



Cáncer de pulmón y Test PD-L1, donde estamos hoy? ”

Q.F. Alejandra Barahona M

**IX Jornadas de Química y Farmacia Oncológica y XXI Congreso Chileno de Cancerología
Hotel Sheraton Santiago 13 de Octubre de 2016**

Antecedentes

Cancer de pulmón : es un tumor maligno de los pulmones que se desarrolla desde las células de las vías respiratorias. Las células se degeneran y se multiplican de forma incontrolada. Tienen un aspecto diferente al de las células normales de los bronquios, se dividen más rápido y destruyen con su crecimiento el tejido sano.

Histologicamente se diferencian básicamente entre dos tipos de cáncer de pulmón: el cáncer pulmonar microcítico y no microcítico. Ambas formas se diferencian en el crecimiento, el tratamiento y el pronóstico

- El NSCLC se origina en las células epiteliales. El NSCLC también puede describirse en función del tipo de célula epitelial donde el cáncer comienza:
 - El adenocarcinoma se produce en el 35% de todos los casos de cáncer de pulmón, es el principal cáncer de pulmón en los no fumadores.
 - El carcinoma escamoso se da en el 40% de todos los casos de la principal forma de cáncer de pulmón.
 - El carcinoma de las células grandes es relativamente poco frecuente y se da en el 10% de los casos de cáncer de pulmón

El tratamiento del cancer pulmonar representa una necesidad medica importante

• 19.4% of global cancer deaths

1.8
millones

Pacientes
diagnosticados con
Cancer de Pulmón ¹

1.59
millones

Personas mueren
por el cáncer de
púlmon cancer^{1*}



El Cancer de pulmon es uno de los tumores solidos mas comunes y uno de los que lidera las causas de muerte , alrededor del mundo se estiman

Antecedentes .

GLOBOCAN 2012
Cancer Incidence, Mortality and
Prevalence Worldwide



SCLC (15%) = 523

NSCLC (85%) = 2968

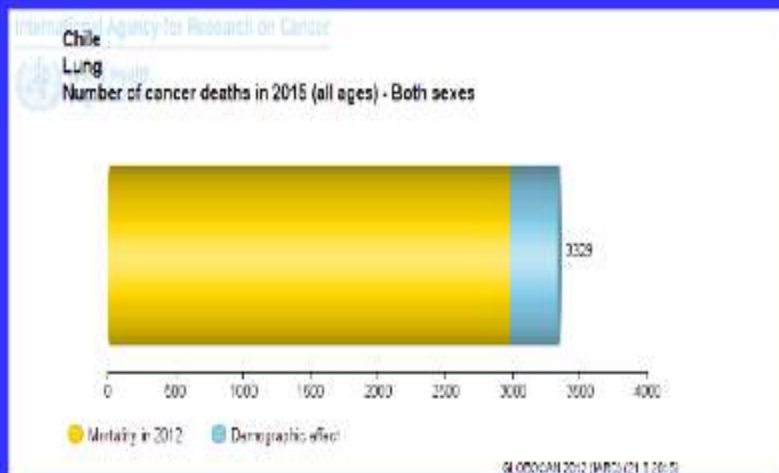
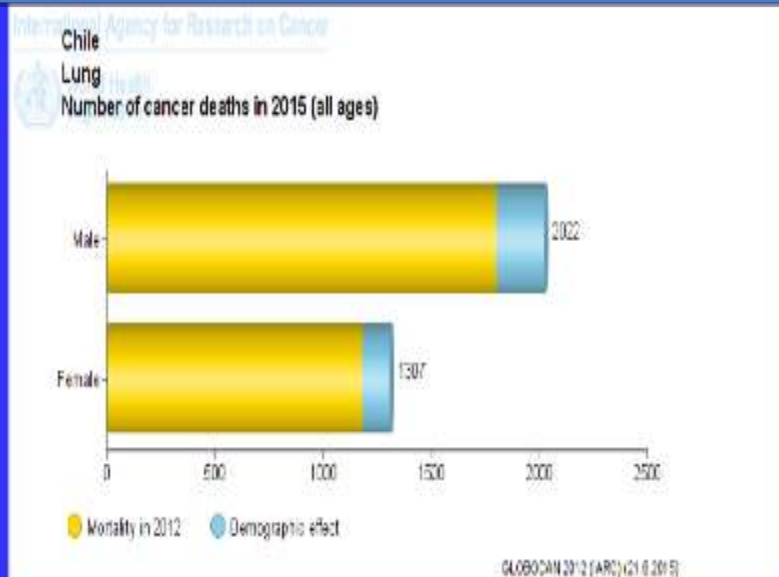
Años	Casos nuevos estimados	es	Ambos sexos	
2012	1790	1337	3127	
	ages < 65	614	441	1055
	ages >= 65	1176	896	2072
2015			3492	
			1173	
			2319	

