

## INMUNOTERAPIA EN CANCER. LO QUE DEBE SABER EL REUMATOLOGO

Sergio Rivero. Oncología Clínica. Instituto Alexander Fleming

Marcelo Zylberman. Medicina Interna. Instituto Alexander Fleming

Oswaldo Messina. Sección Reumatología. Hospital "Dr. Cosme Argerich" GCBA

El fundamento de la inmunoterapia en oncología es potenciar el sistema inmunológico del paciente para generar actividad antitumoral. La célula tumoral tiene la capacidad de evadir la respuesta inmune a través de distintos mecanismos y, de esta manera, lograr proliferación y supervivencia indiscriminada. A diferencia de tratamientos previos, como la quimioterapia o las terapias dirigidas que actúan destruyendo la célula tumoral, la inmunoterapia estimula el sistema inmunitario para que éste reconozca y actúe sobre el tumor.

Si bien la inmunoterapia es un tratamiento novedoso frente al cáncer, fue pensado hace más de 100 años por William B. Coley (1862-1936), quien observó pacientes con cáncer que presentaban regresión tumoral en presencia de una infección local. Para demostrar sus observaciones, inoculó lisados bacterianos en pacientes con sarcoma de partes blandas, alcanzando tasas de respuesta del 10%. Sus estudios no continuaron debido a los efectos adversos y el escaso beneficio obtenido.

Hoy, el conocimiento lleva a una inmunoterapia más específica, que permite que el sistema inmune reconozca la célula anormal y no las sanas, limitando la toxicidad. Otra ventaja es la memoria inmunológica que permite mantener la respuesta antitumoral en el tiempo, que en la práctica ha llevado a prolongadas sobrevidas incluso con tratamientos cortos.

Con el resurgir de la inmunoterapia y los primeros resultados favorables en pacientes con melanoma en 2010, las indicaciones de inmunoterapia no han dejado de incrementarse. Actualmente, la investigación clínica se centra en identificar nuevas patologías candidatas a estos tipos de tratamiento y en combinar distintos fármacos inmunológicos para mejorar los resultados de la monoterapia.

A partir de una publicación en 2013 en *Nature*<sup>(1)</sup>, se comienza a hablar del *Mutanoma*. Este concepto explicaría que aquellos tumores con mayor carga mutacional presentarán mayor carga antigénica y por ende, tendrán mejores resultados con inmunoterapia.

Sin embargo, han surgido inconvenientes como: 1) el tiempo necesario para obtener respuesta tumoral (a veces más prolongado respecto de quimioterapia o terapias blanco dirigidas); 2) la necesidad de obtener biomarcadores que permitan definir qué tumores se beneficiarán, 3) el alto costo de éstos fármacos y la carga económica para la salud pública, 4) la necesidad de redefinir la evaluación de la respuesta por imágenes, ya que se ha visto que muchos pacientes presentan pseudoprogresión tumoral producto del aumento del número de células inmunes y de la inflamación propia de la respuesta inmunológica. Finalmente a pesar de ser tratamientos muy seguros, el sistema inmunológico también puede atacar células sanas y dar un tipo de toxicidad autoinmune.

### Tipos de inmunoterapia

- **Anticuerpos monoclonales:** diseñados para unirse a blancos específicos, se identificaron distintos targets terapéuticos llamados *checkpoint*<sup>(2)</sup>:
  - 1) *cytotoxicT- lymphocyte associated protein 4*: CTLA4;
  - 2) *programmed cell death protein1*: PD1; y
  - 3) *programmed cell death ligand 1*: PDL1.

Surgen de ésta manera anticuerpos *antiCTLA4*, *antiPDI* y *antiPDL1*. El objetivo es potenciar la inmunovigilancia frente a las células tumorales.

*Ipilimumab* fue el primer inhibidor *antiCTLA4* desarrollado. Durante la presentación antigénica, el receptor del linfocito T (TCR) se une al receptor del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la célula dendrítica. Ésta unión requiere de co-activadores para el desarrollo de la respuesta inmune, por lo que CD28 (linfocito T) se une a B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) en la célula presentadora de antígenos. La inhibición de ésta respuesta inmune es

mediada por CTLA4 en el linfocito mediante la unión a B7. De ésta manera, a partir de la inhibición de CTLA4 se podría suprimir su función inhibitoria de los linfocitos T favoreciendo la activación inmunológica contra la célula tumoral.

*Programmed cell death 1* (PD-1) es otro regulador negativo de la actividad de los linfocitos T que se une a sus ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados en las células tumorales o en el microambiente tumoral. Cuando se produce la interacción receptor-ligando, PD-1 produce una inhibición de la activación de los linfocitos T. Surgen de ésta manera anticuerpos anti PD1 (*nivolumab*, *pembrolizumab*), y anti PDL1 (*atezolizumab*, *avelumab*, *durvalumab*). Tabla 1.

