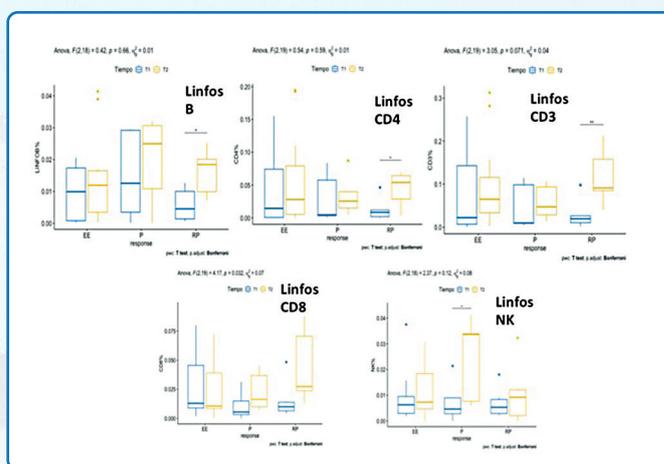


Figura 1.

CPO3. La expansión de MDSC monocíticas (M-MDSC) en sujetos con trasplante renal se asocia a un ambiente inmunosupresor y predice la aparición de cáncer

Utrero Rico, Alberto; Laguna Goya, Rocío; Chivite Lacaba, Marta; González Cuadrado, Cecilia; Rodríguez Sánchez, Elena; Ruiz Hurtado, Gema; Suárez, Patricia; Almendro, Patricia; Paz-Artal, Estela

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Fundamentos y objetivos: Las células mieloides del sistema inmune innato que expresan HLA-DR tienen capacidad para la presentación antigénica, y las células con baja o nula expresión se conocen como células supresoras de estirpe mieloide (MDSC). Las MDSC se expanden de forma paralela al crecimiento tumoral favoreciendo su extensión, por lo que existe interés en terapias para su eliminación. Por el contrario, en el ámbito del trasplante de órganos, las MDSC podrían formar parte de terapias tolerogénicas.

Objetivo: Analizar prospectivamente la dinámica del compartimento de células mieloides en pacientes receptores de trasplante renal (RTR), y su relación con eventos clínicos del postrasplante.

Pacientes y métodos: En 229 RTR identificamos dos poblaciones de células mieloides: CD33+CD11b+HLA-DR^{-low}CD14+CD15- (M-MDSC) y CD33+CD11b+HLA-DR+CD14+CD15- (HLA-DR+) circulantes por citometría de flujo en el pretrasplante y a día 7 y 14 y mes 1, 3, 6 y 12 postrasplante. Se evaluó la capacidad inmunosupresora en cocultivos de células CD33+ con linfocitos. Analizamos capacidad antioxidante total (TAC), arginasa-1 (Arg-1), metaloproteínasa de matriz 9 (MMP9) y citoquinas en suero y sobrenadantes.

Resultados: Antes del trasplante, las dos poblaciones mieloides fueron similares entre RTR y voluntarios sanos. Tras el trasplante, las células CD33+CD11b+CD14+CD15-HLA-DR^{-low} se expandieron y se mantuvieron elevadas durante el primer año. *In vi-*

tro, dichas células inhibieron la proliferación de linfocitos T CD4 y CD8 y la síntesis de IFN γ , TNF α y GM-CSF, confirmándose por tanto como M-MDSC. En el análisis con eventos del postrasplante, la expansión de M-MDSC se relacionó únicamente con la aparición de cáncer. De acuerdo a los valores a día 14, los pacientes con M-MDSC > 45,2% y > 179,2 cél/microlitro tuvieron una supervivencia libre de cáncer significativamente inferior en los dos años postrasplante ($p < 0,05$), y mostraron un riesgo de sufrir cáncer superior que los pacientes con niveles bajos de M-MDSC ($p = 0,029$ y $0,031$, respectivamente). La regresión de Cox multivariante mostró que el parámetro M-MDSC > 179,2 cél/microlitro a día 14 postrasplante es un factor de riesgo indepen-

diente de edad, sexo y nivel de inmunosupresión (HR = 6,98, [1,28, 37,69], $p = 0,02$), para la aparición de cáncer en RTR. El número de M-MDSC circulantes correlacionó con mayores niveles séricos de las moléculas inmunosupresoras Arg-1 ($p < 0,01$) e IL-10 ($p = 0,01$), y negativamente con TAC ($p = 0,03$).

Conclusiones: La expansión de M-MDSC precede a la aparición de cáncer en sujetos trasplantados, siendo un factor de riesgo significativo e independiente. La movilización de M-MDSC asociada a niveles elevados de moléculas solubles inmunosupresoras parece favorecer un ambiente inmunosupresor que facilitaría la aparición de neoplasias postrasplante.

CP04. Evolución de la expresión de OX40+ y PD-1+ tras tratamiento R2-GDP en linfoma difuso de células B grandes refractarios o en recaída y correlación con la respuesta

Jiménez Cortegana, Carlos¹; Palazón Carrión, Natalia¹; Nogales Fernández, Esteban¹; Sánchez Margalet, Víctor¹; Henao Carrasco, Fernando¹; Álamo de la Gala, María del Carmen¹; Suengas Martínez de Ilárduya, Mónica¹; Montilla Burgos, Eduardo¹; Araújo Fernández, Isabel¹; Martín García-Sancho, Alejandro²; Bergua Burgués, Juan³; Ríos Herranz, Eduardo⁴; de la Cruz Vicente, Fátima⁵; Fernández, Rubén⁶; Rueda Domínguez, Antonio⁷; de la Cruz Merino, Luis¹

¹Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla. ²Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. ³Hospital San Pedro de Alcántara. Cáceres. ⁴Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla. ⁵Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. ⁶Hospital de Cabueñes. Gijón. ⁷Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga

Introducción: La unión de la molécula coestimuladora OX40 a su ligando OX40-L parece crucial para el mantenimiento de la respuesta inmune tras la activación de los linfocitos T en su lucha anti-tumor. Por el contrario, la unión de la molécula corepresora PD-1 a sus ligandos PD-L1 o PD-L2, inhibe la acción anti-tumoral de los linfocitos T (1,2). El objetivo de nuestro trabajo es estudiar la evolución del porcentaje de linfocitos T CD8+ y CD4+ que expresan OX40+ y/o PD-1+ tras tratamiento con R2-GDP (lenalidomida, rituximab, gemcitabina, cisplatino y dexametasona) en linfoma difuso de células B grandes refractario o en recaída (LDCGB R/R) y su correlación con la respuesta alcanzada.

Metodología: Estudio traslacional realizado en 79 pacientes con LDCGB R/R no candidatos a quimioterapia a altas dosis y a trasplante, que habían progresado al menos a un tratamiento R-CHOP previo y que recibieron el esquema de tratamiento R2-GDP procedentes del ensayo clínico multicéntrico R2-GDP-GOTEL (EudraCT: 2014-001620-29). Se analizó, mediante citometría de flujo, el porcentaje de subpoblaciones de linfocitos T CD8+ y CD4+ con expresión OX40+ y/o PD-1+ antes y después

del tratamiento. Además, se realizó correlación con la respuesta alcanzada (beneficio clínico, BC vs progresión de enfermedad, PE) y comparativa con una cohorte de 20 personas sanas.

Resultados: Tras el tratamiento con R2-GDP, el porcentaje de linfocitos T CD4+ OX40+ y TCD8+ OX40+ aumentó en BC y disminuyó en PE; con diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de T CD4+ OX40+ con PE (11% pretratamiento frente a 3% postratamiento, $p = 0,05$). La mediana del porcentaje postratamiento de linfocitos T CD4+ OX40+ fue del 20% en BC frente a 3% en PE ($p = 0,014$); y en linfocitos TCD8+ OX40+ fue del 7% frente a 2% para BC y PE, respectivamente ($p = 0,028$) (Fig. 1A).

Además, el porcentaje de expresión de linfocitos T CD4+ PD+1 y T CD8+ PD+1 disminuyó en BC y aumentó en PE; con significación estadística en la disminución de los linfocitos T CD4+PD+1 en BC (17% pretratamiento frente a 4% postratamiento, $p = 0,041$) (Fig. 2A).

Al compararse la cohorte de pacientes con la cohorte control, se objetivaron mayores niveles basales

de linfocitos T CD4+ PD1+ y T CD8+ PD1+ en el grupo de pacientes, $p = 0,01$ y $p = 0,001$, respectivamente (Fig. 2B). También hubo un mayor porcentaje de linfocitos T CD4+ OX40+ y T CD8+ OX40+ en la cohorte de pacientes frente a grupo control (Fig. 1B).

Conclusiones: Tras tratamiento con R2-GDP, los resultados estadísticamente significativos obtenidos, con aumento de linfocitos T CD4+ y T CD8+ que expresan OX40+ y disminución de PD-1+ en BC, junto a la tendencia contraria en PE, señalan la importancia de desarrollar un microambiente inmune favorable de lucha anti-tumor y destacan a las

moléculas coestimuladora OX40 y corepresora PD-1 como potenciales biomarcadores pronósticos y predictivos de respuesta en LDCGB R/R.

Financiación: Grupo Oncológico para el Tratamiento y el Estudio de Linfomas (GOTEL) y IIT-Celgene.

Bibliografía

- Deng J, Zhao S, Zhang X, et al. OX40 (CD134) and OX40 ligand, important immune checkpoints in cancer. *Onco Targets Ther* 2019;12:7347-53.
- Jin HT, Ahmed R, Okazaki T. Role of PD-1 in regulating T-cell immunity. *Curr Top Microbiol Immunol* 2011;350:17-37.

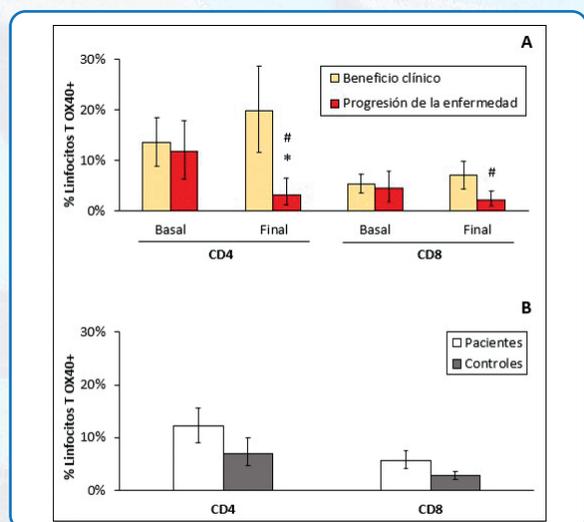


Figura 1. Porcentaje de linfocitos T CD4 y CD8 que expresan OX40 en los pacientes según beneficio clínico y progresión de la enfermedad antes y tras el tratamiento R2-GDP (A) y comparación basal con la cohorte sana (B). *Diferencias estadísticamente significativas con respecto al basal ($p \leq 0,05$); #Diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de beneficio clínico en la misma determinación ($p \leq 0,05$).

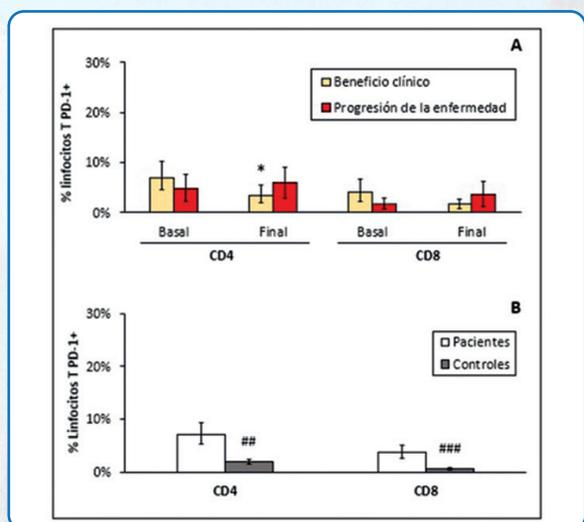


Figura 2. Porcentaje de linfocitos T CD4 y CD8 que expresan PD-1 en los pacientes según beneficio clínico y progresión de la enfermedad antes y tras el tratamiento R2-GDP (A) y comparación basal con la cohorte sana (B). *Diferencias estadísticamente significativas con respecto al basal ($p \leq 0,05$); ##,###Diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes ($p \leq 0,01$ y $p \leq 0,001$, respectivamente).

CP05. Bacille Calmette-Guérin (BCG) as a paradigm for immunotherapy: how can we measure the intensity of the immune response in tumour elimination?

Vales-Gómez, Mar¹; Castellano, Eva¹; Samba, Célia¹; Estes, Gloria¹; Álvarez-Maestro², Mario²; Linares, Ana²; Leibar, Asier²; Martínez-Piñero, Luis²

¹Centro Nacional de Biotecnología (CNB-CSIC). Madrid. ²Hospital Universitario La Paz. Madrid

Fundamentals/objectives: High grade non-muscle-invasive bladder tumours are treated by recurrent weekly intravesical instillations of Bacillus Calmette Guérin (BCG), an attenuated strain of *Mycobacterium bovis* originally developed as vaccine

for tuberculosis. Despite the good response of bladder cancer patients to BCG therapy, important questions remain unanswered, including how to identify at early stages non-responder patients and patients at risk to abandon the treatment due to unwanted effects,

like irritation or infection. With the aim of identifying immune parameters that could contribute to patient classification, we have performed a longitudinal study in urine recruited from bladder cancer patients treated with BCG. As well as certain chemokines that we have recently reported (Ashiru et al, Cancers 2019), we have also characterized immune cells released in urine 7 days after recurrent BCG instillations.

Patients and methods: Non-muscle invasive bladder cancer patients treated with BCG at either Hospital Infanta Sofía or Hospital Universitario La Paz (Madrid, Spain), n = 14; mean age 72 years) were recruited after informed consent and permission by the ethical research committee of the hospital. Cells were isolated from urine samples collected 3 to 7 days after the patients had received instillations at different weeks.

Results: The number and shape of urinary cells varied between donors, but consistently hematopoietic-like, as well as flat, fibroblast-like cells could be identified in these preparations, as observed by light and electron microscopy. Flow cytometry, mass cytometry and qPCR allowed the phenotyping of several leukocyte populations. As previously reported, granulocytes were very abundant, however, their detailed phenotype revealed that these cells could be consistent with either activation or suppression in different patients. Patients with irritation and infection had a strong pres-

ence of a particular granulocyte phenotype, reminiscent of tumour associated neutrophils, easily detectable by flow cytometry.

Conclusions: This first detailed analysis of cells in urine, using a sophisticated laboratory-based methodology, has also been optimised for translation to standard techniques employed in every hospital for blood analysis. Thus, it provides the proof-of-concept for the follow-up of bladder cancer using urine cells and for early identification of patients with an excessive, detrimentally strong or insufficient response to BCG therapy. These data are being extended in studies of larger patient cohorts to confirm the data presented here.

Financiering: Madrid Regional Government "IMMUNOTHERCAN" [S2017/BMD-3733-2 (LMP, MVG)]; the Spanish Ministry of Science and Innovation [RTI2018-093569-B-I00, RTC-2017-6379-1 (MCIU/AEI/FEDER, EU) (MVG)]. MVG was a Visiting Associate Professor in the laboratory of Prof CA Blish at the University of Stanford funded by a "Salvador de Madariaga" grant, Spanish Ministry of Education (MECD).

Recommended references

1. Ashiru O, Estes G, García-Cuesta EM, et al. BCG Therapy of Bladder Cancer Stimulates a Prolonged Release of the Chemoattractant CXCL10 (IP10) in Patient Urine. *Cancers* 2019;11(7). pii: E940.