Adenocarcinoma = 1187

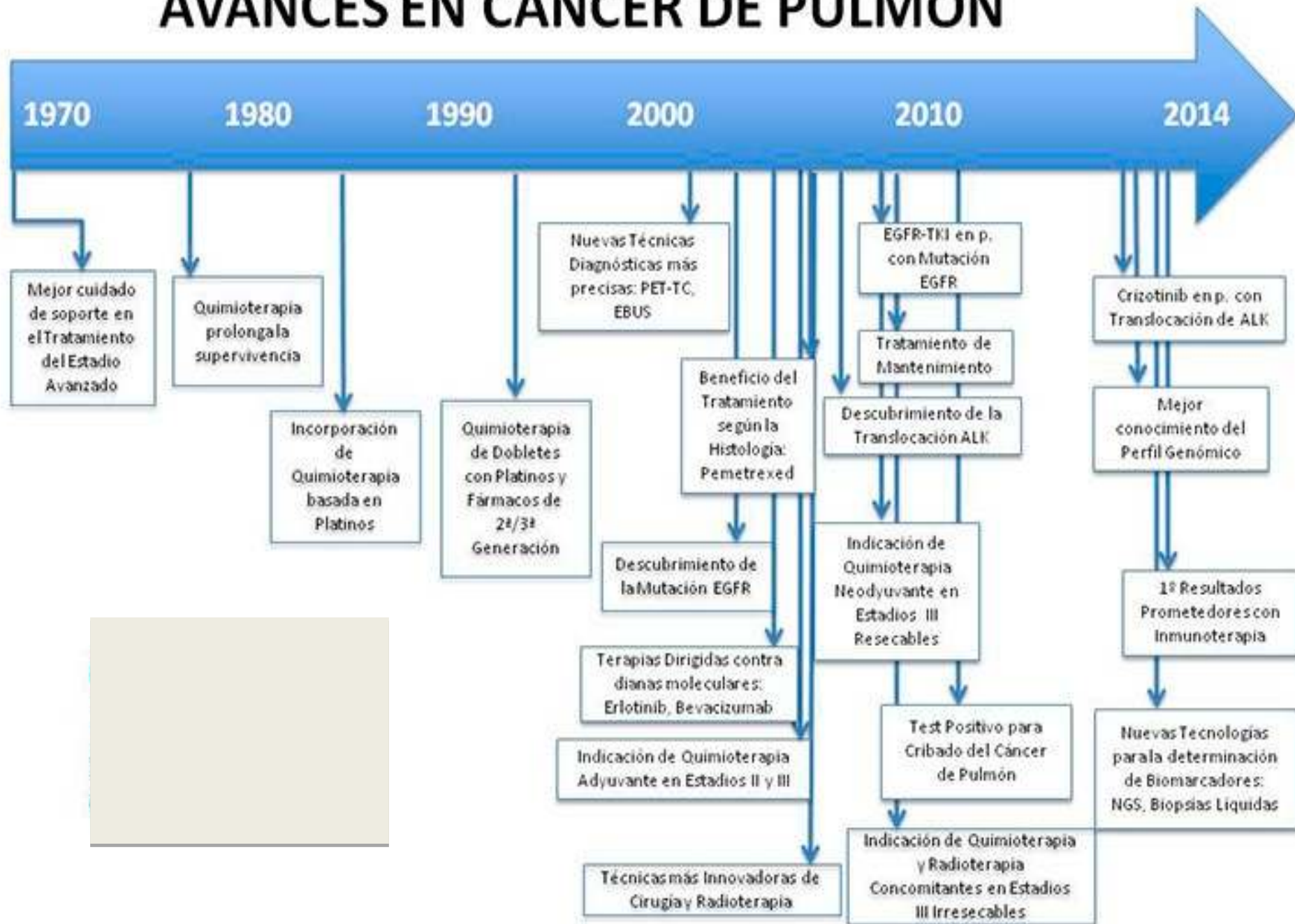
Escamoso = 890

Prevalencia
Proyección a 3
años 2012-2015

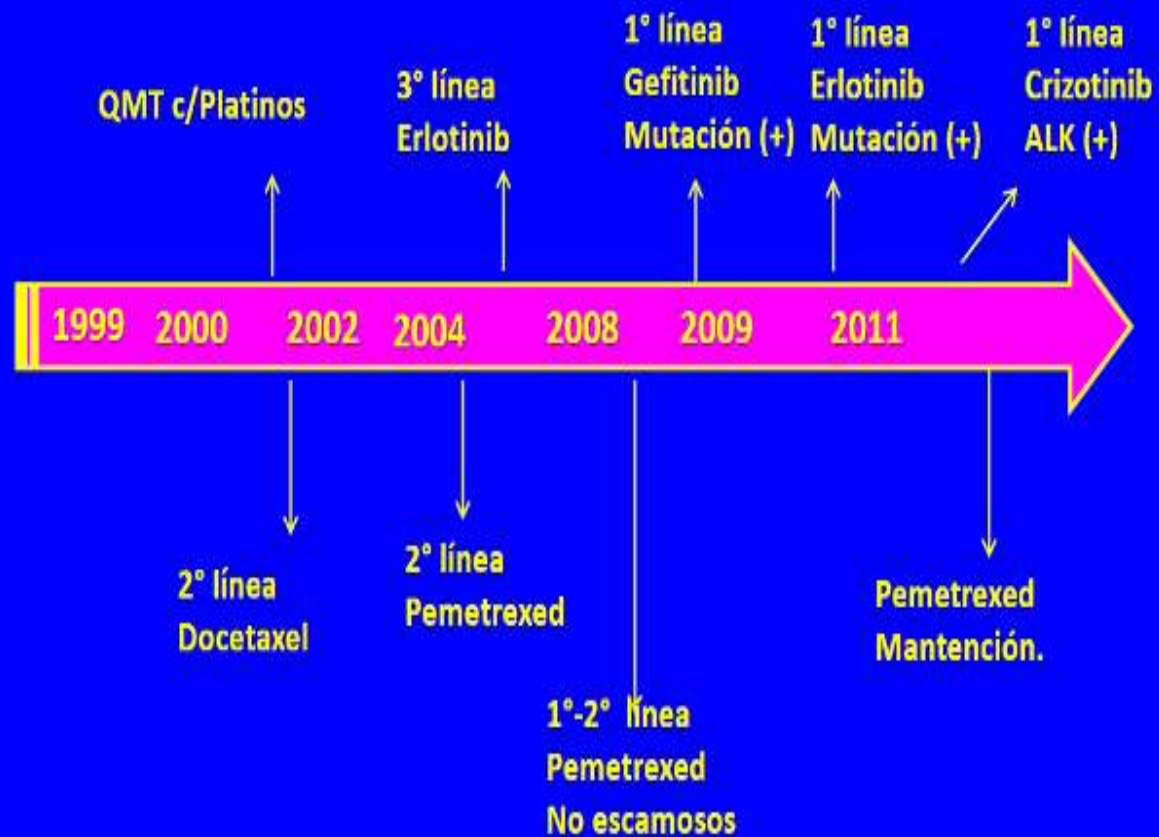
Estimación a 3 años
desde datos de casos
confirmados y
mortalidad desde 2012 al
2015



AVANCES EN CÁNCER DE PULMÓN



3. Orientación sobre la quimioterapia en Cáncer de Pulmón en Chile.



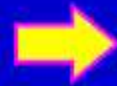
Antecedentes

Sobrevida Cáncer de pulmón a 5 años (TNM) (1)