- **Citocinas:** proteínas con capacidad para favorecer o inhibir la respuesta inmune. Fueron los primeros fármacos desarrollados como plan terapéutico contra el cáncer. Su indicación se ve limitada debido a la elevada toxicidad. Ejemplos: *interferon alfa*, *interferon gamma*, *interleuquina-2*.
- **Vacunas**, mediante el desarrollo de antígenos que permitan potenciar la respuesta inmunitaria a la célula cancerosa.
- **Bacilo de Calmette-Guérin (BCG)**, para tratar cáncer de vejiga no invasor de capa muscular. Mediante la inoculación de *M.bovis* intravesical, el BCG causa una reacción inmunitaria contra las células cancerosas.
- **T-VEC (talimogene)**, es una inmunoterapia oncolítica utilizada en melanoma, en pacientes con recaída local no resecable. Consiste en la inoculación intralesional de herpes virus simplex tipo 1 modificado genéticamente favoreciendo la respuesta inmune antitumoral.

## Tumores dónde tiene lugar la inmunoterapia

### Melanoma

En pacientes con **enfermedad localizada o locorregional** (compromiso ganglionar regional) con alto riesgo de recaída post tratamiento quirúrgico, está aprobado el *interferon* adyuvante (altas dosis por 1 año), para prolongar la supervivencia libre de enfermedad, a expensas de altos grados de toxicidad<sup>(3)</sup> Asimismo, *ipilimumab* ha sido aprobado por FDA en adyuvancia en pacientes con compromiso ganglionar macroscópico. La aprobación es con dosis altas y por 3 años.<sup>(4)</sup>

En **enfermedad metastásica**, *ipilimumab* fue el primer fármaco aprobado en 2011. Actualmente, tanto *nivolumab* (Checkmate 066 y 067 trial) como *pembrolizumab* (Keynote 006 trial) han sido aprobados como primera línea de tratamiento<sup>(5,6)</sup>, independientemente de la expresión PDL1. En 2016, la FDA aprobó la combinación antiPD1 (*nivolumab*) y antiCTLA4 (*ipilimumab*) a partir del trial Checkmate 069. La combinación se asoció a mayor toxicidad grado 3 y 4 (55%), principalmente diarrea (17%), rash (5%), fatiga (5%), elevación de transaminasas (11%), elevación lipasa/pancreatitis (9%), hipofisitis (2%), neumonitis (1-2%) y 1% de nefritis.<sup>(7)</sup>

### Cáncer Renal

Históricamente, se reconocía que la resección del tumor renal primario en pacientes con enfermedad metastásica podía lograr remisión espontánea de la enfermedad (particularmente pulmonar) a distancia<sup>(8)</sup>. Éste fenómeno se explicaría por disminución de las citocinas que favorecen el escape inmune de la célula tumoral.

La interleuquina 2 (IL-2) fue la primera inmunoterapia aprobada en carcinoma renal metastásico, a partir de respuestas duraderas en un pequeño grupo de pacientes<sup>(9)</sup>. La elevada toxicidad del esquema (incluso con muertes asociadas al tratamiento) llevó a que solo se considere éste tratamiento en pacientes jóvenes con buen performance status<sup>(10)</sup>.

En 2015, el estudio fase III CheckMate 025 demostró beneficio en supervivencia global con *Nivolumab* en pacientes con **enfermedad metastásica** previamente tratados con antiangiogénicos<sup>(11)</sup>. *Nivolumab* fue bien tolerado con escasa toxicidad grado 3 y 4 (19%). La más frecuente fue fatiga (sólo 2% de grado 3/4). Otras toxicidades fueron: diarrea 12% (grado 3/4: 1%), neumonitis 4% (grado 3/4: 1%), hiperglucemia 2% (grado 3/4: 1%). Por lo tanto, en el año 2015, se aprobó *Nivolumab* en 2<sup>da</sup> línea de tratamiento carcinoma renal metastásico independiente de la expresión de PD-L1.

### Cáncer de vejiga

El rol de la inmunoterapia en tumores vesicales tiene lugar en pacientes con enfermedad metastásica que previamente han utilizado quimioterapia basada en platinos.

Las drogas utilizadas son anti PDL1 (*atezolizumab*, *avelumab*, *durvalumab*) y anti PD1 (*pembrolizumab*, *nivolumab*). Asimismo podrían ser utilizados estos fármacos en pacientes con enfermedad extendida que no sean aptos para realizar quimioterapia.