CP06. Radioinmunoterapia en una paciente anciana con melanoma metastásico: beneficios de una combinación emergente

Zafra Martín, Juan¹; Castilla Martínez, Juan¹; Chicas-Sett, Rodolfo¹; Morales Orúe, Ignacio²; Lloret, Marta¹

¹Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín. Las Palmas de Gran Canaria. ²Hospital Punta de Europa. Algeciras, Cádiz

Fundamentos y objetivos: El cáncer es un problema cada vez más relevante en el paciente anciano. Las comorbilidades de estos pacientes limitan el uso de la quimioterapia (QT) debido a su potencial toxicidad. Aunque la evidencia sobre la eficacia de los inhibidores de puntos de control (ICI) es limitada en ancianos, éstos aparentemente son mejor tolerados en comparación con la QT. A pesar de ello, estos pacientes pueden ver su calidad de vida mermada significativamente debido a los síntomas locales producidos por la enfermedad. En este contexto, la radioterapia estereotáctica ablativa (SABR) es efectiva para el control sintomático local y, además, puede potenciar la respuesta inmune cuando se combina con ICI. Reportamos el caso de una paciente anciana que presentó un efecto abscopal tras

recibir concomitancia con ICI y SABR exclusivamente sobre un volumen parcial.

Paciente y métodos: Mujer de 87 años con melanoma metastásico que presenta múltiples implantes metastásicos a lo largo del miembro inferior derecho. Inicialmente había recibido IL-2 y temozolamida. Tras progresión confirmada por PET, fue remitida para valoración de tratamiento local sintomático. A la exploración, la paciente presentaba dolor, linfedema avanzado e importante limitación funcional por una masa bulky iliaca-inguinal derecha. Aunque partía de un índice de Barthel de 100, con la aparición del linfedema se había vuelto dependiente para las actividades de la vida diaria. Dada la buena función previa y la ausencia de comorbilidades, se decidió suspender el tratamien-

to anterior e iniciar pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días. Tras dos ciclos, se administró SABR concomitante a dosis de 35 Gy en 5 fracciones sobre la masa inguinoilíaca derecha exclusivamente (Fig. 1).

Resultados: Dos meses tras la SABR se observó en PET de control la desaparición de la lesión tratada y de todas las lesiones metastásicas localizadas

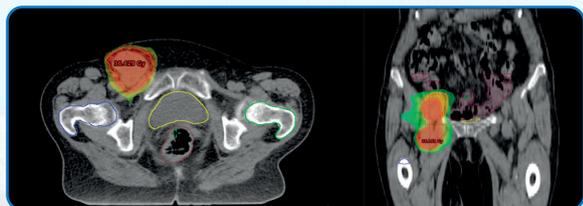


Figura 1. Volumen tratado con I-SABR.

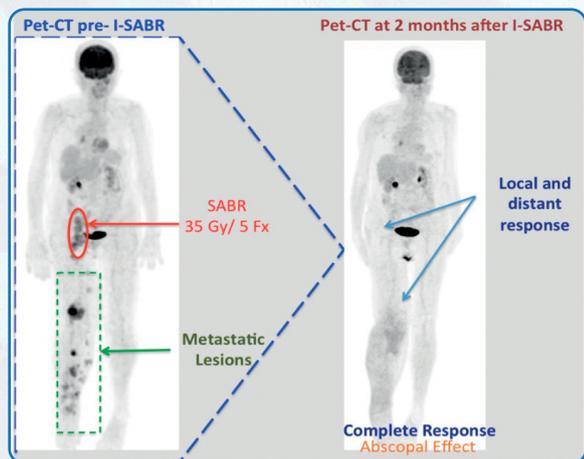


Figura 2. PET previo al tratamiento con I-SABR y dos meses después.

fuera del campo de irradiación, obteniéndose, por tanto, una remisión completa de la enfermedad (Fig. 2). La paciente refería desaparición del dolor y del linfedema, y había recuperado sus funciones previas (Fig. 3). Se reportó una toxicidad cutánea grado 2-3 tras el 5.º ciclo de pembrolizumab que fue controlada con manejo sintomático. Se administró un total de 8 ciclos de pembrolizumab. Actualmente, un año después de la SABR, continúa en remisión completa.

Conclusiones: El paciente anciano oncológico cuenta con opciones terapéuticas limitadas. La combinación de ICI y SABR es un tratamiento bien tolerado que permite el control de los síntomas provocados por el tumor y que puede revigorizar la respuesta inmune y desencadenar un efecto abscopal.

Este trabajo no ha contado con fuentes de financiación.



Figura 3. A la izquierda, linfedema presente a la valoración clínica inicial. A la derecha, desaparición del mismo tras el tratamiento con I-SABR.

CP07. Hepatotoxicidad por anti-PD1 y/o anti-CTLA4 en pacientes con melanoma. Experiencia en un centro de referencia

Pesántez, David; Llovet, Laura; Múgica, Maitane; Oberoi, Honey, Kumar; Martínez, Clara; Aya, Francisco; Laguna, Juan Carlos; Pérez, Alexis; Londoño, Carlota; Arance, Ana

Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La inmunoterapia (IT) con anticuerpos anti PD-1/PD-L1 y anti-CTLA-4 está asociada a diferentes efectos adversos inmunomediados (AEir) entre ellos la hepatotoxicidad (HTir).

Objetivo: El objetivo de este estudio fue describir la incidencia y las características clínicas de la HTir en pacientes diagnosticados con melanoma y tratados

con terapia basada en anti-PD1 o Anti-CTLA-4 en nuestro servicio entre enero de 2007 a diciembre 2017.

Materiales y métodos: Estudio retrospectivo de recogida de datos de la historia clínica y la prescripción electrónica de pacientes con melanoma tratados en el servicio de Oncología Médica. Se analizaron las características clínicas y de laborato-

rio de pacientes que recibieron al menos una dosis de anti-PD1 o anti-CTLA-4 (n = 204) y presentaron alteraciones en las pruebas de función hepáticas durante el tratamiento (n = 39).

El grado y patrón de toxicidad se determinó según: Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5 (G1: AST / ALT < 3x LSN, G2: AST / ALT 3-5 x LSN, G3: AST/ALT > 5-20 x LSN) y EASL DILI (*drug induced liver injury*) (patrón colestásico: FA > 2 LSN y/o ALT/FA = 2. Patrón hepatocelular: ALT = 5x o ALT/FA > 5x LSN. Patrón mixto: ALT/FA > 2 ≤ 5 x LSN).

Resultados: Se revisaron 204 pacientes. El 55% (112/204) fueron hombres, con una edad media de 62 años (15-86). El 30% (n = 61/204) eran BRAFMUT, el 75% (n = 153/204) presentaban enfermedad avanzada en el momento del tratamiento. El 25%

(n = 51/204) de los pacientes recibieron más de una línea de tratamiento sistémico previo. El número total de dosis de IT administradas fue 255. El 19% (n = 39/204) pacientes presentaron HTir. La distribución por grados y patrones se muestra en la tabla I. Los pacientes con metástasis hepáticas y HTir (n = 13/39, 33%), todos con pruebas hepáticas normales al inicio del tratamiento con IT fueron más propensos a patrones colestásicos o mixtos de lesión hepática comparado con pacientes sin metástasis (46% frente a 19%, p = 0,08, respectivamente). El 51% (n = 20/39) de los pacientes recibieron tratamiento con corticoides (100% por HTir G3, 71% por G2, 6% por G1). La dosis media de prednisona fue de 80 mg/día (30-140 mg). Ningún paciente requirió el uso de otros inmunosupresores. El 64% (n = 25/39) de los pacientes normalizaron las pruebas hepáticas después de una media.

Tabla I.

Distribución de pacientes con HTir tratados con IT

CTCAE v5.0	Todos (n = 39/255)	Anti-CTLA4 (n = 22/119)	Anti-PD1 (n = 7/87)	Anti-PD-1 + anti-CTLA4 (n = 10/49)
Grado 1 (n, %)	18/255 (7%)	13/119 (11%)	4/87 (5%)	1/49 (2%)
Grado 2 (n, %)	7/255 (3%)	2/119 (2%)	2/87 (2%)	3/49 (6%)
Grado 3 (n, %)	14/255 (5%)	7/119 (6%)	1/87 (1%)	6/49 (12%)
EASL-DILI guidelines	Todos (n = 39/255)	Anti-CTLA4 (n = 22/119)	Anti-PD1 (n = 7/87)	Anti-PD-1 + anti-CTLA4 (n = 10/49)
Patrón colestásico (n, %)	7/255 (3%)	3/119 (3%)	3/87 (3%)	1/49 (10%)
Patrón hepatocelular (n, %)	28/255 (11%)	16/119 (13%)	4/87 (5%)	8/49 (16%)
Patrón mixto (n, %)	4/255 (2%)	3/119 (3%)	0 (0)	1/49 (2%)

CPO8. Respuesta inmune humoral inducida en pacientes con neoplasias de células B CD19-positivas dentro del ensayo clínico CART19-BE-01, un CART19 académico

Klein-González, Nela¹; González-Navarro, E. Azucena²; Bartoló-Ibars, Ariadna¹; Ortiz-Maldonado, Valentín²; Torredadell, Montserrat¹; Castellà, María²; Benítez, Daniel³; Caballero-Baños, Miguel⁴; Cabezón, Raquel⁵; Español-Rego, Marta¹; Baumann, Tycho²; Giné, Eva¹; Castro, Pedro²; Esteve, Jordi²; Yagüe, Jordi²; Rives, Susana¹; Urbano-Ispizua, Álvaro²; Delgado, Julio³; Juan, Manel³

¹Unidad de Inmunoterapia. Hospital Sant Joan de Déu. Hospital Clínic. Barcelona. ²Servicio de Inmunología. Centro de Diagnóstico Bio-médico. Hospital Clínic. Barcelona. ³Servicio de Hematología. Institut Clínic de Malalties Hematològiques i Oncològiques (ICMHO). Hospital Clínic. Barcelona. ⁴Servicio de Hematología. Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona. ⁵Banc de Sang i Teixits. Barcelona

Fundamentos: La inmunoterapia adoptiva con células T modificadas con receptores quiméricos antígeno-específicos (CAR) ha revolucionado el campo de la terapia del cáncer, en especial en las neoplasias hematológicas B. Varios productos CART anti-CD19 están aprobados o en desarrollo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B), el linfoma no Hodgkin (LNH) y la leucemia linfocítica crónica (LLC). Sin embargo, la información sobre la inmunogenicidad inducida por la terapia CART es escasa y se han reportado datos muy dispares. En mayo del 2017, la Agencia Española de Medicina aprobó nuestro primer ensayo clínico (clinicaltrials.gov NCT03144583) llamado ARI-0001 con un CART19 académico.

Métodos: Se incluyeron pacientes con LLA-B (adultos y pediátricos), LNH y LLC en quienes había fallado la terapia estándar. El primer objetivo fue evaluar la seguridad, y los objetivos secundarios fueron evaluar la respuesta y la duración de la misma. Tras linfodepleción (LD) con fludarabina y ciclofosfamida, los pacientes recibieron $0,5-5 \times 10^6$ ARI-0001/kg. Las células ARI-0002 son células T autólogas transducidas con un lentivirus para expresar un CAR con un fragmento variable de cadena única (scFv) con especificidad anti-CD19, desarrollado a partir de un anticuerpo monoclonal murino A3B1, conjugado con las regiones coestimuladoras 4-1BB y CD3Z. La respuesta inmune humoral se determinó mediante un ensayo de fluorescencia celular para detectar anticuerpos humanos antimurino (HAMA, *human anti-murine antibodies*) en el suero de los pacientes. Este análisis se realizó en diferentes momentos; 1) basal o predosis, 2) el día +14 después de la administración de células ARI-0001, 3)

el día +28, 4) el día +100 y 5) posteriormente cada 3 meses.

Resultados: Se incluyeron 47 pacientes (37 adultos y 10 pediátricos). Treinta y ocho pacientes tenían el diagnóstico de LAL-B R/R (28 adultos y 10 pediátricos); de los cuales 33 habían recaído tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico. Siete pacientes tenían un diagnóstico de LNH; de los cuales 4 habían recaído tras un TPH autólogo y 2 pacientes tenían el diagnóstico de LLC. La edad mediana fue 27 años (3-68). En un 25% de los pacientes (12/47) se detectó la presencia de HAMA, en todos los casos tras la administración de ARI0001, en contraste con datos reportados previamente sobre la inmunogenicidad generada por Kymriah® con una presencia significativa de anticuerpos antimurino CART19 predosis (Potthoff, et al., *Journal of Immunological Methods*; octubre 2019). De este 25%, en 8 pacientes se observó una presencia débil de HAMA y en 4 pacientes una presencia elevada de HAMA. Estos últimos cuatro pacientes habían perdido el efecto del CART19 en ese momento, reflejado por la pérdida simultánea de la aplasia de células B. Además, tres de estos cuatro pacientes recibieron una segunda dosis de ARI-0001 que no fue efectiva (todos presentaban HAMA previo a la misma).

Conclusiones: Para concluir, estos datos sugieren la importancia de la inmunogenicidad inducida por la terapia CART. La monitorización de esta terapia debiera incluir la evaluación de la respuesta humoral, especialmente antes de considerar una segunda dosis tras una recaída.

CP09. Adulto con leucemia linfoblástica aguda refractaria tratado con CAR-ANTI CD19 (ARI-001)

Egri, Natalia; Ortiz Maldonado, Valentín; Español Rego, Marta; Ortega, Juan Ramón; España, Carolina; González-Navarro, Europa Azucena; Urbano-Ispizúa, Álvaro; Delgado, Julio; Juan, Manel

Hospital Clínic. Barcelona

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes de edad adulta tiene una tasa de supervivencia general a los 5 años de solo el 20%. Aunque la terapia CAR (*chimeric antigen receptor*) ha sido aprobada por los evidentes resultados en los ensayos clínicos realizados, no ha sido aprobada en pacientes mayores de 25 años.

Paciente y métodos: Presentamos el caso de un varón de 30 años, con ECOG-PS: 0, LLA-B, PAX5-MLLT3, con LLA-B refractaria a múltiples líneas

de tratamiento, con un nivel tumoral del 95%. Se indica uso compasivo de terapia CART ARI-0001.

Resultados: Producto de aféresis: 8700×10^6 leucocitos, 82% blastos, 122×10^6 linfocitos CD3+ (2,1%,).

Producto ARI0001: procesamiento celular de 8 días; se obtienen 550×10^6 de linfocitos T CAR+.

Tras terapia citorreductora de puente, se realiza acondicionamiento 3 días antes de la infusión de la bolsa de 10% (1×10^6 /kg) de la dosis total del CAR-T

administrada en fresco. Presenta síndrome de liberación de citocinas de grado 3 que se controla con 3 dosis de tozilizumab. Se decide no administrar el resto de la dosis de terapia CAR-T. Al mes posterior a la infusión se objetiva respuesta completa (enfermedad mínima residual negativa y persistencia de CAR-T en sangre con aplasia persistente de linfocitos B). Se realiza alotrasplante (2 meses tras administración de terapia CAR-T) permaneciendo hasta la actualidad (6 meses) en remisión completa.

CP10. Curso clínico de una paciente con LLA-B tratada con CART19 en el ámbito académico: pico inesperado de proliferación CART y recidiva por escape tumoral

Ortiz de Landázuri, Iñaki; Ortiz-Maldonado, Valentín; Caballero, Miguel; González, Azucena; Español-Rego, Marta; Guijarro, Carla; Heredia, Libertad; Millán, Lucía; Bolaño, Víctor; Benítez, Daniel; Urbano-Ispizua, Álvaro; Varea, Sara; Delgado, Julio; Juan, Manel

Hospital Clínic. Barcelona

Fundamentos y objetivos: La terapia CART, basada en la modificación genética de linfocitos T del paciente para que expresen un receptor quimérico que reconozca antígenos de las células tumorales para su eliminación, induce ratios elevados de respuesta inicial y remisiones a largo término en pacientes con enfermedades hematológicas que recidivan y no responden bien a tratamientos convencionales.

Descripción de un caso de una paciente con leucemia linfoblástica aguda B (LLA-B) tratada con terapia CART dentro de un ensayo clínico de producción y monitorización de ámbito académico.