IA	70 %
IB	58%
IIA	46%
IIB	30%

15% sobrevida a 5 años

III A	24%
IIIB	10%
IV	5%

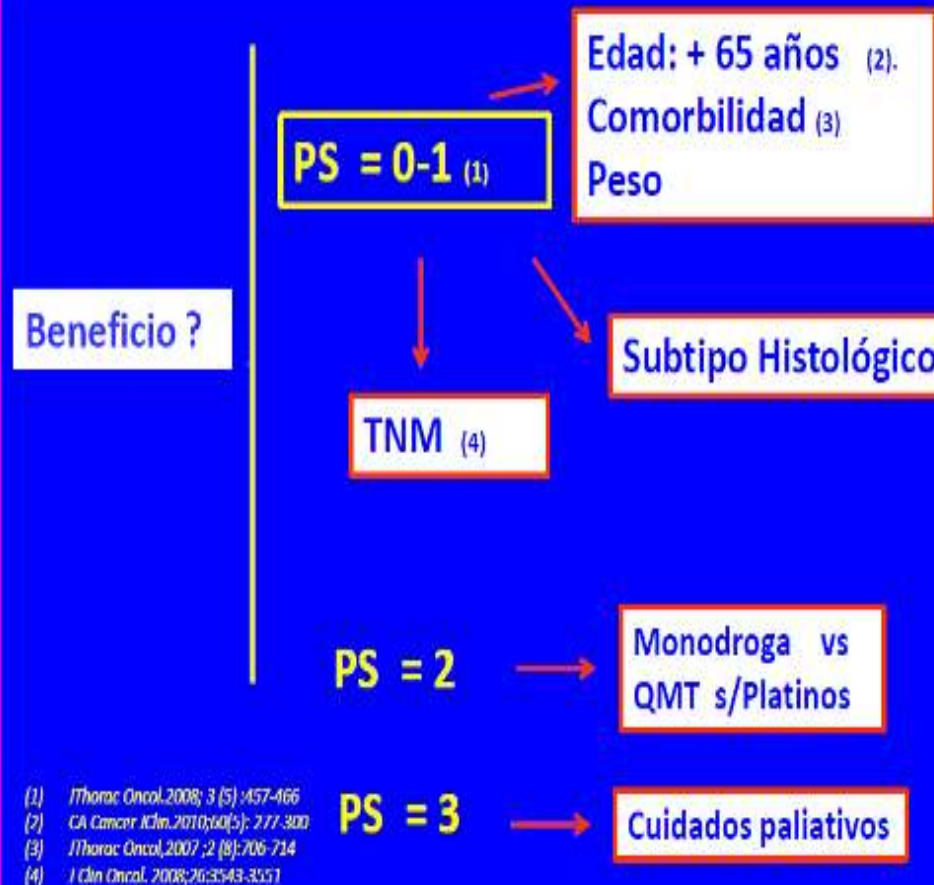


80% III-IV = 2374

1) J Thorac Oncol .2010; 5 (1):29-33.

(2) J Thorac Oncol .2007; 2(2):125-130

Cómo enfrentar al paciente con Cáncer de pulmón?



(1) *J Thorac Oncol*, 2008; 3 (5):157-166
(2) *CA Cancer Clin*, 2010;60(5): 277-300
(3) *J Thorac Oncol*, 2007; 2 (8):706-714
(4) *J Clin Oncol*, 2008; 26:3543-3551

¿ Terapias NSCLC ?

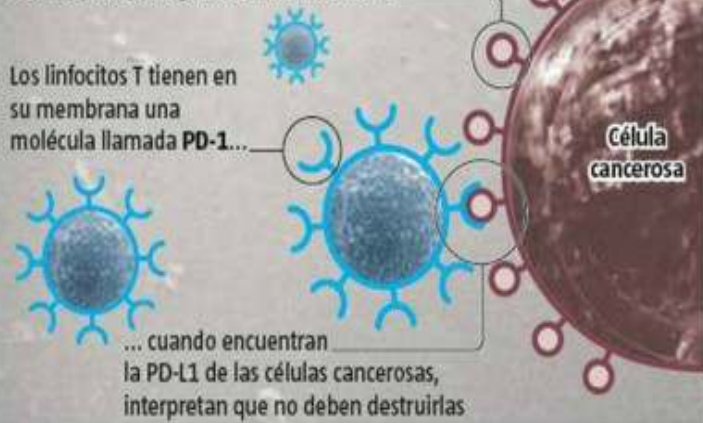
Terapias Target	Quimioterapia Platinos	Quimioterapia no platinos.
Afatinib	Cisplatino	Paclitaxel
Erlotinib	Carboplatino	Docetaxel
Crizotinib		Etoposide
Gefitinib		Gemcitabine
Bevacizumab		Pemetrexed
Nivolumab		Vinorelbine
Cetuximab		Alb- paclitaxel
Ceritinib		