Con *atezolizumab* la principal toxicidad fue fatiga, diarrea y prurito (30%, 12% y 11% respectivamente) y no se evidenció nefrotoxicidad. La expresión de PDL1 no se asoció con mayor efectividad. La aprobación de ésta droga por FDA fue en abril de 2017 como terapia de primera línea en pacientes que no son candidatos para realizar quimioterapia en base a platinos<sup>(12)</sup>

En segunda línea (pacientes progresados a platinos), *pembrolizumab*<sup>(13)</sup> ha demostrado beneficio independientemente de la expresión de PDL1. Por su parte, *nivolumab* también ha sido aprobado por FDA en febrero de 2017 para pacientes previamente tratados con platinos<sup>(14)</sup>

### **Cáncer de Pulmón**

Actualmente no existen estudios y aprobaciones de inmunoterapia en contexto de enfermedad localizada o locorregional en tumores pulmonares.

En **cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico**, *pembrolizumab* ha sido aprobado en aquellos pacientes vírgenes de tratamiento<sup>(15)</sup> que presenten valoración de PDL1 y que la misma sea mayor a 50%. En segunda línea de tratamiento, es decir pacientes con enfermedad extendida progresados a quimioterapia basada en platinos las drogas aprobadas son *pembrolizumab* con PDL1 mayor a 1% (Keynote 010 trial), *nivolumab* independientemente del valor de PDL1 (Checkmate 057 trial) y *atezolizumab* (OAK trial).<sup>(16)</sup>

### **Cáncer de Cabeza y Cuello.**

En pacientes con carcinoma escamoso **de cabeza y cuello con enfermedad metastásica** o localmente avanzados progresados a platinos, se ha aprobado *pembrolizumab* independientemente de la expresión de PDL1 (Keynote 055 trial).<sup>(17)</sup>

En las tabla 2 y 3, se muestran las indicaciones de inmunoterapia en diferentes tumores y estadios y las drogas *anti checkpoint* aprobadas por FDA.

### **Efectos adversos inmunes de la inmunoterapia**

Más allá de los síntomas sistémicos (fatigabilidad, astenia), los efectos adversos inmunes pueden abarcar desde la piel hasta los órganos endocrinos.<sup>(18)</sup>

**Piel:** el prurito y el rash pueden verse hasta en un tercio de los pacientes tratados, y se describen casos de erupciones vesículo-bullosas y necrolisis epidérmica tóxica. Aparecen en la tercera semana de tratamiento<sup>(19)</sup>

**Hipofisitis:** si bien poco frecuente, se asocia a cefaleas y falla suprarrenal central. Se presenta con el ipilimumab entre la 9ª y 12ª semana. La RMN de hipófisis puede mostrar el incremento de tamaño de la hipófisis<sup>(18)</sup>.

**Gastrointestinal:** la diarrea se ve hasta en el 30% de los pacientes y en un 5% es de grado 3-4. Cuando no mejora con los tratamientos sintomáticos y persiste con 6 o más deposiciones, requieren de tratamiento corticoideo y, en casos severos, hasta de Infliximab. La hepatitis autoinmune obliga a la suspensión de la droga, puede requerir corticoides y hasta micofenolato en casos de refractariedad al tratamiento<sup>(20)</sup>.

**Neumonitis:** pueden ser asintomáticas o requerir pulsos de corticoides una vez descartadas las causas infecciosas.

Los efectos adversos **neurológicos**<sup>(21)</sup> semejan al Guillain-Barré, mielitis transversa y encefalitis autoinmunes (límbicas o meningitis asépticas).

Son menos frecuentes, pero no por ello menos graves, las miocarditis<sup>(22)</sup>, la diabetes autoinmune<sup>(23)</sup> la nefritis intersticial, la uveítis y el desprendimiento de retina (actualmente bajo

vigilancia por la FDA).

### Eventos adversos reumatológicos

Han surgido consultas a reumatólogos por síntomas atribuidos a diferentes agentes biológicos en terapia anti checkpoint para el cáncer, desencadenados por la sobreactivación del sistema inmune<sup>(24,25)</sup>, que se han agrupado por sus siglas en inglés como IRAES (*immune related adverse events*). Estas manifestaciones reumatológicas pueden aparecer en pacientes con o sin antecedentes de patologías reumáticas.

La más frecuente es una poliartritis simétrica *simil arthritis reumatoidea* con afectación de metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, carpos, codos y rodillas y hasta tenosinovitis en los casos publicados por Calabrese y col<sup>(26)</sup>.

El tiempo promedio de aparición es de 6- 8 semanas (desde la semana 3 hasta la semana 52) luego del inicio de la inmunoterapia<sup>(24)</sup>. Otros autores han publicado un síndrome *similisicca*, un cuadro similar a la polimialgia reumática<sup>(27)</sup> y miositis<sup>(26,28)</sup>. La mayoría de este tipo de manifestaciones responden a la terapia con prednisona en dosis entre 20 y 40 mg/día. En algunos casos se requiere methotrexate o terapia con anti TNF *alfa*. No está determinado aún si el uso de agentes anti TNF-*alfa* puede exacerbar la progresión del proceso neoplásico que está siendo tratado<sup>(24)</sup>. La serie de Calabrese y col que incluyó 15 pacientes (2 con enfermedad reumática previa), tuvieron manifestaciones reumáticas en una mediana de 7,3 semanas post tratamiento<sup>(26)</sup>.