Pacientes y métodos: Joven nacida en 1996, diagnosticada de LLA-B en 2015. Tras el fracaso de 3 tratamientos convencionales se enroló en el ensayo clínico ARI-0001 para ser tratada con CART19 en 2017.

Resultados: El CART ARI-0001 (región intracelular formada por cadena ξ del CD3 y el dominio 4-1BB, y una región extracelular que reconoce el CD19) fue infundido con una dosis única de 1×10^6 CART/kg. Desde la semana 2 posinfusión, la paciente presentó aplasia de linfocitos B y ésta se prolongó hasta

Conclusiones: Cabe destacar que con un 96% de blastos y solo 2,1% de células T CD3+ fue posible obtener la cantidad óptima de células CAR-T. La administración fraccionada permite ajustar la dosis intrapaciente controlando parámetros funcionales como el síndrome de liberación de citocinas. Así se optimiza la seguridad y mejora las posibilidades de un resultado favorable, especialmente en pacientes mayores y con alta carga tumoral.

el mes 9. El pico de proliferación de células CART+ (18,1% de células scFv+) se produjo a la 5.ª semana y persistió con valores bajos hasta el mes 6, momento en el que se detectó en sangre un inesperado pico (9,1% scFv+), coincidiendo con un proceso gripal. Tras 285 días de supervivencia libre de progresión, la paciente sufrió una recaída CD19- y, finalmente, falleció a los 457 días de la infusión.

Conclusiones: Se describe el curso clínico de una paciente tratada con terapia CART en el ámbito académico, en el contexto de una LLA-B refractaria a terapia convencional. El mantenimiento de la aplasia B debido a la persistencia de las células CART pudo haber originado un escape antigénico progresando a una LLA-B CD19-. Un inesperado pico de expansión de las células CART tras un proceso gripal pone de manifiesto la probable relevancia de la especificidad del TCR nativo de los clones transfectados y la posibilidad de la aplicación de vacunas con antígenos que sean reconocidos por esos TCR para potenciar la proliferación en momentos controlados. Los resultados de la terapia CART son esperanzadores, pero todavía quedan parámetros por dilucidar.

CP11. Monitorización inmunológica de pacientes pediátricos tratados con linfocitos CAR-T en el Hospital Universitario La Paz

Valdivieso Shephard, Juan¹; Matas Pérez, Elisabet¹; del Pino Molina, Lucía¹; Martínez Feito, Ana¹; Sánchez Zapardiel, Elena¹; Rodríguez Pena, Rebeca¹; Cámara Hijón, Carmen¹; Gianelli, Carla¹; Mirones, Isabel²; de Paz, Raquel³; González Martínez, Berta²; Pérez Martínez, Antonio²; López Granados, Eduardo¹

Servicios de ¹Inmunología; de ²Hemato-Oncología Infantil y Unidad de Investigación Traslacional y Terapias Avanzadas del Servicio de Hemato-Oncología Infantil; y ³Unidad de Terapia Celular y Médula ósea. Servicio de Hematología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La introducción de los linfocitos CAR-T está ya revolucionando el tratamiento de muchas neoplasias hematológicas. Consiste en la modificación genética de linfocitos T autólogos con el fin de expresar una proteína de membrana quimérica dirigida frente a un antígeno concreto de la célula tumoral, siendo hasta ahora el antígeno del linfocito B CD19 la diana más utilizada.

Actualmente las indicaciones para el tratamiento con células CAR-T anti-CD19 son: leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos y adultos jóvenes, además de linfoma B difuso de células grandes (LBDCG) y linfoma B primario mediastínico de células grandes en adultos.

Estas nuevas terapias plantean un desafío a la sanidad pública, y su rápida introducción en distintos centros requiere un trabajo coordinado multidisciplinar que permita obtener datos de la vida real sobre posibles variables que, en cada paciente, puedan condicionar y anticipar los efectos secundarios, eficacia y persistencia de las células autólogas modificadas.

En el Servicio de Inmunología del Hospital Universitario La Paz, como apoyo al Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica, hemos iniciado una estrategia de monitorización que incluye una evaluación global inmunológica al reclutamiento, preaféresis y preinfusión para precisar la situación basal, dada la variabilidad de situaciones clínicas en la que los pacientes llegan al tratamiento. En frecuentes controles periódicos post infusión se analizan: subpoblaciones linfocitarias y la determinación directa de la presencia de células CAR-T por citometría de flujo multiparamétrica, con distintas estrategias de análisis; la detección de la secuencia del CAR mediante RT-qPCR; y se genera una seroteca para la determinación simultánea de niveles de múltiples citoquinas. Hasta el momento tres pacientes pediátricos han sido tratados en nuestro hospital con células CAR-T CD19.

En el estudio de evolución inmunológica posinfusión se traza la desaparición de linfocitos CD19 en sangre periférica y distintos marcadores de activación de linfocitos T, buscando una correlación

con la situación clínica. En cuanto a las subpoblaciones de linfocitos T efectores, se aprecia la preponderancia en los distintos pacientes de distintos perfiles, siendo el número de pacientes analizados aún insuficiente para asociarlo a la situación basal o el curso clínico. En dos de los pacientes observamos una inversión transitoria del cociente CD4/CD8. Hasta ahora no se ha observado ningún grado severo de síndrome de liberación de citoquinas (CRS). Se ha detectado en distintos puntos de control posinfusión la presencia de las CAR-T en sangre periférica, tras un esfuerzo de mejora de la metodología tanto de citometría de flujo como de amplificación por PCR en colaboración con el Servicio de Microbiología.

El trabajo coordinado y protocolizado del equipo clínico y de los servicios de apoyo al seguimiento es fundamental para poder conocer caso a caso la evolución y curso de los pacientes tratados con CAR-T. La armonización de técnicas y protocolos entre distintos centros contribuirá a maximizar la obtención de información para un uso y seguimiento cada vez más personalizado de estas terapias y sus futuras variantes (Figs. 1-3).

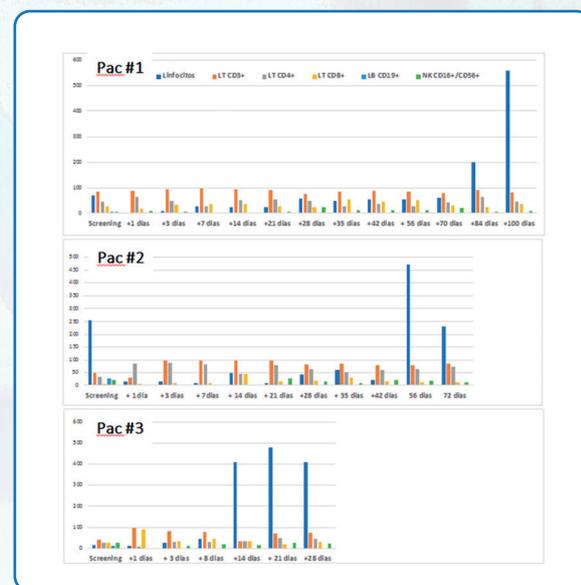


Figura 1.

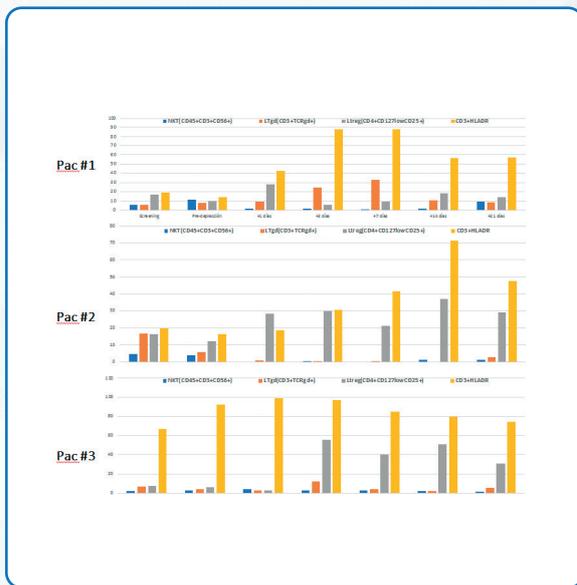


Figura 2.

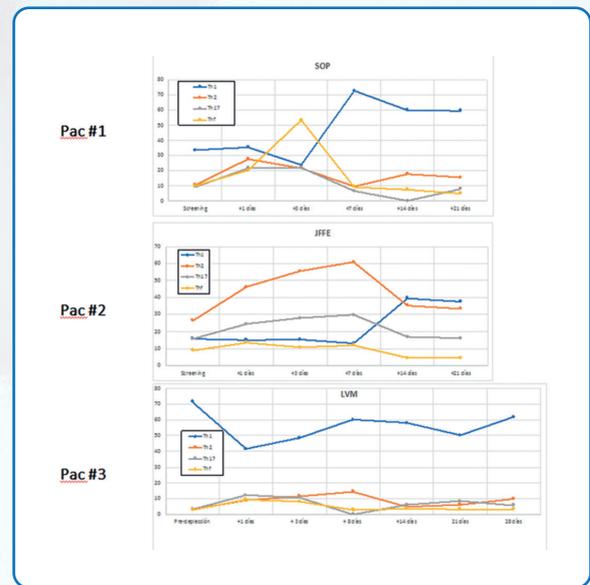


Figura 3.

CP12. Immunotherapy of solid tumors by *in situ* expression of T cell-engaging bispecific antibodies targeting tumor-associated antigens and PD-L1

Domínguez-Alonso, Carmen^{1,2}; Erce-Llamazares, Ainhoa^{1,2}; Díez-Alonso, Laura^{1,2}; Hangiu, Oana^{1,2}; Rubio-Pérez, Laura^{1,2}; Ramírez-Fernández, Ánge^{1,2}; Blanco, Belén^{1,2}; Álvarez-Vallina, Luis^{2,3}

¹Immuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre. Madrid, Spain. ²Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ³Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory. Aarhus University. Aarhus, Denmark

Introduction: Chimeric Antigen Receptor (CAR)-expressing T (CAR-T) cells and bispecific antibodies (bsAbs), which cross-link tumor and T cells independently of their TCR specificity, are promising strategies to cancer immunotherapy. However, each of these strategies have its own pros and contras. Recently, our group has proposed a new strategy to treat hematological malignancies, based on the endogenous secretion of T cell-redirecting bsAbs (STAb), which combines advantages of both CAR-T and bsAbs therapies.

CAR-T cells and bsAb have shown impressive clinical results in hematological but not solid tumors. This is due, among other reasons, to overexpression in solid tumors of PD-L1, implicated in T cell exhaustion. To overcome this limitation, it is essential to develop therapies that not only redirect T lymphocytes to kill cancer cells but also neutralize PD-L1-mediated immune suppression. Several studies combining a tumor-specific CAR or bsAb with a blocking anti-PD-1 or anti-PD-L1 antibody

have been published, showing improved results compared to each therapy separately.

Objectives: The aims of this project were to produce and characterize an anti-PD-L1 x anti CD3 bsAb in a tandem single-chain Fv (scFv) format (otherwise known as a *bispecific T cell-engager* or BiTE), and to generate a genetic construct which allows equimolar and simultaneous expression of the anti-PD-L1 BiTE and a conventional tumor-associated antigen (TAA)-targeting bispecific light T cell-engager (LiTE) (1).

Methods and results: The anti-PD-L1 BiTE was secreted as soluble protein by liposome-transfected HEK-293 cells. The antibody was purified from conditioned medium by IMAC chromatography, and Western-blot (WB) analysis showed a migration pattern consistent with the molecular weight (MW) calculated from its amino acid sequence (57 kDa). Ability to detect antigen was studied by ELISA

and FACS. The anti-PD-L1 BiTE induced expression of CD69 activation marker in T cells only when incubated with PD-L1 expressing cells, and cytotoxic responses against luciferase expressing cell lines with both high and low levels of PD-L1, being especially efficient with the first.

A genetic construction coding the anti-EGFR LiTE and the anti-PD-L1 BiTE joined by a viral 2A self-cleaving peptide (F2A) was cloned in a lentiviral vector. Liposome-transfected HEK293 coexpressed both anti-EGFR and anti-PD-L1 BiTEs, detected by WB with a migration pattern according to the MW calculated from their amino acid sequence (MW of the anti-EGFR LiTE was slightly higher than that of the original one due of a terminal segment residuary from F2A sequence after cleavage). No high MW bands correspondent to unprocessed protein were observed, demonstrating a high

cleavage efficiency. FACS analysis demonstrated that both bsAbs maintained its ability to specifically detect antigens in a cellular context.

Conclusions: Our anti-PD-L1 x anti-CD3 BiTE is efficiently secreted as a soluble functional protein and promotes killing of PD-L1+ cells being more effective than conventional TAA-specific BiTEs at inducing cytotoxicity of tumor cells expressing high levels of PD-L1. Simultaneous *in situ* production of this anti-PD-L1 and anti-TAA bsAbs is possible and could improve the efficacy of T cell-redirection strategies in solid tumors.

References:

1. Mølgaard K, Harwood SL, Compte M, et al. Bispecific light T-cell engagers for gene-based immunotherapy of epidermal growth factor receptor (EGFR)-positive malignancies. *Cancer Immunol Immunother* 2018;67:1251-60.

CP13. Small tumor-targeted 4-1BB agonists for cancer immunotherapy

Hangiu, Oana^{1,2}; Compte Grau, Marta³; Blanco Durango, Belén^{1,2}; Domínguez Alonso, Carmen^{1,2}; Erce-Llamazares, Ainhoa^{1,2}; Álvarez-Vallina, Luis^{1,2,4}

¹*Immuno-Oncología e Immunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (I+12). Madrid, Spain.* ²*Unidad de Immunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Immunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain.* ³*Department of Antibody Engineering. Leadartis SL. Madrid, Spain.* ⁴*Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory. Aarhus University. Aarhus, Denmark*

Introduction: In order to generate a tumour-specific responses, cancer immunotherapy includes different approaches such as vaccines, therapy based on oncolytic virus, adoptive transfer of *ex vivo* activated T and natural killer cells, and administration of antibodies or recombinant proteins that either costimulate cells or block the immune checkpoint pathways.

The costimulatory receptors that belongs to the superfamily of tumour necrosis factor receptors (TNFR) such as 4-1BB (CD137), are interesting targets for cancer immunotherapy, as these receptors are not constitutively expressed on resting T lymphocytes, but they are expressed when the cells are activated.

The binding of 4-1BB through its ligand or an agonist antibodies promotes the proliferation, production of cytokines and cytotoxicity in T lymphocytes. Immunotherapy based on costimulatory agonistic antibodies has demonstrated antitumor response in clinical trials. The main drawback of using antibody-based therapies is the toxicity associated with Fcγ receptor (FcγR)-mediated interactions.

Objective: The aim of this study was the generation and characterization of smaller Fc-free tumor-targeted 4-1BB agonists called light T cell-costimulatory (LiTCO) antibodies, consisting of an anti-4-1BB single-chain fragment variable (scFv) fused in tandem to an EGFR-specific single-domain V_{HH} antibody.

Methods: Transfection of human HEK293T cells with the EGFR-4-1BB LiTCO encoding expression vector resulted in the secretion of functional antibody that was able to recognize the cognate antigens as demonstrated by ELISA, against plastic immobilized mouse-4-1BB or human-EGFR, and by FACS on cells that express EGFR or 4-1BB on the cellular surface. We proceeded to generate a modified prototype bearing a N-terminal FLAG and StrepII tag (FS) (EGFR-4-1BB^{FS}LiTCO) and we purified it using the Strep-tactin chromatography.

Structural oligomeric characterization was determined by SEC-MALS, and the costimulatory activity *in vitro* was assayed by human IFNγ ELISA in acti-

vated primary mouse T cells cultured in presence of plastic immobilized purified human-EGFR and 4-1BB agonists.

Conclusions: The small tumour-targeted 4-1BB agonist LiTCO was monomeric in solution, exhibited excellent antigen binding capacity and demon-

strated potent *in vitro* costimulatory capacity in the presence of human-EGFR.