CÓMO FUNCIONAN LOS NUEVOS FÁRMACOS CONTRA EL CÁNCER

1. Cuando aparecen células tumorales en el organismo, el sistema inmunitario las reconoce y las destruye.

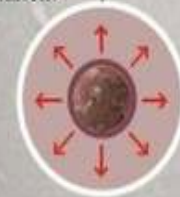


2. Algunas células tumorales se dotan en su membrana de una molécula llamada **PD-L1**, que actúa como un escudo para protegerse de los linfocitos T

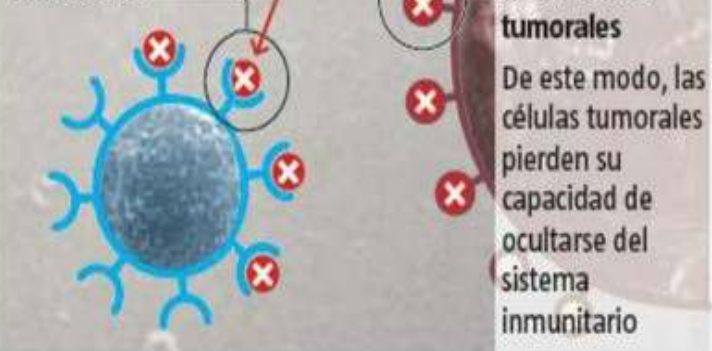


3. Al no ser destruidas por el sistema inmunitario, las células tumorales tienen vía libre para proliferar

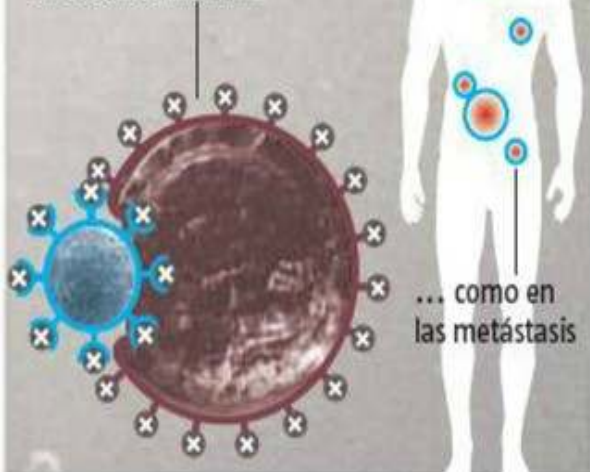
El tumor inicial aumenta de tamaño...



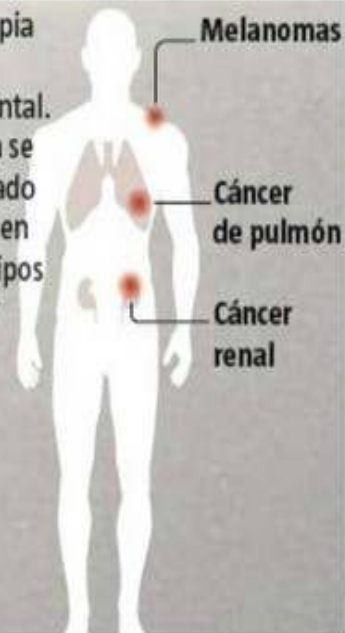
4. Una nueva familia de fármacos bloquea el receptor **PD-1** de los linfocitos...