Numerosas preguntas aún no tienen respuesta :

1. Cual es la verdadera prevalencia de este tipo de eventos adversos ?
2. Cuales son los factores de riesgo predisponentes ?
3. Cual es el riesgo de brote de una enfermedad reumatológica previa ?
4. Cual es el tratamiento óptimo para este tipo de complicaciones y por cuanto tiempo ?

En cualquier caso los oncólogos y reumatólogos deberán estar alertas a este tipo de complicaciones para su detección y tratamiento precoces y determinar si amerita o no la suspensión de la inmunoterapia.

Es muy importante destacar que los oncólogos deben interrogar específicamente acerca de sintomatología articular para referir al reumatólogo al paciente lo antes posible y que los eventos adversos reumatológicos se acompañan con frecuencia de otros eventos adversos inmuno mediados ya descritos anteriormente.

### REFERENCIAS

1. Lawrence M, Stojanov P, Polak P, Kryukov GV, Cibulskis K, et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer-associated genes. *Nature* 2013; 499, 214–218
2. Ribas A. Tumor Immunotherapy Directed at PD-1. *N Engl J Med* 2012; 366: 2517-19
3. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, Richards J, Flaherty LE et al. High- and low-dose interferon alfa-2b in high-risk melanoma: first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. *J Clin Oncol* 2000; 18:2444-58.
4. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob J-J, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:522-30
5. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob J et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma *N Engl J Med* 2015; 372:2521-32.
6. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30
7. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, et al. Nivolumab and

- ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;372: 2006-17.
8. Vogelzang NJ, Priest ER, Borden L. Spontaneous regression of histologically proved pulmonary metastases from renal cell carcinoma: a case with 5-year follow up. *J Urol* 1992; 148:1247-8
  9. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-96
  10. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MJ et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer* 2008; 113:293-301.
  11. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
  12. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76
  13. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-1026
  14. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312-22
  15. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PDL1 positive non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375: 1823-33.
  16. Melosky B, Chu Q, Juergens R, Leighl N, McLeod D et al. Pointed progress in second-line advanced non-small cell lung cancer. The rapidly evolving field of checkpoint inhibition. *J Clin Oncol* 2016;34:1676-88.
  17. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *J Clin Oncol* 2017;35: 1542-49.
  18. Weber J, Postow M, Lao CD, Schadendorf D. Management of Adverse Events Following Treatment With Anti-Programmed Death-1 Agents. *The Oncologist* 2016;21:1-11
  19. Goldinger S, Stieger P, Meier B, Micaletto S, Contassot E et al. Cytotoxic Cutaneous Adverse Drug Reactions during Anti-PD-1 Therapy. *Clin Cancer Res* 2016; 22: 4023-9.
  20. Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: a collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27: 559-74
  21. Blackmon J. Central nervous system toxicities of anti-cancer immunecheckpoint. *J Neurol Neuromed* 2016; 1: 39-45
  22. Heinzerling L, Ott P, Hodi S, Husain A, Tajmir-Riahi A et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy. *J Immunother Cancer* 2016;4:50
  23. Hughes J, Vudattu N, Sznol M, Gettinger S, Kluger H et al. Precipitation of Autoimmune Diabetes with Anti-PD-1 Immunotherapy. *Diabetes Care* 2015;38:e55-e57
  24. Cappelli L, Naidoo J, Bingham C, Shah A. Inflammatory arthritis due to immune checkpoint inhibitors : challenges in diagnosis and treatment. *Immunotherapy* 2017; 9: 5-81
  25. Cappelli L, Shah A, Bingham C. Cancer immunotherapy-induced rheumatic diseases emerge as new clinical entities. *RMD Open*. 2016; 2(2): e000321.
  26. Calabrese C, Kirchner E, Kontzias K, Velcheti V, Calabrese LH. Rheumatic immune-related adverse events of checkpoint therapy for cancer: case series of a new nosological entity. *RMD Open*. 2017; 3(1): e000412.
  27. Belkhir R, Burel SL, Dunogean L, Marabelle A, Hollebecque A et al. Rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatic occurring after immune checkpoint inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jun 9. doi: 10.1136y
  28. Bronstein Y, Ng Ch, Hwu P, Hwu W-J. Radiologic Manifestations of Immune-Related Adverse Events in Patients With Metastatic Melanoma Undergoing Anti-CTLA-4 Antibody Therapy. *AJR* 2011; 197:W992-W1000