These results promote the use of smaller tumour-targeted 4-1BB agonists for safe and effective costimulatory strategies in cancer immunotherapy.

CP14. Genetically engineered human T cells secreting carcinoembryonic antigen (CEA)-specific T cell-engagers induce specific lysis of CEA-positive tumor cells

Nehme-Álvarez, Daniel^{1,2}; Jiménez-Reinoso, Anáis^{1,2}; Domínguez-Alonso, Carmen^{1,2}; Ramírez-Fernández, Ángel^{1,2}; Compte, Marta³; Blanco, Belén^{1,2}; Álvarez-Vallina, Luis^{1,2}

¹Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. ²Grupo de Inmuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Madrid. ³Unidad de Inmunología Molecular. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

Introduction: The secretion of T cell-redirecting bispecific antibodies (bsAbs) by genetically modified T lymphocytes (STAb-T cells) is an emerging approach that combines aspects of antibody and cell-based therapies, allowing redirection of T cell activity towards cancer cells via targeting of tumor-associated antigens (TAA), by soluble bispecific T cell-engager (BiTE) antibodies. The STAb-T strategy present several advantages over current T cell redirecting strategies for cancer immunotherapy such as active trafficking to tumor sites, long lifespan and constant release of bsAbs. Here, we designed and characterized an anti-TAA × anti-CD3 bispecific tandem single-chain fragment variable (scFv) antibody ([scFv]₂ or BiTE), which recognizes the carcinoembryonic antigen, highly expressed in cancers of diverse origins, especially carcinomas.

Methods: HEK293T cells were transfected with the anti-CEA × anti-CD3 BiTE-encoding plasmid and the expression level, binding and activation properties characterized by *western blot*, ELISA and FACS. Then we constructed a BiTE-encoding lentiviral vector and lentiviral particles produced by cotransfection of HEK293T

cells through calcium phosphate precipitation. The titer was determined by p24 ELISA and qRT-PCR. Human primary T cells were transduced at different multiplicity of infection (MOI), and the cytotoxic activity evaluated in conventional 2D cultures and 3D cell-based organoids with CEA- and CEA+ cancer cells.

Results: We successfully constructed a lentiviral vector encoding a CEA-specific BiTE, and demonstrated that primary human T cells can be efficiently transduced to secrete high levels of functional antibodies. The functional characterization *in vitro* revealed that secreted BiTE was able to bind, induce T cell activation and specific T cell cytotoxicity against CEA-positive tumor cells *in vitro*.

Conclusions: The endogenous secretion of CEA-specific BiTEs, by engineered human T lymphocytes, represents a promising alternative to improve the antitumor activity of immunotherapeutic strategies in solid tumors.

Financial support: Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades and Asociación Española Contra el Cáncer.

CP15. T cell-redirecting strategy to 'stab' hematological tumors: beyond cars and bispecific antibodies

Blanco Durango, Belén¹; Ramírez Fernández, Ángel²; Argemí Muntadas, Lidia³; Aguilar Sopena, Óscar⁴; Marzal Martí, Berta⁵; Compte Grau, Marta⁶; Nehme Álvarez, Daniel⁷; Domínguez Alonso, Carmen⁸; Roda Navarro, Pedro⁹; Juan Otero, Manel¹⁰; Álvarez Vallina, Luis¹¹

¹Instituto de Investigación. Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Grupo de Inmuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ²Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ³Immunotherapy

and Cell Engineering Laboratory. Aarhus University, Aarhus, Denmark. ⁴Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Inmunobiología Linfocitaria. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Madrid, Spain. ⁵Servei d'Immunologia. Hospital Clínic. Fundació de Recerca Clínic. Barcelona, Spain. ⁶Unidad de Inmunología Molecular. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda. Madrid, Spain. ⁷Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. ⁸Grupo de Inmuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Madrid, Spain. ⁹Departamento de Inmunología, Oftalmología y ORL. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Inmunobiología Linfocitaria. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Madrid, Spain. ¹⁰Servei d'Immunologia. Hospital Clínic. Fundació de Recerca Clínic. Barcelona, Spain. ¹¹Unidad de Inmunoterapia del Cáncer (UNICA). Servicio de Inmunología. Grupo de Inmuno-Oncología e Inmunoterapia. Instituto de Investigación 12 de Octubre (i+12). Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, Spain. Immunotherapy and Cell Engineering Laboratory, Aarhus University, Aarhus, Denmark

Introduction and objectives: Impressive clinical results have been observed by redirecting T cell effector functions towards CD19⁺ cancer cells using soluble bispecific antibodies (bsAbs) or chimeric antigen receptor (CAR) T cells in patients with hematological malignancies. However, these therapies still face significant challenges, such as toxicity, lack of response or, in the case of bsAbs, the need for continuous intravenous administration due to their short serum half-life.

We propose an emergent approach, which combines aspects of antibody- and cell-based therapies, namely "STAb immunotherapy", based on the endogenous secretion of T cell-redirecting bsAbs (STAb). Genetic modification of T cells to *in vivo* secrete an anti-CD19 x anti-CD3 bsAb, in BiTE format (CD19 BiTE), could overcome the limitations of the current strategies

Methods: The ability of the CD19 BiTE, secreted by lentivirally transduced human primary T lymphocytes, to activate T cells against CD19⁺ tumor cells *in vitro* was determined by standard proliferation (flow cytometry) and cytotoxicity (luciferase activity) assays. Synapse topology studies were performed using confocal microscopy. The ability of *in vivo* secreted bsAbs by STAb

T cells to inhibit tumor growth was demonstrated in a murine xenograft model of leukemia.

Results: We have previously shown that human primary T cells can be efficiently transduced to secrete high levels of a novel CD19 BiTE, with cytotoxic activity against CD19⁺ tumor cells *in vitro*. Here, we demonstrated the potency of the STAb T strategy over CAR T cells, due to the ability of the secreted BiTE to efficiently recruit the tumoricidal activity of bystander non-transduced T cells. Moreover, we have observed that the immunological synapse mediated by the secreted BiTE is more physiological than the disorganized CAR-mediated synapse. Finally, we demonstrated the ability of STAb T cells to inhibit tumor growth *in vivo* (Figs. 1,2).

Conclusions: The endogenous secretion of CD19 BiTEs, by STAb T cells, represents a promising alternative to current CD19-targeted immunotherapies such as CAR T cells or the systemic administration of bsAbs, due to its ability to induce the formation of conventional synapses, and to redirect bystander T cells to tumors avoiding the use of continuous infusion systems.

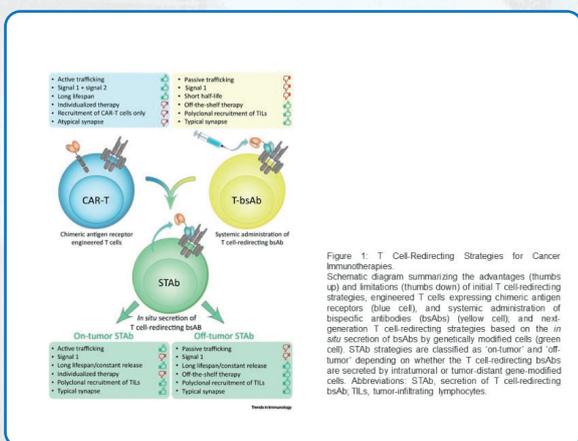


Figure 1.

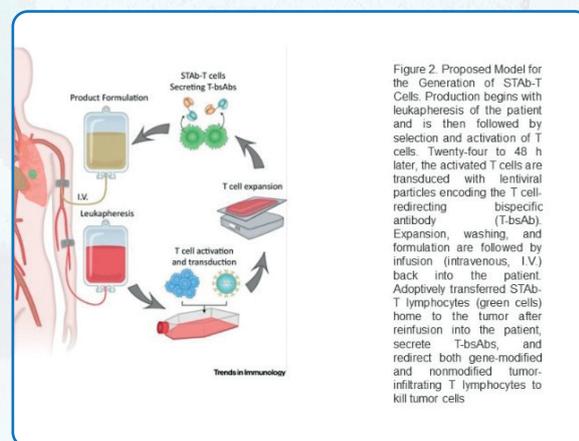


Figure 2.

CP16. Pseudoprogresión: una realidad también en tumores de cabeza y cuello

Sánchez Becerra, María Virginia; Sotelo Peña, Verónica; Cardeña Gutiérrez, Ana; González-López, Andrea; Esteban García, Mónica; Hernando Polo, Susana; Moreno Muñoz, Diana; Olier Garate, Clara; Hurtado Nuño, Alicia; Cámara Vicario, Juan Carlos; Martínez Cabañes, Ruth; Mielgo Rubio, Xabier

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Paciente de 71 años, exfumador. Diagnosticado en diciembre de 2003 de metástasis ganglionar de carcinoma epidermoide de origen desconocido, con estudio de extensión con adenopatía única en área-III derecha, PAAF con tumor poco diferenciado, y fibroscopia sin lesiones.

El 30/12/2003 se realiza vaciamiento funcional derecho y biopsia de amígdala, nasofaringe y faringe. Anatomía patológica: metástasis ganglionar de carcinoma escamoso poco diferenciado, basaloide, extensión extracapsular, con resto de biopsias negativas.

Comienza quimiorradioterapia adyuvante, recibiendo 2 ciclos de cisplatino (50 mg/m²/trisemanal) y 51Gy en cadenas ganglionares laterocervicales bilaterales (20/02/2004-14/04/2004).

Pasa a seguimiento periódico y en febrero de 2016 se aprecia en RM lesión de aspecto maligno en pared posterior de hipofaringe, seno piriforme y pliegue epiglótico izquierdos. Se confirma progresión con histología de carcinoma epidermoide.

ORL desestima cirugía y Oncología Radioterápica desestima tratamiento radical por dosimetría recibida previamente, por lo que se ofrece tratamiento sistémico paliativo.

Inicia el 8/4/2016 quimioterapia paliativa con esquema EXTREME (6 ciclos), consiguiendo respuesta radiológica completa. Posteriormente continúa con cetuximab de mantenimiento, precisando espaciamiento y reducción de dosis por toxicidad cutánea grado 3. En enero/2018 progresión local.

Comienza 2ª línea con 4 ciclos de paclitaxel/cetuximab, que se suspende por toxicodermia, consiguiendo enfermedad estable.

En Julio/2018 nueva progresión local radiológica e inicia nivolumab (3 mg / kg / 2 sem). En diciembre de 2018 se suspende temporalmente por hipotiroidismo inmunomediado grado3 sintomático, que requiere tratamiento sustitutivo, y fracaso renal agudo secundario grado 2.

En primer TAC de evaluación de respuesta a inmunoterapia (enero de 2019), presenta progresión

radiológica franca según criterios RECISTv1.1, con aumento importante de lesión hipofaríngea, pero sin progresión clínica, por lo que se da beneficio de la duda y se continua nivolumab. Se realiza TAC control precozmente a las 4 semanas (febrero de 2019), objetivando respuesta radiológica parcial importante, que confirma pseudoprogresión según criterios iRECIST (Fig. 1).

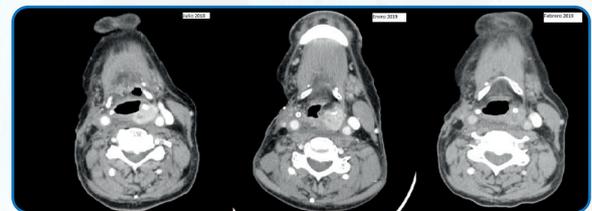


Figura 1.

Continúa nivolumab hasta el 23/08/2019 (25 ciclos), momento en el que se suspende por progresión tumoral radiológica y clínica.

Posteriormente requiere traqueostomía por disnea y sonda de gastrostomía para nutrición enteral por disfagia secundaria a progresión tumoral local. Finalmente, tras varias complicaciones, inicia nueva línea de QT paliativa con metotrexato 40 mg / kg / sem, con respuesta clínica inicial importante contra todo pronóstico.

En noviembre de 2019 comienza con diarrea grado 3, sin aislamientos patógenos, con calprotectina elevada y rectosigmoidoscopia sin alteraciones. Tras descartar otras posibles causas y con 1,5 meses de evolución, se sospecha de diarrea crónica inmunomediada y recibe corticoterapia a 1 mg / kg / día con mejoría clínica progresiva.

Nuestro caso aún varios aspectos de la inmunoterapia. Por una parte, se trata de una clara pseudoprogresión, que confirma la existencia de patrones de respuesta distintos a la QT convencional y la validez de los criterios iRECIST también en tumores ORL. A nivel de eficacia, el paciente ha presentado un gran resultado con nivolumab, con ILP de 13 meses, coincidiendo con que es un paciente con varias toxicidades inmunomediadas,

lo cual se ha visto correlacionado en algunos trabajos retrospectivos con el grado de respuesta a tratamiento. Además, la quimioterapia administrada tras nivolumab está mostrando una eficacia

inesperada, poniendo en valor la posible mejora de la respuesta a quimioterapia tras la inmunoterapia también descrita en algunos trabajos retrospectivos.

CP17. Pancreatitis aguda sintomática en pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) de estadio IV tratados con anti-PD1: ¿factores predisponentes? ¿Predictores?

Cardeña, Ana; Sotelo, Verónica; Sánchez-Becerra, Virginia; González-López, Andrea; Esteban, Mónica; Moreno-Muñoz, Diana; Cámara, Juan Carlos; Hurtado, Alicia; Olier, Clara; Hernando, Alicia; Hernando, Susana; Mielgo, Xabier

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Introducción: La pancreatitis inmunomediada secundaria a fármacos anti-PD1 es infrecuente (incidencia 0,94%), suele ser asintomática y aún no hemos conseguido establecer una temporalidad clara.

Pacientes: Presentamos 3 casos diagnosticados entre 2016-19.

Caso clínico 1. Varón de 74 años tratado con nivolumab tras haber recibido QT neoadyuvante y adyuvante por un CNMP pT2N2, múltiples radiofrecuencias por oligoprogresión pulmonar y cirugía y QT adyuvante por adenocarcinoma en colédoco distal pT1N0 con antecedente de pancreatitis pos-CPRE durante el diagnóstico. Tras 14.º ciclo acude a Urgencias por epigastralgia y vómitos, objetivándose hiperamilasemia sin otras alteraciones analíticas, radiológicas ni otros factores predisponentes (1). Recibió tratamiento corticoideo intravenoso (iv) inicial con paso a vía oral (vo) y pauta descendente rápida en una semana por considerar poco probable el origen inmunomediado. Al suspenderlo, volvió a ingresar con los mismos síntomas, mayor amilasemia y TAC sin cambios. Tras corticoterapia iv pasamos a pauta descendente vo cuatro semanas. Mantuvo enfermedad estable (EE) durante 5 meses más a pesar de haber suspendido nivolumab pero finalmente falleció en el contexto de progresión y otras comorbilidades (Intervalo libre de progresión (ILP): 12 meses) (Fig. 1).

Caso clínico 2. Varón de 63 años que recibe nivolumab en 2.ª línea paliativa sin incidencias significativas hasta que, tras el 36.º ciclo, objetivamos un engrosamiento en cabeza de páncreas y aumento de la trabeculación grasa adyacente compatibles con pancreatitis (2), encontrándose el paciente asintomático y sin alteraciones analíticas. Recibió un ciclo extra de nivolumab y tras el mismo, ingresa

por pancreatitis aguda sintomática con dolor, elevación de amilasa y lipasa, precisando metilprednisolona 1 mg/kg/día para revertir la sintomatología. Tras finalizar pauta descendente permanece asintomático y actualmente sin evidencia de recidiva 5 meses después (ILP 23 meses) (Fig. 2).