5. Los linfocitos recuperan la capacidad de atacar las células cancerosas, tanto en el tumor inicial...

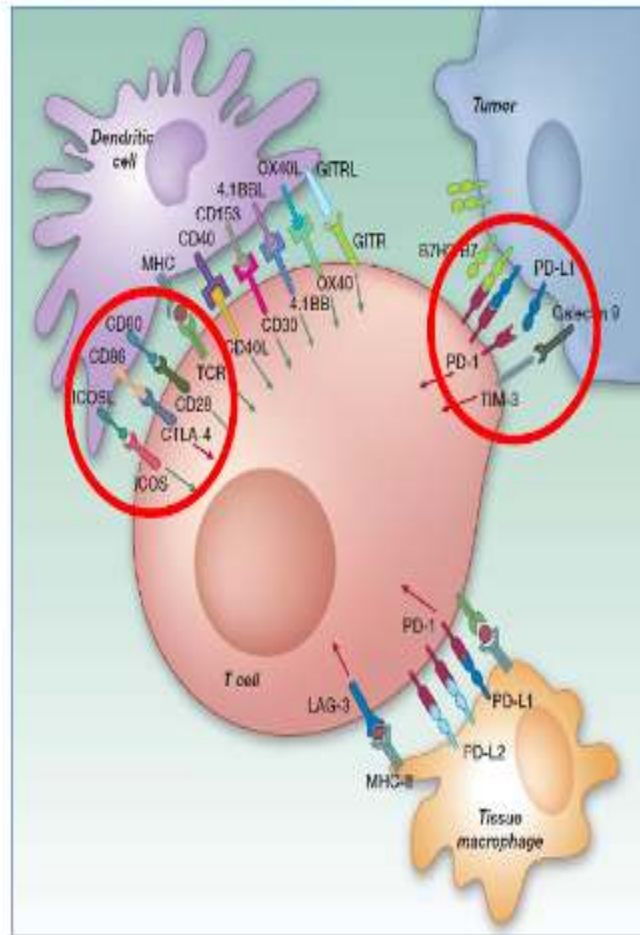


6. La terapia aún es experimental. Por ahora se ha ensayado con éxito en algunos tipos de cáncer como:



Desarrollo clínico de mAbs inmunoestimulatorios

Anti-CTLA-4
ipilimumab



Anti-PD-1
nivolumab
pembrolizumab (MK-3475)
pidilizumab (CT-011)

Anti-PD-L1

MPDL3280A
MEDI4736

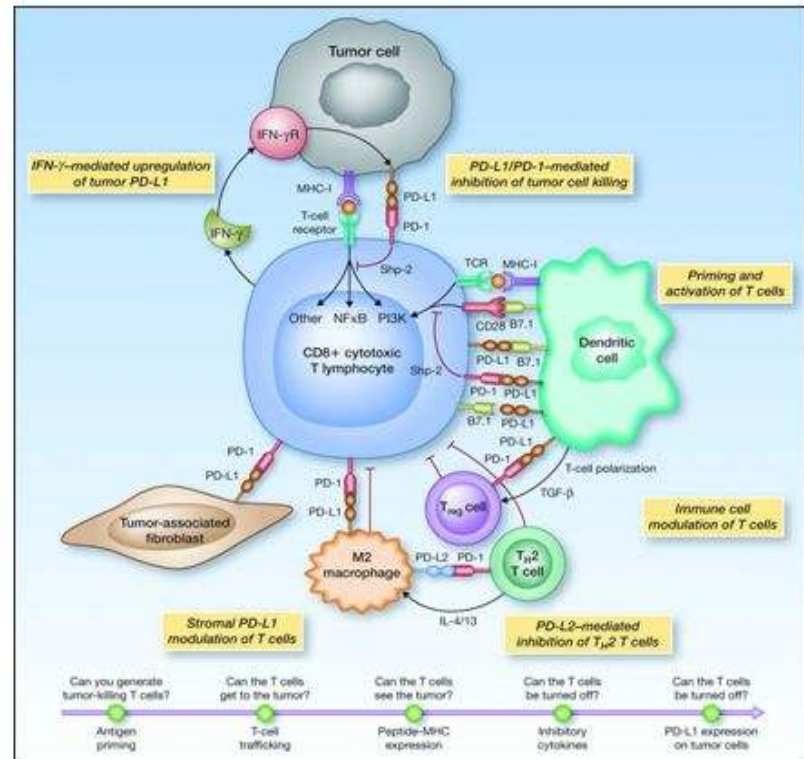
Anti-PD-L2

AMP-224

Rationale for PD1 and PDL1 blockade

PD1/PDL1 pathway

- Limits activity T cells and plays a role in the tumor immune escape
- PDL1 expression prevalent human tumors and associated with prognosis
- PDL1/PD1 inhibitors promising results