Caso clínico 3. mujer de 56 años, recibía pembrolizumab en primera línea por un CNMP estadio IV con afectación cerebral reseca y radiada, en respuesta casi completa tras 25 ciclos de tratamiento. Vino a Urgencias por pancreatitis aguda sintomática y varias colecciones peripancreáticas en TAC (3). Se inició metilprednisolona 1 mg/kg/día, con resolución lenta del cuadro y permanece libre de recidiva 6 meses después. (ILP 24 meses). Destacar que los 2 últimos pacientes presentaron retrasos en el tratamiento por hipertransaminasemia G2 entre los ciclos 6-10. ¿Pudo esto ser un aviso de lo que ocurrió finalmente? (Fig. 3).

Resultados: Nos encontramos ante 2 casos de pancreatitis de grado II (1 y 2), y un caso de grado III (3), todas resueltas con corticoides y manteniendo respuesta durante al menos 5 meses tras suspender inmunoterapia. Nuestro primer paciente presentaba factores de riesgo para el desarrollo de pancreatitis, pero los otros 2 no. ¿Por qué en el primero no tuvimos ese “aviso” cuando tenía más riesgo para desarrollar esta toxicidad? ¿Puede la hipertransaminasemia considerarse un factor predictor de pancreatitis inmunomediada tardía?

Conclusiones: No debemos abandonar la búsqueda de posibles factores predictores de toxicidad inmunomediada para plantear tratamientos precoces y evitar riesgos para el paciente. Debemos diseñar estudios prospectivos para validar este tipo de observaciones.



Figura 1.

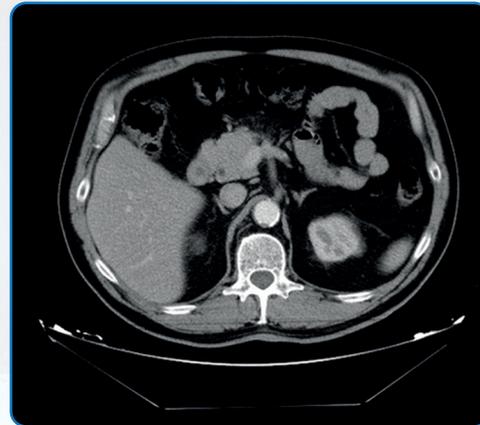


Figura 2.

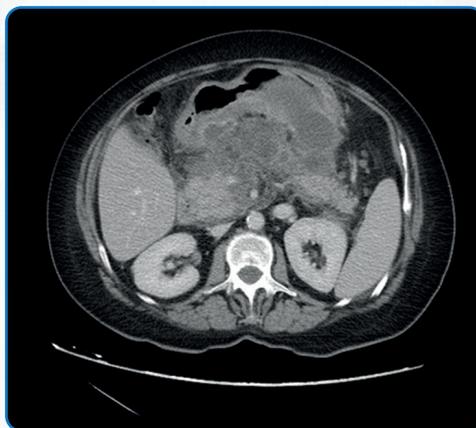


Figura 3.

CP18. Expansión y significado de M-MDSC y de EMDSC-CD25+ en pacientes con hepatocarcinoma

Utrero Rico, Alberto; Justo, Iago; Chivite Lacaba, Marta; González Cuadrado, Cecilia; Suárez, Patricia; Almendro, Patricia; Laguna Goya, Rocío; Paz Artal, Estela

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

Fundamentos y objetivos: Anteriormente hemos demostrado que los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) que se someten a trasplante hepático muestran una significativa expansión de células *early-stage myeloid derived suppressor cells* (eMDSC). Además, en pacientes tratados con basiliximab, los niveles de eMDSC disminuyen, lo que sugiere que estas células expresan su diana (CD25, cadena α del receptor de IL2, IL2R). El objetivo de este estudio fue analizar el perfil del compartimento mielóide en pacientes con HCC, y en particular, analizar el significado de la expresión de CD25 en las eMDSC.

Pacientes y métodos: En 45 pacientes con HCC se obtuvo sangre periférica y suero en el momento previo

a la hepatectomía parcial o trasplante hepático. Analizamos por citometría de flujo las poblaciones mieloides: monocitos (CD33⁺CD11b⁺CD14⁺HLA-DR^{high}), *monocytic MDSC* (M-MDSC: CD33+CD11b+CD14+HLA-DR^{low/-} y eMDSC (CD33+CD11b+CD14+HLA-DR^{low/-}), la presencia de cadenas α (CD25), β (CD122) y γ (CD132) del IL2R, y la fosforilación de STAT5 tras la incubación de células mieloides con IL2. Se analizó si basiliximab inducía muerte de células mieloides tras añadir complemento.

Resultados: Los pacientes con HCC tienen mayores niveles de células CD33+CD11b+CD14+HLA-DR^{low/-} (5,47% frente a 0,67%, $p < 0,001$) y menores niveles de monocitos (3,67% frente a 8,76%, $p < 0,01$) en sangre periférica comparado con controles sanos (CS). En co-

cultivos con linfocitos, las células mieloides de pacientes con HCC suprimieron la proliferación de células T CD4 y CD8 autólogas y heterólogas significativamente más que las de CS, lo que identifica a la población mieloides HLA-DR^{low/-}, más abundante en los pacientes, como verdaderas M-MDSC.

Los niveles de eMDSC fueron similares en CS y pacientes antes de la cirugía, pero aumentaron progresivamente después de ésta. Las eMDSC-CD25+ aumentaron hasta alcanzar prácticamente el 100% de las eMDSC ($p < 0,01$ a 7 días y $p < 0,05$ a 14 días), y también aumentó la expresión por célula (MFI CD25) a ambos tiempos ($p < 0,01$ y $p < 0,05$, respectivamente). Se encontró que las eMDSC expresan las tres cadenas de IL2R (receptor de alta afinidad), mientras que M-MDSC y monocitos sólo expresan β y g (receptor

de afinidad intermedia). Tras la incubación de eMDSC con IL2, se detectó STAT5 fosforilado (pSTAT5). La pre-incubación con basiliximab bloqueó tanto la detección de CD25 como la fosforilación de STAT5, pero no provocó muerte celular al añadir complemento.

Conclusión: Los pacientes con HCC muestran una expansión de MDSC con capacidad supresora in vitro y fenotipo mayoritario de M-MDSC. Tras la cirugía hay un aumento progresivo de eMDSC que expresan el receptor completo para IL2, capaz de activar STAT5. Está en progreso el análisis de la interacción IL2-IL2R en las MDSC, que podría ofrecer nuevas oportunidades para su eliminación y la mejora de estrategias clásicas de inmunoterapia dirigida a dicha interacción.

Financiación: Proyecto IDEAS206PAZ de la AECC.

CP19. La correlación entre los subtipos inmunes y los CMS de cáncer colorrectal identifica nuevos perfiles de microambiente tumoral con implicaciones pronósticas y terapéuticas

Carretero Puche, Carlos¹; Soldevilla, Beatriz¹; Gómez López, Gonzalo²; Espinosa Olarte, Paula¹; La Salvia, Anna¹; Gil, Beatriz¹; Al-Shahrour, Fátima²; García Carbonero, Rocio¹

¹Instituto de Investigación. Hospital 12 de Octubre. Madrid. ²Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO). Madrid

Introducción y objetivos: La iniciación y progresión del cáncer es el resultado de la compleja relación que existe entre el tumor y el microambiente. Recientemente se ha desarrollado una nueva clasificación inmune usando datos transcriptómicos de 33 tipos diferentes de tumores sólidos, dividiéndolos en 6 subtipos inmunes diferentes (C1-C6) (1). Estos subtipos han mostrado diferencias evidentes tanto en características y variables inmunes, como en la supervivencia de los pacientes. El objetivo de este trabajo es caracterizar estos subtipos inmunes dentro del cáncer colorrectal (CCR) y estudiar su relación con los subtipos moleculares de consenso (CMS) previamente establecidos por Guinney y cols. (2).

Pacientes y métodos: La información obtenida de los pacientes pertenece al *Tumor Cancer Genome Atlas* (TCGA). La proporción de células inmunes en los diferentes pacientes fue imputada mediante los *softwares* CIBERSORT y MCP *counter* a partir de los datos transcriptómicos de los tumores. Adicionalmente se estudiaron diferencias en la expresión de genes inmunomoduladores en los diferentes subtipos inmunes y teniendo en cuenta los subtipos moleculares, realizando expresión diferencial mediante el paquete de R DESeq2.

Resultados: Solo 5 de los 6 subtipos inmunes se encontraron presentes en CCR, con dos subtipos pre-

dominantes C1 (77%) y C2 (12%). Sin embargo, CMS1 mostró un porcentaje más alto de C2 que la media (53%) mientras que en CMS2 dominaba claramente el subtipo C1 (91%). El impacto pronóstico fue claramente diferente al obtenido por Thorsson y colaboradores cuando usaron los 33 tipos de tejido diferentes. Respecto a las poblaciones inmunes, se observó que los tumores CCR del tipo C2 tenían mayor densidad de Linfocitos CD8 positivos y otros tipos inmunes relevantes respecto a los C1. En sintonía con estos resultados, se encontró una mayor expresión de varios genes inmunomoduladores (PDL1, CTLA4, LAG3) en los tumores C2.

Conclusión: Los subtipos inmunes han identificado diferentes perfiles inmunológicos dentro de los mismos CMS con implicaciones clínicas y biológicas relevantes que podrían tener un gran valor a la hora de mejorar el tratamiento terapéutico de los pacientes con CCR.

Bibliografía

1. Thorsson V, Gibbs DL, Brown SD, et al. The Immune Landscape of Cancer. *Immunity* 2018;48(4):812-830.e14.
2. Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350-6.

CP20. Análisis de los polimorfismos SS102085350 (14PB INS/DEL) y RS1063320 (+3142 C/G) del gen *HLA-G* en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Vaquero Yuste, Christian¹; Juárez Martín-Delgado, Ignacio¹; López Nares, Adrián¹; Gutiérrez Calvo, Alberto²; López García, Adela²; Fernández-Cruz Pérez, Eduardo³; Rodríguez-Sainz, Carmen³; Arnaiz Villena, Antonio⁴; Martín Villa, José Manuel⁴

¹Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ³Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid. ⁴Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

Introducción y objetivos: Se decidió estudiar en un grupo de pacientes con adenocarcinoma gástrico, por primera vez, la relación de los polimorfismos ss102085350 (14pb INS/DEL) y rs1063320 (+3142 C/G) con el desarrollo y la evolución de la enfermedad.

Pacientes y métodos: Este estudio se realizó en una población de 102 pacientes con adenocarcinoma gástrico. Se obtuvo ADN de sangre, tejido tumoral y tejido distal de los pacientes. Se compararon los resultados con poblaciones obtenidas de la base de datos Ensembl, para ambos polimorfismos. A partir de las muestras obtenidas se analizaron los polimorfismos mencionados anteriormente mediante técnicas de PCR-RFLP y secuenciación.

Resultados: Se encontró un aumento de la frecuencia del genotipo DEL/DEL, que es el que con-

fiere una mayor estabilidad al mRNA de *HLA-G*, en los pacientes (52,5%) en comparación con los controles sanos (34,3%; $p = 0,005$). Sin embargo, este no fue el caso del genotipo C/C. No se observaron mutaciones somáticas al comparar los resultados obtenidos para el tejido tumoral y el tejido distal o sangre de un mismo paciente. No se observó ninguna correlación significativa entre los polimorfismos estudiados y el pronóstico clínico y supervivencia de los pacientes (Tablas I y II) (Fig. 1).

Conclusiones: El polimorfismo 14pb INS/DEL está implicado en esta patología, ya que la frecuencia del genotipo DEL/DEL, que implica una mayor expresión de *HLA-G* y por tanto una mayor protección del tumor frente a la acción del sistema inmunitario, es mayor en los pacientes con adenocarcinoma gástrico que en los controles.

Tabla I.

Modelos de herencia para el polimorfismo 14pb INS/DEL

Modelo	Genotipo	ITA (n = 245)	Pacientes (n = 102)	OR (IC 95%)	p value
Codominante	DEL/DEL	84 (34,3%)	53 (52,5%)	1,00	0,0051
	INS/DEL	110 (44,9%)	36 (35,6%)	0,52 (0,31-0,86)	
	INS/INS	51 (20,8%)	12 (11,9%)	0,37 (0,18-0,76)	

Tabla II.

Modelos de herencia para el polimorfismo +3142 C/G

Modelo	Genotipo	ESP (n = 107)	Pacientes (n = 102)	OR (IC 95%)	p value
Codominante	C/C	28 (26,2%)	31 (30,4%)	1,00	0,79
	G/C	55 (51,4%)	49 (48%)	0,80 (0,42-1,53)	
	G/G	24 (22,4%)	22 (21,6%)	0,83 (0,38-1,79)	



Figura 1.

CP21. Alta expresión de PD1 en linfocitos T CD8, PDL1 y correlación sangre-tejido en pacientes con adenocarcinoma gástrico

Juárez Martín-Delgado, Ignacio¹; Vaquero Yuste, Christian¹; Gutiérrez Calvo, Alberto²; López García, Adela²; Lasa Unzué, Inmaculada²; Gómez Sanz, Remedios²; Martín Villa, José Manuel³

¹Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ²Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid. ³Departamento de Inmunología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid

Introducción y objetivos: El uso de inmunoterapia basada en anticuerpos bloqueantes de PD1 y PDL1 ha supuesto un hito para el tratamiento de diversos tipos de tumores.

Este estudio pretende cuantificar la presencia de linfocitos T CD8 y la expresión de PD1 en sangre periférica y en tejidos distal y tumoral de pacientes con cáncer gástrico, así como de PDL1 en tumores de estos mismos pacientes y su potencial uso como biomarcadores predictivos.

Pacientes y métodos: Se obtuvieron linfocitos de sangre periférica y tejido (tumoral y distal) de pacientes con adenocarcinoma gástrico (Hospital Universitario Príncipe de Asturias) y se analizaron por citometría de flujo. Se determinó mediante inmunohistoquímica la presencia de células CD8, PD1 y PDL1 en tejido.

Resultados: Encontramos un aumento significativo de células PD1+ (26,8%) en linfocitos de sangre periférica y en los linfocitos T CD8 de los pacientes (52,1%) comparado con los controles (26,3%, $p < 0,0001$).

Confirmamos la expresión de PDL1 en 8 de los 24 pacientes (33%) y un aumento de células CD8 (6,1%) y PD1 (3,3%) en tejido tumoral frente al distal (4,3% y 1,5%, $p = 0,01$), que correlacionaban con los valores obtenidos en sangre periférica (Figs. 1-3).

Conclusiones: Los pacientes con adenocarcinoma gástrico tienen un aumento de células PD1 tanto en sangre periférica como en tejido, datos que se correlaciona con la cantidad de infiltrado tisular CD8 y PD1.

La determinación de PD1 y PDL1 en sangre y tejido de estos pacientes podría servir como método para identificar pacientes susceptibles de beneficiarse de las terapias anti PD1/PDL1.

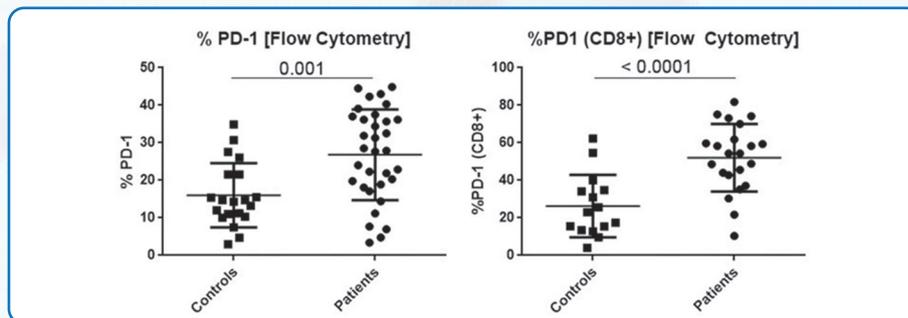


Figura 1.

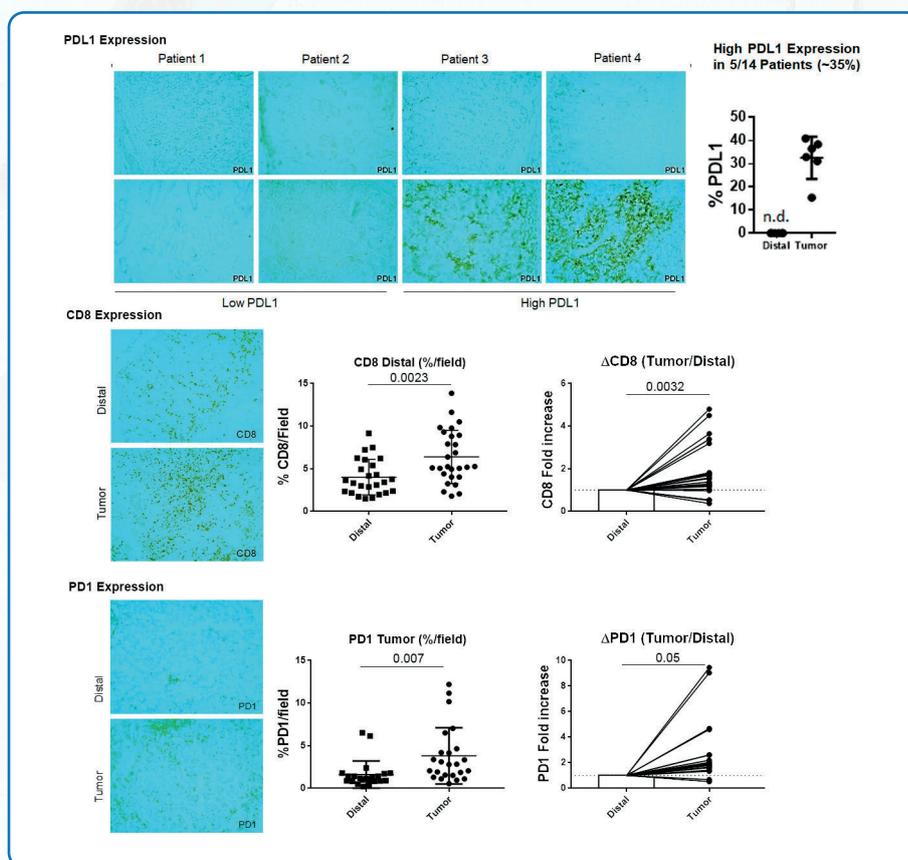


Figura 2.

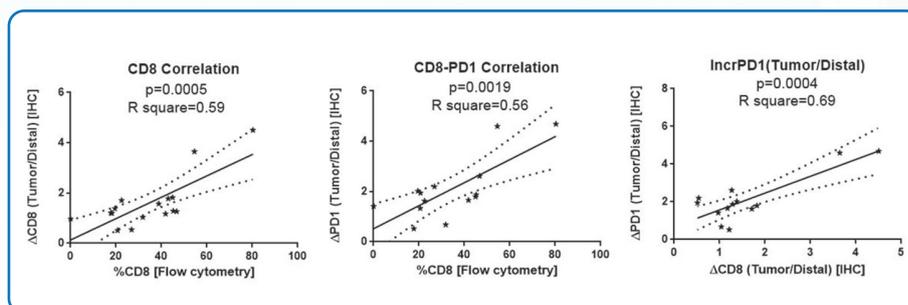


Figura 3.

CP22. Evolución de los linfocitos T CD8+ y t reguladores en sangre y tejido tras tratamiento neoadyuvante en carcinoma de mama

Palazón Carrión, Natalia; Jiménez Cortegana, Carlos; Sánchez León, María Luisa; Henao Carrasco, Fernando; Nogales Fernández, Esteban; Sánchez Margalet, Víctor; de la Cruz Merino, Luis

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción: En el contexto neoadyuvante del cáncer de mama, hay mayores respuestas completas patológicas (RCp) en tumores con predominio de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL).

Objetivo: El objetivo es analizar T reguladores y citotóxicos pre- y postratamiento neoadyuvante en carcinoma de mama y la respuesta patológica alcanzada.

Pacientes y métodos: Estudio traslacional de los linfocitos T citotóxicos CD8+ y T reguladores (CD25H o FOXP3+) en sangre y en tejido pretratamiento y postratamiento neoadyuvante en 50 pacientes con carcinoma de mama. En sangre se midieron mediante citometría de flujo (células/microlitro), en tejido con inmunohistoquímica (clasificación de Ladoire) y la respuesta patológica según reducción celular (Miller y Payne [MyP]).

Resultados: Tras tratamiento, se produce un descenso estadísticamente significativo de T CD8+ en tejido y en sangre en no-RCp (Grado M&P 1-2), mientras que se mantienen elevados en RCp (Grado M&P 5), p 0,041. Las medianas de linfocitos T CD8+ fueron 110 frente a 290 cél/ul para grado de MyP 1-2 frente a MyP 5 en C6, p 0,012.

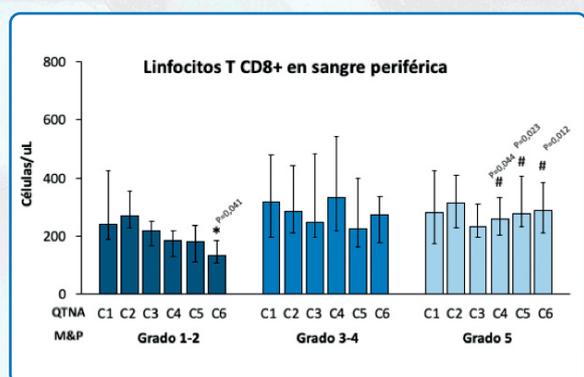


Figura 1. Cantidad de linfocitos T CD8+ en sangre periférica antes, durante y después del tratamiento neoadyuvante y correlación con la respuesta patológica alcanzada medida por sistema Miller and Payne. *Diferencias estadísticamente significativas con respecto a C1 en el mismo grupo de MyP ($p \leq 0,05$); #diferencias estadísticamente significativas con respecto a grado MyP 1-2 en el mismo ciclo de tratamiento ($p \leq 0,05$). QTNA, quimioterapia neoadyuvante; C: ciclos; MyP: Miller y Payne.

Los T reguladores (FOXP3+) en tejido pre- y postratamiento se mantienen elevados en no-RCp, mientras que hay un descenso en RCp. Los T reguladores A(CD25H) en sangre descienden en grado 3-4 de MyP y no varían en grado 1 de MyP (Figs. 1-3).

Conclusiones: Los T CD8+ y los T CD25H o FOXP3+ tanto en sangre periférica como en tejido son potenciales biomarcadores predictivos de respuesta en el contexto neoadyuvante del carcinoma de mama.

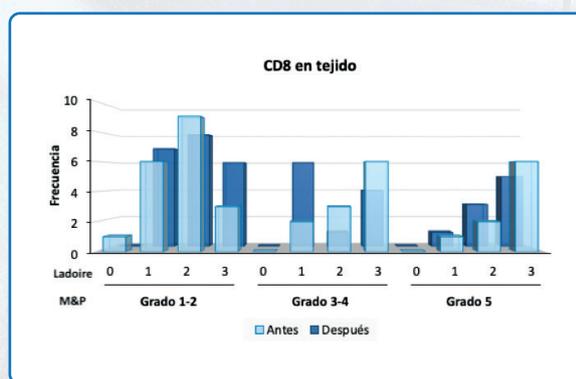


Figura 2. Cantidad de linfocitos T CD8+ en tejido tumoral (gradación Ladoire 0-3) antes y después del tratamiento neoadyuvante y correlación con la respuesta patológica alcanzada medida por sistema Miller y Payne. MyP: Miller y Payne.

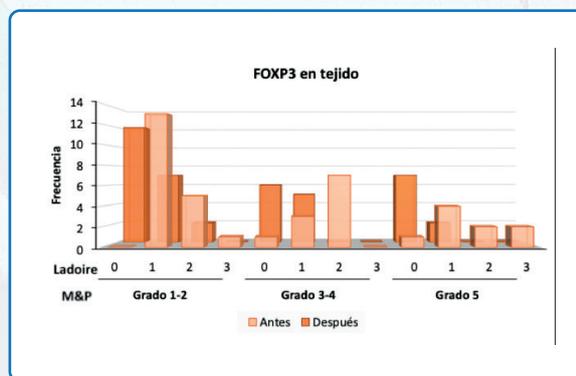


Figura 3. Cantidad de FOXP3+ en tejido tumoral (gradación Ladoire 0-3) antes y después del tratamiento neoadyuvante y correlación con la respuesta patológica alcanzada medida por sistema Miller y Payne. MyP: Miller y Payne.

CP23. Cambios observados en las poblaciones de linfocitos CD4+ y CD8+ con expresión de biomarcadores de respuesta inmune estimuladores OX40 (CD134) e inhibidores (PD-1) en cáncer de mama avanzado o metastásico en tratamiento sistémico

Sánchez León, María Luisa; Jiménez Cortegana, Carlos; Carrión Palazón, Natalia; Henao Carrasco, Fernando; Nogales Fernández, Esteban; Sánchez Margalet, Víctor; de la Cruz Merino, Luis

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Introducción y objetivos: Trabajamos en dos biomarcadores de superficie de CD4 y CD8. OX40, unido a OX40L, activa células T favoreciendo su expansión y proliferación. PD1, unido a PDL-1 y PDL-2, induce desregulación de la actividad de las células T, disminuye la producción de citocina, la lisis celular e induce tolerancia a antígenos. El objetivo principal del estudio, es la evolución del % de CD4 y CD8 que expresan ambos biomarcadores, en pacientes con cáncer de mama metastásico en tratamiento sistémico de primera línea, comparada con una cohorte sana.

Pacientes y métodos: Analizamos por citometría de flujo, muestras de sangre periférica de 49 pacientes con cáncer de mama metastásico/recaída, basal, ciclo 3 y ciclo 6 o a progresión de tratamiento sistémico de primera línea. Medimos variación del % de linfocitos T que expresan OX40 y PD-1 con respecto a la respuesta al tratamiento, beneficio clínico (BC) vs progresión de la enfermedad (PE), comparada con una cohorte sana.

Resultados:

■ Aumenta el % de CD4 y CD8 que expresan OX40. CD4+, diferencias estadísticamente significativas: basal-ciclo 3 ($p = 0,001$); basal-ciclo 6 ($p \leq 0,001$); ciclo 3-ciclo 6 ($p = 0,028$) (Fig. 1).

- CD8+: basal-ciclo 3 ($p = 0,043$); basal-ciclo 6 ($p \leq 0,001$); ciclo 3-ciclo 6 ($p < 0,001$).
- Diferencias estadísticamente significativas en BC (beneficio clínico) frente a PE (progresión de la enfermedad), para expresión de OX40 en CD4 en ciclo 3 de tratamiento ($p = 0,019$). En ciclo 6 de tratamiento, BC frente a PE ($p = 0,004$). Para los CD8 hay diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,005$), en el ciclo 6 de tratamiento.
- Mayor aumento del % de CD4 que expresan OX40 en pacientes con respecto a controles ($p = 0,015$).
- Aumenta el % de CD4 y CD8 para PD-1, en PE, CD4+PD1+ ($p = 0,004$) y CD8+PD1+ ($p = 0,047$) y disminuye en BC (Fig. 2).
- Hay aumento en el % de CD8+PD1+ en controles con respecto a pacientes ($p = 0,022$).

Conclusiones:

1. Pacientes con cáncer de mama metastásico debut/recaída, tratadas en primera línea, aumenta el % de CD4 y CD8 que expresan OX40 en BC frente a PE. Ocurriendo lo contrario para PD1. Estos biomarcadores podrían monitorizar la respuesta al tratamiento.
2. Podríamos identificar pacientes de mejor o peor pronóstico y los efectos inmunes de las distintas terapias.

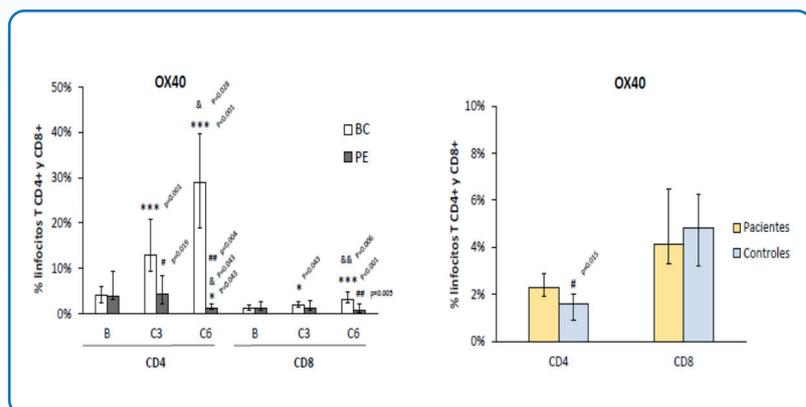


Figura 1. Cambios en el % de CD4 y CD8 que expresan OX40 en pacientes con beneficio clínico (BC) y progresión de la enfermedad (PE) en tratamiento sistémico. Comparación pacientes/controles sanos. *Diferencias estadísticamente significativas entre basal y C3 ($p = 0,001$), entre basal y C6 ($p < 0,001$). &Diferencias estadísticamente significativas entre C3 y C6 ($p = 0,028$). #Diferencias estadísticamente significativas entre BC frente a PE en C3 ($p = 0,019$) y en C6 ($p = 0,004$).

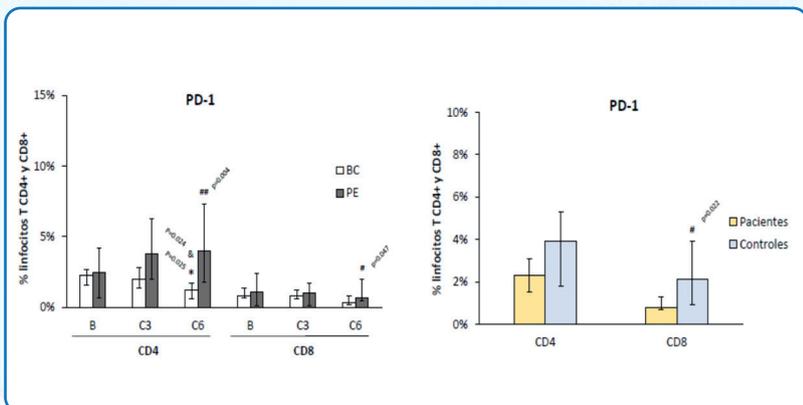


Figura 2. Cambios en el % de CD4 y CD8 que expresan PD-1 en pacientes con beneficio clínico (BC) y progresión de la enfermedad (PE) en tratamiento sistémico. Comparación pacientes/controles sanos. *Diferencias estadísticamente significativas entre basal y C6 ($p = 0,025$). &Diferencias estadísticamente significativas entre C3 y C6 ($p = 0,024$). #Diferencias estadísticamente significativas entre BC frente a PE ($p = 0,004$).

CP24. Inmunoterapia personalizada en cáncer de mama avanzado triple negativo mediante infusión de linfocitos infiltrantes de tumor CD3+/PD1+

Español Rego, Marta; González Navarro, Azucena; Trias, Esteve; Calvo, Gonzalo; Chic, Nuria; Prat, Aleix; Juan, Manel

Hospital Clínic, Barcelona

Introducción: El cáncer de mama es el segundo tipo tumoral más frecuente en España, con más de 32.000 nuevos casos al año, siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres. Esto muestra la necesidad de encontrar alternativas terapéuticas más eficaces. La terapia celular adoptiva (TCA), que consiste en aislar células del sistema inmunitario del paciente y manipularlas *ex vivo* para su posterior infusión, presenta resultados esperanzadores en algunos tumores avanzados (especialmente melanoma). Así la TCA se erige como una terapia prometedora, ya sea en monoterapia como en combinación con otras inmunoterapias.

Objetivo: Nuestro objetivo es realizar un ensayo clínico para valorar la seguridad y factibilidad de la TCA mediante el marcador PD1 en un grupo de pacientes con cáncer de mama avanzado.