Chen D, Clin Cancer Res 2012

IFN- γ -mediated upregulation of tumor PD-L1

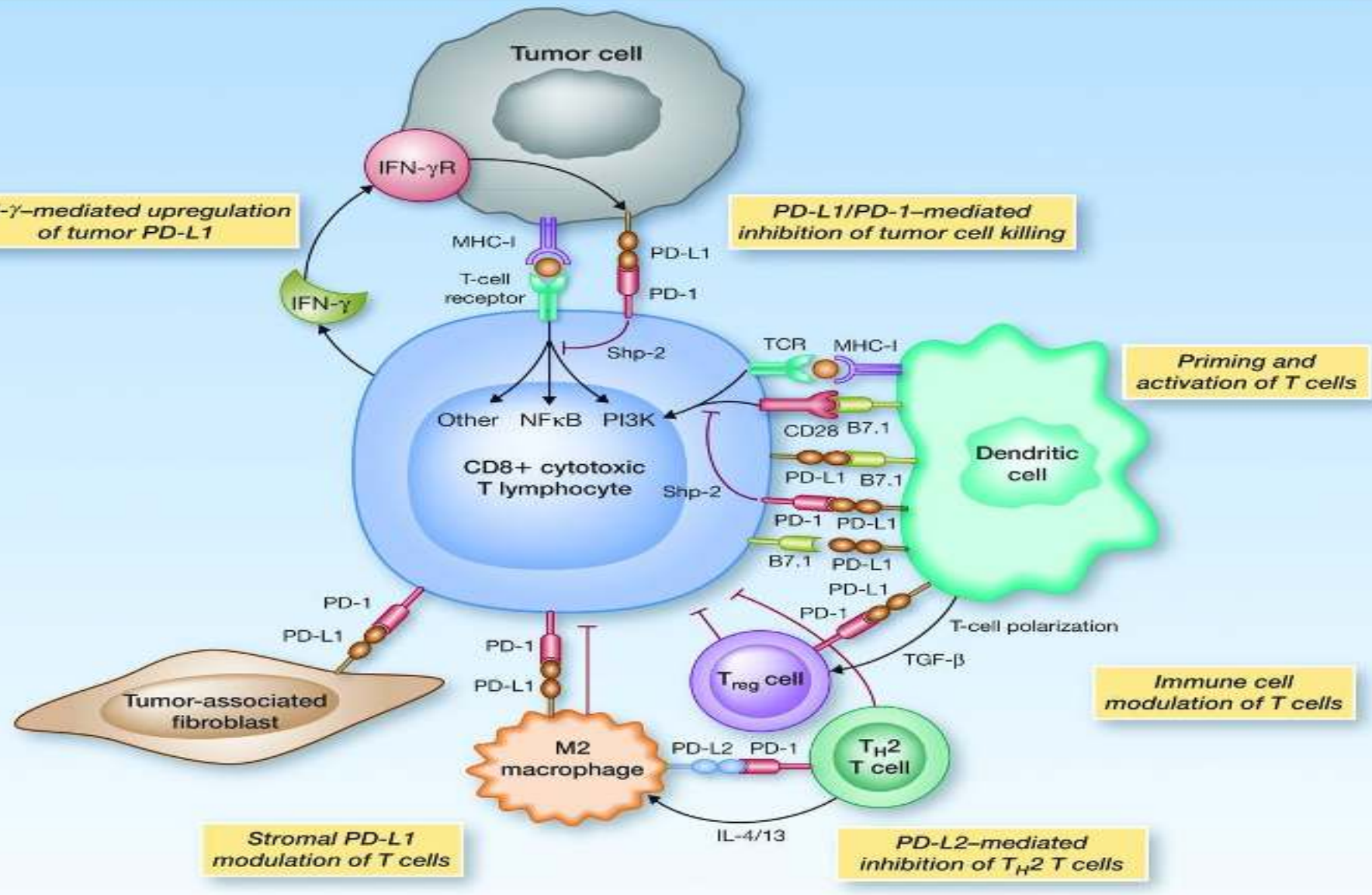
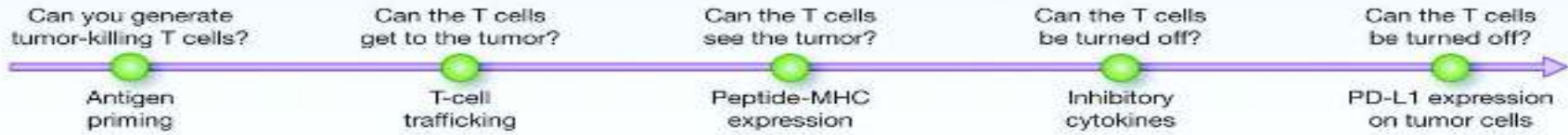
PD-L1/PD-1-mediated inhibition of tumor cell killing

Priming and activation of T cells

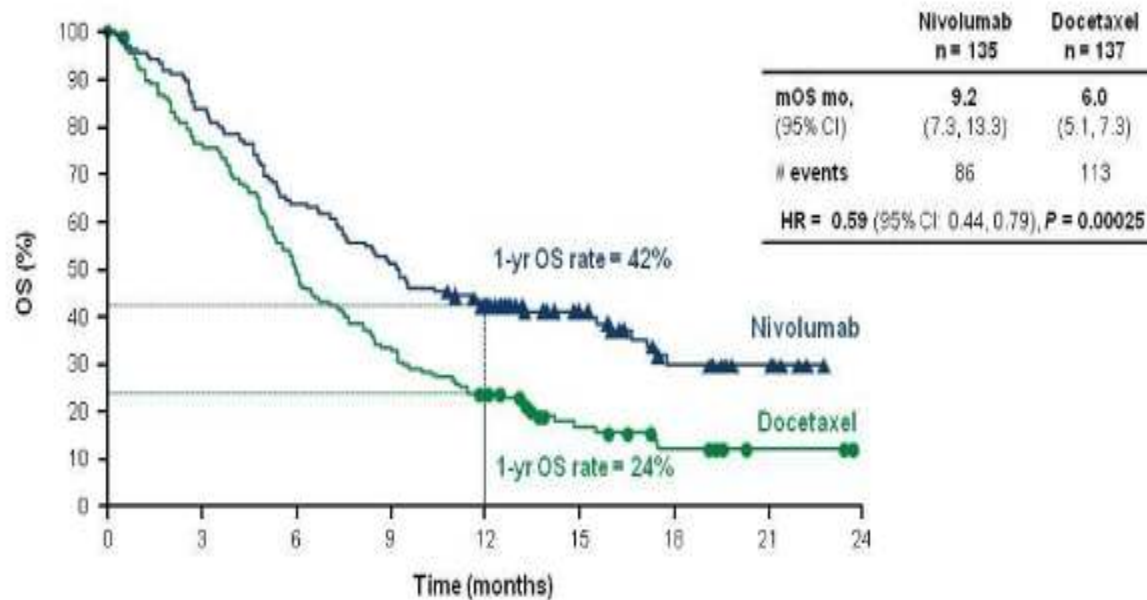
Immune cell modulation of T cells

Stromal PD-L1 modulation of T cells

PD-L2-mediated inhibition of T_H2 T cells



Overall Survival



Number of Patients at Risk

Nivolumab	135	113	86	69	52	31	15	7	0
Docetaxel	137	103	68	45	30	14	7	2	0

Symbols represent censored observations

SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.



Y ahora

Inhibidores PD-1 aprobados NSCLC
metastásico:

Nivolumab

- La FDA concedió la aprobación a nivolumab (Opdivo) para Ca de pulmón (NSCLC) basada en la evidencia clínica preliminar que sugiere Opdivo puede ofrecer una mejora sustancial sobre las terapias disponibles.

Pembrolizumab

- La FDA otorgó aprobación acelerada a pembrolizumab (Keytruda®) para tratar a pacientes con cáncer de pulmón metastático de células no pequeñas (NSCLC) cuyos tumores expresan una proteína llamada PD-L1 y cuyos cánceres avanzaron después de quimioterapia a base de platino. La aprobación de la FDA se basó en un análisis de un subgrupo de 61 pacientes en un estudio clínico grande cuyos tumores sobreexpresaban PD-L1. Después del tratamiento con pembrolizumab, el tamaño del tumor decreció en 24 pacientes (41%) y el efecto duró hasta 9,1 meses.

- Inhibidor del receptor de células T , Previenen unión PD-1 de la unión a ligandos PD-L1 y PD-L2, restaurando así la función de las células T antitumorales.
- Pseudoprogression / reactivación del tumor
- El beneficio clínico aún sin respuesta concreta por seguimiento .

- Para tener en cuenta las respuestas relacionadas con la inmunidad no tradicionales, hay algunos ensayos clínicos autorizados con tratamiento de inmunoterapia mas allá de la primera progresión

- Por tratarse de una inmunoterapia aparecen observadas respuestas no tradicionales , que no pueden ser adecuadamente cubiertos por RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) que esta diseñada para la terapia citotóxica