Material y métodos: Se trata de un ensayo clínico multicéntrico para evaluar la TCA basada en la infusión de linfocitos infiltrantes de tumor (TIL) postselección de PD1+ en pacientes con cáncer de mama triple negativo avanzado/metastásico. Se llevará a cabo una primera fase de seguridad en la que se incluirán 3 pacientes y un posterior desarrollo del ensayo en el que se podrán incluir hasta 20 pacientes. El diseño detallado del ensayo puede verse en la figura 1.

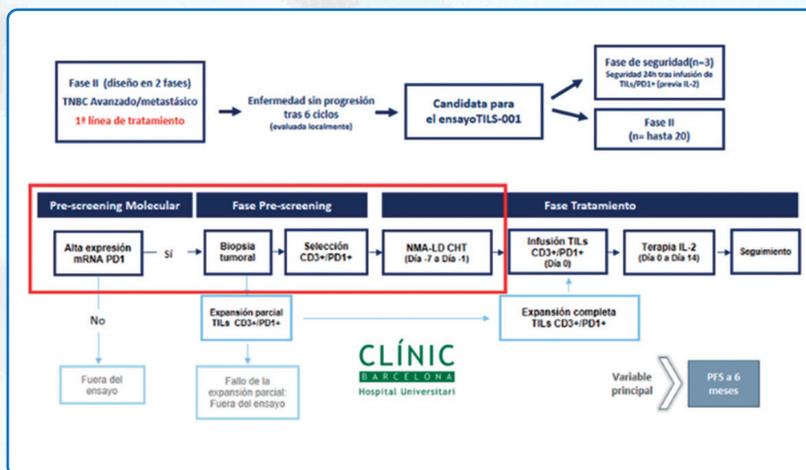


Figura 1. Diseño del ensayo clínico (TILs-001).

Resultados: Hasta la fecha, se han conseguido expandir TIL en un 76% de las muestras tumorales de mama procesadas (22 de 29).

Además, se han llevado a cabo tres expansiones celulares completas en un biorreactor (*Xuri Cell Expansion System*) bajo condiciones GMP, consiguiendo un producto final $> 1 \times 10^9$ TIL (mediana 15×10^9) con más de un 90% de CD3+.

Conclusiones: Podemos concluir que nuestro protocolo de expansión de TIL es adecuado. Dichos resultados podrán ser trasladados a la clínica en el primer estudio realizado en un entorno académico que investiga la potencial eficacia de una TCA con TIL preseleccionados en pacientes con cáncer de mama metastásico. Estos hallazgos permitirán seguir investigando TCA en cáncer de mama, que podrían aplicarse en el futuro a otros tipos de tumores.

CP25. Beneficio pronóstico a fármacos anti-PD1 en cáncer avanzado según exceso de peso y aparición de eventos adversos inmunomediados

Rogado, Jacobo¹; Romero-Laorden, Nuria²; Sánchez-Torres, José Miguel²; Pacheco-Barcia, Vilma²; Lorenzo, Alicia³; Ballesteros, Anabel²; Costas, Pablo²; Donnay, Olga²; Toquero, Patricia²; Arranz, Reyes²; Serra, José María²; Alfranca, Arantzazu²; Aspa, Javier²; Mondéjar, Rebeca²; Colomer, Ramón²

¹Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid. ²Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. ³Hospital General de Segovia. Segovia

Introducción: La inmunoterapia ha demostrado beneficio en múltiples tumores. Sin embargo, no todos los pacientes se benefician de ella. Consideramos prioritario la búsqueda de biomarcadores clínicos y analíticos que nos definan qué pacientes se benefician más de estos tratamientos.

En nuestro trabajo, estudiamos si el exceso de peso (IMC = 25 kg/m²) influye en el beneficio del tratamiento con anticuerpos anti-PD-1 (nivolumab y pembrolizumab) en pacientes diagnosticados de cáncer avanzado y su relación con el desarrollo de eventos adversos relacionados inmunorelacionados (irAE).

Material y métodos: Todos los pacientes tratados con anticuerpos anti-PD1 con diagnóstico de cáncer avanzado fueron incluidos en el HU La Princesa hasta la fecha de corte. Se realizó el cálculo del índice de masa corporal (IMC). La eficacia del tratamiento anti-PD1 se evaluó mediante tasa de respuesta objetiva (ORR, criterios iRECIST) y supervivencia libre de progresión (SLP). Los IrAE se identificaron clínicamente y se clasificaron según CTCAE 4.0. Evaluamos la asociación entre el exceso de peso e irAEs (solo y en conjunto) y ORR y SLP.

Resultados: 132 pacientes fueron incluidos. Los diagnósticos fueron cáncer de pulmón (n = 93), melanoma (n = 12), carcinoma de cabeza y cuello (n = 9),

carcinoma renal (n = 6), carcinoma urotelial (n = 4), linfoma de Hodgkin (n = 3), carcinoma gástrico (n = 2), adenocarcinoma de vesícula biliar, carcinoma de células de Merkel y carcinoma hepatocelular (n = 1 cada uno). Mediana de IMC: 24,9 kg/m², presentando 64 pacientes (48,4%) exceso de peso (IMC = 25 kg/m²). Cincuenta pacientes (38,0%) lograron ORR; mediana de SLP: 6 meses. Observamos ORR en 33/64 pacientes (51,6%) con exceso de peso frente a 16/64 (25,0%) con IMC normal (OR 3,45, p = 0,0009). Se detectaron diferencias en SLP entre pacientes con IMC = 25 y aquellos con IMC normal (7,25 meses frente a 4 meses, HR 1,72, p = 0,01). Los IrAE se presentaron en 44 pacientes (33,3%), con una mediana de tiempo a la aparición de 6 semanas. De estos pacientes, 24 (54,5%) tenían un IMC = 25, obteniendo en 21 de ellos ORR (87,5%), en contraste con solo 3/48 casos (6,2%) con IMC normal (OR 161,0, p < ,00001). La SLP en pacientes con exceso de peso y desarrollo de irAE fue de 14 frente a 3 meses en aquellos con peso normal y sin irAEs (HR 5,89, p < ,0001).

Conclusión: Los pacientes con cáncer avanzado y exceso de peso en tratamiento con anticuerpos anti-PD1 mostraron mayor beneficio en términos de SLP y ORR. Esta asociación fue especialmente relevante cuando también se consideró el desarrollo de irAE.

CP26. Meningitis criptocócica en paciente en tratamiento con atezolizumab: no todas las complicaciones raras son autoinmunes

López Castro, Rafael¹; Benito Justel, Ana²; Sánchez-Escribano Morcuende, Ricardo¹; Galán Santos, Laura¹; Téllez Lara, Nieves¹; Álvarez Álvarez, Pedro Luis¹; Cuadrado Albite, Eugenio¹

¹Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid. ²Emergencias Sanitarias. Gerencia Regional de Salud de Castilla y León. Valladolid

Introducción: El tratamiento con inhibidores de *checkpoint* ha supuesto una revolución en el manejo del cáncer, ofreciendo unas expectativas de supervivencia nunca vistas antes en muchas de estas patologías. El diferente perfil de toxicidades ha supuesto también un cambio sustancial en su manejo respecto a la quimioterapia, debido a la pléyade de variados, pero poco frecuentes efectos adversos. No obstante, los pacientes oncológicos siguen siendo susceptibles de complicaciones infecciosas por lo que siempre hay que hacer un manejo clínico integral y multidisciplinar para el mejor manejo de cualquier complicación posible.

Aquí presentamos el caso de un paciente que sufrió una meningitis criptocócica durante el curso de tratamiento con atezolizumab por un adenocarcinoma de pulmón.

Caso clínico: Varón de 64 años de edad con antecedentes de tabaquismo (IPA 45) que fue diagnosticado en diciembre de 2017 de un adenocarcinoma de pulmón tras estudio por disnea progresiva. Estadio al diagnóstico cT4N0M1a (masa en LSI con invasión mediastínica, engrosamiento pleural izquierdo y derrame pleural positivo). Biología molecular: EGFR positivo Ins20, ALK negativo, PD-L1 ND por falta de material. Recibió tratamiento QT con esquema cisplatino/pemetrexed, con EE y mantenimiento con pemetrexed, con mala tolerancia a quimioterapia y mantenimiento de respuesta previa. Portador de drenaje pleural externo (Pleur-X) desde el diagnóstico.

En enero de 2019 experimenta progresión tumoral y se ofrece atezolizumab en 2.ª línea.

En 12 de abril de 2019 (tras 3 ciclos de tratamiento) acude a urgencias por cefalea progresiva de 5 días, frontotemporal, que empeora en decúbito y con maniobras de Valsalva, no cede con reposo nocturno y se acompaña más recientemente de vómitos, bradipsiquia, visión borrosa en ojo derecho e hipoestesia en III rama del V izquierdo.

El paciente permanecía afebril y sin rigidez de nuca.

La sospecha clínica inicial fue de hipertensión endocraneal por carcinomatosis leptomenígea (progresión tumoral).

Analíticamente destacaba moderada leucocitos (11110) con neutrofilia (82%).

Se realizó TAC craneal, sin alteraciones significativas. Se solicitó punción lumbar y RMN. El LCR extraído era transparente, con elevación de proteínas y leucocitos (fórmula normal) y lactato. La RMN no mostraba LOES ni realces meninges.

Fondo de ojo: sin alteraciones significativas salvo membrana epirretiniana y leve retracción foveal en OI.

Se recibió cultivo de LCR, POSITIVO para *Cryptococcus neoformans*.

Se inició tratamiento específico con Anfotericina B liposomal 250 mg/d + flucitosina 6 g/d, comenzando el paciente a las 48h recuperación clínica hasta situación basal, completamente asintomático. Se pudo realizar alta hospitalaria al 7.º día y completar 14 días de tratamiento a través de hospitalización a domicilio. Completó tratamiento de consolidación durante 8 semanas con fluconazol 800 mg/d.

El paciente se recuperó sin secuelas y pudo continuar tratamiento inmunoterápico.

Discusión: La criptococosis es una infección habitualmente asociada a diferentes formas de inmunodepresión como el VIH, empleo de glucocorticoides, trasplante de órganos, neoplasias hematológicas o sarcoidosis.

Nuestra revisión de la literatura nos lleva a pensar que esta es la primera vez que se describe una criptococosis relacionada con el empleo de inhibidores de *checkpoint* para el tratamiento del cáncer.

CP27. Terapias emergentes induciendo patologías inmunológicas tradicionales: *miastenia gravis* secundaria a tratamiento por pembrolizumab

Rita, Claudia; Iturrieta Zuazo, Ignacio; Carrasco Sayalero, Ángela

Servicio de Inmunología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción y objetivos: Los *immune-checkpoint inhibitors* (ICI) buscan controlar la progresión neoplásica potenciando la respuesta inmunológica del paciente, sin embargo, con este mecanismo se pone en riesgo la tolerancia inmunitaria pudiendo desarrollar eventos adversos mediados por linfocitos autorreactivos. La incidencia de eventos adversos neurológicos por ICI se ha visto incrementada en los últimos años. La *miastenia gravis* (MG), es una patología neuromuscular inmunomediada que si bien puede cursar de forma leve se han descrito formas severas que ponen en peligro la vida del paciente. El objetivo de este estudio es analizar los datos clínicos e inmunológicos de los pacientes diagnosticados de MG inducida por ICI.

Métodos: Estudio observacional retrospectivo donde se analizaron los casos nuevos de MG diagnosticados entre 2016 y 2019 en pacientes que han recibido tratamiento con ICI.

Resultados: Se identificaron tres pacientes con diagnóstico de MG, todas de sexo femenino, con una edad media de 73 años. Dos de las pacientes han sido diagnosticadas de carcinoma ductal infiltrante de mama (una de ellas bilateral) y la otra paciente presentaba carcinoma de células de Merkel; ningún caso tenía historia previa de MG ni timoma. La inmunoterapia recibida ha sido en todos los casos pembrolizumab a dosis de 200 mg cada 3 semanas. El tipo de afectación de MG en todas ellas ha sido generalizado según la clasificación de Osserman con perfil inmunológico positivo (Tabla I), en ningún caso se identificó aumento de CK ni positividad de anticuerpos de miositis. El tiempo medio entre el inicio del ICI y la aparición de los síntomas ha sido de 13 semanas y el tiempo medio hasta establecer el diagnóstico de MG ha sido de 4 semanas desde el inicio de los síntomas. En todos los casos se ha suspendido la inmunoterapia y han requerido tratamiento adicional con corticoides e inhibidor de acetilcolinesterasa. El tiempo medio de seguimiento ha sido de 12 meses evidenciando resolución completa en 2 pacientes quienes han negativizado los anticuerpos antiacetilcolina (Fig. 1) manteniéndose

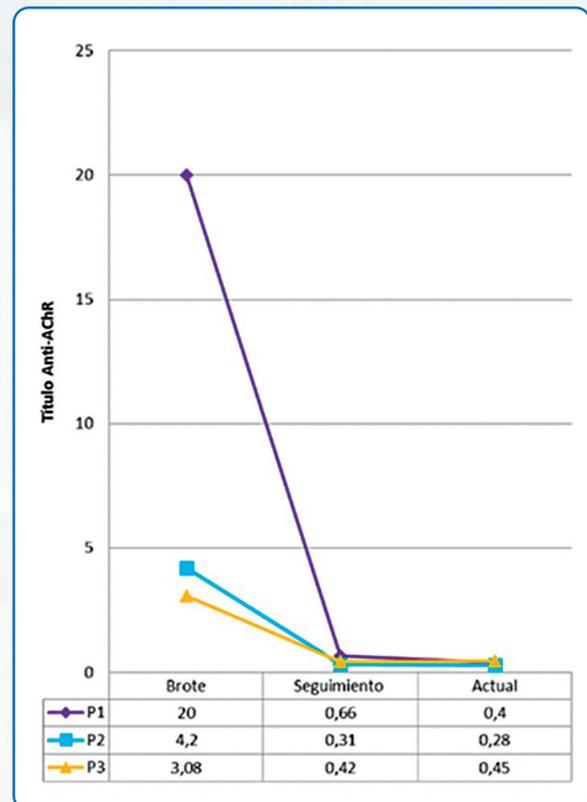


Figura 1. Evolución de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) en pacientes con MG inducida por ICI.

asintomáticas y un caso de mejoría con requerimiento de medicación para controlar la ptosis.

Además de los casos descritos se identificaron 2 casos adicionales: uno de ellos se encontraba en un ensayo clínico por lo que no se accedieron a sus datos clínicos y un segundo paciente presentó una evolución muy severa y falleció a pocas horas del inicio de la sintomatología por lo que no fue posible establecer un diagnóstico ni tratamiento; aunque los datos de analíticos podrían sugerir un diagnóstico de miositis-miocarditis-MG (elevación de troponina, CK y positividad para Ac. antiacetilcolina) similar a otros descritos en la literatura.

Conclusiones: La aparición de debilidad muscular *de novo* en pacientes tratados con ICI po-

dría hacer sospechar la presencia de MG inducida por inmunoterapia. Esto genera la necesidad de crear equipos de trabajo multidisciplinar que

permitan una identificación precoz de factores de riesgo, así como una vigilancia estrecha de estos pacientes.

Tabla I.

Características clínicas, analíticas y evolución de los pacientes diagnosticados de MG inducido por ICI

	Total (n = 3)
Presentación clínica	
Ptosis	33 %
Debilidad MMII	100 %
Debilidad MMSS	67 %
Clasificación de Osserman de la <i>Miastenia gravis</i>	
Grado IIA	33 %
Grado IIIA	67 %
Ciclos completados	
2 ciclos	33 %
3 ciclos	33 %
9 ciclos	33 %
Autoanticuerpos en el momento del brote	
Anticuerpos antiacetilcolina	100 %
Anticuerpos anti-Musk	0 %
Anticuerpos antimúsculo estriado	0 %
Evolución	
Mejoría con persistencia de síntomas	33 %
Resolución completa	67 %

CP28. Disfunción tiroidea autoinmune inducida por tratamiento con inhibidores de los *checkpoint* inmunológicos

Iturrieta Zuazo, Ignacio; Rita, Claudia Geraldine; Carrasco Sayalero, Ángela

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Introducción y objetivo: Los tratamientos con inhibidores de los *checkpoint* inmunológicos (ICI) representan una importante estrategia terapéutica en la lucha contra el cáncer. Su particular actividad sobre procesos de inmunorregulación hace que un alto porcentaje de pacientes que reciben este tratamiento, presenten efectos adversos inmuno-mediados (EAI) sobre multitud de órganos, debido a la alteración de mecanismos de tolerancia inmunológica periférica. Se ha descrito que la alteración inducida sobre glándulas endocrinas es uno de los fenómenos más frecuentemente observados, en especial sobre la función tiroidea, donde se conoce la implicación de factores genéticos y ambientales

en el desarrollo de la enfermedad tiroidea autoinmune. Las manifestaciones clínicas no son en general severas, pero requieren una vigilancia estrecha y un manejo temprano para evitar mayores comorbilidades. El objetivo de este trabajo ha sido estudiar la evolución clínica y las secuelas de los EAI tiroideos descritos en pacientes tratados con ICI.

Métodos: Estudio observacional descriptivo retrospectivo. Se incluyeron pacientes con cáncer con tratamiento ICI que presentaron EAI tiroideos que no tuvieran historia previa de disfunción tiroidea.

Resultados: Se estudiaron los datos clínicos de 12 pacientes antes y después de recibir el trata-

miento ICPI. El 20 % recibió atezolizumab en monoterapia, el 50% nivolumab y el 30% pembrolizumab. Dos pacientes recibieron una combinación ICI. El 58 % estaban diagnosticados de cáncer de pulmón, el 25% melanoma y el 17 % cáncer de mama. El tiempo medio de aparición de los EAI tiroideos fue de 3,33 meses. El valor medio de TSH fue 1,63 uIU/mL. El 75% desarrolló tiroiditis. Todos los pacientes menos uno requirieron el uso de Levotiroxina. El 50% presentaba anticuerpos antitiroperoxidasa y antitiroglobulina. En el 100 % de los casos de tiroiditis se detectaron autoanticuerpos al diag-

nóstico, con una TSH de 20,82 uIU/mL. El 83% normalizó los valores de TSH tras recibir tratamiento. Solo un paciente requirió suspender el tratamiento.

Conclusiones: La aparición de EAI tiroideos es muy frecuente en pacientes con cáncer que reciben tratamiento con ICI. El correcto diagnóstico diferencial y la monitorización de la función tiroidea, así como la detección de autoanticuerpos, se hacen imprescindibles en estos tratamientos. Es fundamental que se mantenga una colaboración estrecha entre los diferentes especialistas que manejen a estos pacientes.

CP29. Nefritis inmunomediada en paciente con cordoma clásico intravertebral. La cara b de la inmunoterapia

Sotelo Peña, Verónica; Cardeña, Ana; Sánchez, María Virginia; González, Andrea María; Esteban, Mónica; Olier, Clara; Hurtado, Alicia; Hernando, Susana; Moreno, Diana; Cámara, Juan Carlos; Mielgo, Xabier

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

Mujer de 69 años diagnosticada en mayo de 2016, tras dolor lumbosacro de 4 meses de evolución, de cordoma clásico intravertebral en L1. Realizada vertebrectomía con extirpación de la lesión: pT1 (R1 por afectación de margen) Nx.

En diciembre de 2017, ante clínica neurológica, se objetiva en RM progresión tumoral en D11-D12 con ocupación del canal medular. Inicia corticoterapia a dosis altas y radioterapia urgente, pero persiste deterioro clínico (ECOG 3), priorizando rehabilitación y seguimiento. En abril de 2018 presenta nueva progresión local e inicia Imatinib 600 mg / 12 h que debe suspenderse finalmente en Julio-18 por toxicidad gastrointestinal grado II y astenia grado III con enfermedad estable.

Se incluye en ensayo clínico GETHI-021 con nivolumab 3 mg / kg / 2 sem + ipilimumab 1 mg / kg / 6 sem en septiembre de 2018, completando 4 ciclos en marzo de 2019, con respuesta parcial menor-enfermedad estable. Entonces presenta deterioro de función renal con creatinina 2,58 mg/dl, deteniéndose el tratamiento. Ante la sospecha de toxicidad inmunomediada se realiza biopsia renal que confirma nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) grado 2. Inicia tratamiento con prednisona 60 mg / 24 h (0,8 mg/kg) en pauta descendente manteniéndose la respuesta.

En mayo de 2019, con función renal recuperada, reinicia 5.º ciclo. Ingresa por deterioro clínico e insuficiencia renal aguda con creatinina 3,51 mg/dl. Valorada por nefrología, ante nefritis tubulointersticial grado 3, inicia tratamiento corticoideo con mejoría progresiva de la función renal. En junio de 2019, finalmente se suspende el tratamiento dada la toxicidad grado 3 alcanzada, con enfermedad estable, decidiéndose seguimiento.

A pesar de continuar con debilidad clínica, en última revisión en enero de 2020 mantiene función renal recuperada y la respuesta obtenida en TC y RM.

Actualmente las terapias inmunomoduladoras han supuesto un gran avance en la oncología. Hay tumores en los que el beneficio está claramente establecido, pero también hay algunos tipos tumorales menos frecuentes en los que se han descrito experiencias muy positivas como el de nuestra paciente, tal y como han mostrado los datos preliminares del estudio GETHI-021. Sin embargo, también ha supuesto la aparición de un perfil nuevo de toxicidad inmunomediada, siendo mayor con la combinación de diferentes *checkpoint inhibitors*, y que, en algunos casos, obliga a interrumpir o suspender el tratamiento. A pesar de ello, hay pacientes que siguen manteniendo el beneficio de control tumoral a largo plazo.

CP30. Comprendiendo la hipofisitis inducida por inmunoterapia: incidencia y caracterización en una muestra multicéntrica

González Rodríguez, Elisa¹; Mujica Estébanez, Maitane²; Cárdenas Barrera, Xochitl¹; Aya Moreno, Francisco³; Ruiz Ares, Gustavo⁴; Rodríguez García, José Andrés¹; Benítez López, Gretel¹; Rodríguez Abreu, Delvys¹; Arance Fernández, Ana³

¹Complejo Hospitalario Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ²Hospital Universitario de Galdakao. Galdakao, Vizcaya. ³Hospital Clínic. Barcelona. ⁴Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid

Introducción y objetivos: Los inhibidores de *checkpoints* inmunológicos (ICI) presentan una toxicidad de clase consistente en fenómenos autoinmunes secundarios a la pérdida de tolerancia inmunológica. Las toxicidades que afectan al sistema endocrino son habituales siendo la hipofisitis inducida por inhibidores (HII) la más compleja de diagnosticar y la más infrecuente. El objetivo de este estudio es describir la incidencia y características de la HII en nuestro medio, así como su relación con la respuesta al tratamiento.

Pacientes y métodos: Se revisaron retrospectivamente los pacientes que habían sido tratados con ICI en el Hospital Clínic (Barcelona) y el Hospital Insular de Gran Canaria (Gran Canaria). Se identificaron aquellos que habían presentado una HII como toxicidad y se recogieron datos descriptivos de la misma, de otras toxicidades y la respuesta al tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 400 pacientes entre los cuales se identificaron 26 casos (5,9%) de HII, asociándose a la combinación de anti CTLA4 y anti PD1 más que a la monoterapia ($p < 0,05$). Más del 90% de los pacientes estaban sintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo la astenia (63%) y la cefalea (37%) los síntomas más frecuentes.

La mayoría de los casos alcanzaron grado 2, si bien el 15% se presentó con síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda (grado 3-4). El déficit del eje corticotropo estaba presente en prácticamente todos los casos (95%) y el tirotrópico en más de la mitad. La resonancia magnética fue normal en la mitad de los pacientes. Tras una mediana de seguimiento de 10 meses solo un paciente recuperó la función del eje corticotropo, mientras que aproximadamente la mitad recuperaron los ejes tirotrópico y gonadotropo, relacionándose el uso de corticoides a altas dosis con la recuperación ($p < 0,05$). Solo un paciente tuvo que suspender el tratamiento por esta causa. El desarrollo de HII se asoció con respuestas parciales y completas ($p < 0,05$) así como con la supervivencia global (32 frente a 15 meses, $p < 0,05$).

Conclusiones: La HII es una toxicidad poco frecuente, más asociada a la combinación de agentes que a la monoterapia. Suele ser de poca gravedad, si bien alcanzan grado 3-4 en una proporción importante de pacientes. El diagnóstico se alcanza por la clínica y parámetros bioquímicos, mientras que el estudio radiológico es complementario. La afectación del eje corticotropo es universal y su recuperación anecdótica. El desarrollo de HII se relaciona con la respuesta y la supervivencia global.

CP31. Demoras en el inicio de la inmunoterapia como factor relacionado con la eficacia de los inhibidores de los *checkpoints* inmunológicos

Pérez-Ruiz, Elisabeth^{1,2,*}; Jiménez, Jerónimo³; Berciano, Miguel⁴; Valdivia, Javier⁵; Estalella, Sara⁶; Toscano, Fátima⁷; Rodríguez, María⁸; Villatoro, Rosa¹; Redondo, Maximino²; Rueda, Antonio⁴

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga. ²Unidad de Investigación. REDISSEC. Marbella, Málaga. ³Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío. Sevilla. ⁴Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional de Málaga. Málaga. ⁵Servicio de Oncología Médica. Hospital Virgen de las Nieves. Granada. ⁶Servicio de Oncología Médica. Hospital Puerta del Mar. Cádiz. ⁷Servicio de Oncología Médica. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. ⁸Servicio de Oncología Médica. Hospital de Valme. Sevilla. *Proyecto coordinado por el Grupo de Inmunoterapia de la Sociedad Andaluza de Oncología Médica (SAOM)

Introducción: La respuesta a los inhibidores de los *checkpoints* (ICI) en diferentes tumores comienza a objetivarse a las 8 semanas por lo que la presencia

de un tumor "agresivo" nos lleva a elegir otro camino terapéutico. Esta "agresividad clínica" no está definida; tampoco si la demora entre el diagnóstico de enfer-

medad diseminada y el inicio de tratamiento definen esta agresividad.

Objetivo: Analizar la relación existente entre la demora en el inicio de ICI y la supervivencia de pacientes con neoplasias diseminadas.

Material y métodos: Análisis retrospectivo multicéntrico de pacientes tratados con ICI en Andalucía. Se recogieron variables clínico-patológicas y se estudió la demora, definida como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de enfermedad diseminada y el inicio de ICI, y la supervivencia específica (SE) estimada mediante método de Kaplan-Meier, y se evaluó la asociación con diferentes variables independientes mediante regresión de Cox.

Resultados: Se incluyeron 247 pacientes con un total de 131 eventos (53%). Las características principales están recogidas en la tabla I. En el análisis univariado realizado, la demora superior a 12 meses se relacionó con mejor SE ($p = 0,055$ con *hazard ratio* (HR) 0,695, IC 95%: 0,43-1,01) mientras que el empleo de ICI en 2.ª o posteriores líneas, a peor SE ($p = 0,005$; HR: 1,85, IC 95%: 1,21-2,83). En el análisis multivariado, la demora mayor a 12 meses ajustada a líneas de tratamiento también se relacionó con mejor SE ($p = 0,004$; HR: 0,53, IC 95%: 0,34-0,82).

Conclusiones: Si bien la naturaleza retrospectiva limita las conclusiones, nuestro estudio pone de manifiesto que las demoras mayores a 12 meses podrían definir a un grupo de pacientes con una enfermedad de menor "agresividad" y con mayores opciones de respuesta a los ICI.

Sin financiación. Estudio grupo de trabajo de SAOM.

Bibliografía

1. Redondo M, et al; 2009.
2. Zarcos I, et al; 2018.

Tabla I.

Características de los pacientes (n = 253)

Edad	Mediana = 62 (R 22-86)
Sexo	
Varón	74 %
Mujer	26 %
Tipo de tumor	
Melanoma	42 %
CPNCP	43 %
Otros (renal, H&N y linfomas)	15 %
Inmunoterapia	
Ipilimumab	17 %
Nivolumab	72 %
Pembrolizumab	11 %
Línea de tratamiento de la IT	
1.ª línea	34 %
2.ª línea	46 %
3.ª línea	14 %
4.ª o posterior línea	6 %
ECOG al inicio de IT	
ECOG 0	36 %
ECOG 1	51 %
ECOG 2	11 %
ECOG 3	1 %
Desconocido	1 %
Respuesta a la IT	
Respuesta completa	7 %
Respuesta parcial	18 %
Estabilización	16 %
Progresión	53 %
No evaluado/desconocida	6 %
Máxima toxicidad a IT	
Ninguna	60 %
Grado I-II	27,5 %
Grado III-IV	7,5 %
Desconocida	5 %
Estado último seguimiento	
Vivo con enfermedad	41 %
Vivo sin enfermedad	5 %
Muerto con enfermedad	52 %
Muerto sin enfermedad	1 %
Perdido	1 %

CP32. El empleo del *big data* para investigación *real word evidence* en inmunorradioterapia

Martín García, Elisa¹; Farga Albiol, Dolores¹; Conde Moreno, Antonio José¹; Celada Álvarez, Francisco José¹; Pons Llanas, Olga¹; Pérez Calatayud, María José¹; Rodríguez Plá, María¹; Prato Carreño, Oriana Andreína¹; Pérez Calatayud, José²; Tormo Micó, Alejandro¹

Servicios de ¹Oncología Radioterápica y ²Física Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Introducción y objetivo: La información escrita en los historiales médicos electrónicos (HME) en la práctica clínica diaria genera una gran cantidad de información valiosa (*big data*) que se explota

mínimamente. Recoger esta información de forma manual para realizar bases de datos de forma clásica consume mucho tiempo y dificulta la posibilidad de extraer conclusiones definitivas. En este

trabajo, recogemos información relacionada con las palabras cáncer de pulmón y radioinmunoterapia utilizando una nueva herramienta de análisis llamada Savana, creada para exprimir la información de los HME.

Objetivo: Nuestro objetivo es explotar el potencial y la utilidad del *software* Savana con el propósito de generar nuevas hipótesis sobre radioinmunoterapia y llevar a cabo en el futuro estudios basados en evidencia real (*real world evidence* [RWE]).

Material y métodos: Utilizando un periodo comprendido entre 2012-2018, se realizaron múltiples búsquedas hasta un total de 11 047 pacientes tratados en nuestro Servicio de Oncología Radioterápica (60 402 HME entre otros 5 082 430). Los términos utilizados fueron “cáncer de pulmón + nivolumab o pembrolizumab + radioterapia”. Savana generó un número de pacientes anónimos a partir de los cuales tuvimos que contactar con nuestro servicio informático, descodificar cada

número y acceder al historial médico electrónico para confirmar que la información generada era verdadera.

Resultados: Savana encontró 57 pacientes con cáncer de pulmón tratados con nivolumab + radioterapia (72 % clasificados como radioterapia sin especificar, 12 % radioterapia paliativa, 9 % *stereotactic body radiotherapy* (SBRT) y 4 % radioterapia externa) y 25 pacientes tratados con pembrolizumab + radioterapia (60 % radioterapia sin especificar, 20 % radioterapia paliativa, 12 % SBRT and 4 % radioterapia externa), con información epidemiológica (edad media, sexo...).

Conclusiones: El *software* Savana nos permitió recoger información sobre pacientes tratados con inmunoradioterapia en nuestro centro, así como información epidemiológica de una manera más eficiente que puede ser utilizada para llevar a cabo estudios *real world evidence* (RWE), trascendentales en Oncología Radioterápica.

Patrocinado por:

