



Cáncer de pulmón: radiocirugía, SBRT e inmunoterapia

-

10.20960/radiocirugia.2019.00011

Cáncer de pulmón: radiocirugía, SBRT e inmunoterapia

Óscar Juan-Vidal

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Fe. Valencia

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo. La mayoría de pacientes presentan metástasis al diagnóstico o lo harán a lo largo de su evolución, lo que condiciona un pronóstico malo, con una supervivencia con el tratamiento de combinaciones basadas con platino de alrededor de 12 meses. El descubrimiento de alteraciones moleculares como EGFR, ALK, ROS1, BRAF y el tratamiento dirigido frente a estas ha cambiado el pronóstico en estos subgrupos de pacientes, consiguiendo casi triplicar la mediana de supervivencia. Sin embargo, la mayoría de pacientes (aproximadamente el 80%) no presentarán estas alteraciones y el tratamiento estándar sigue siendo la quimioterapia.

La radioterapia tiene un papel fundamental en los estadios precoces y en el estadio localmente avanzado, pero los resultados son pobres en la enfermedad metastásica cuando no existe control sistémico.

Aunque las aproximaciones inmunoterapéuticas en cáncer son antiguas, no ha sido hasta recientemente cuando el uso de inhibidores de moléculas inmunorreguladoras como CTLA-4 y PD-1/PD-L1 ha mostrado un beneficio en supervivencia frente al tratamiento estándar en diferentes tumores. En cáncer de pulmón no microcítico nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab han mostrado una eficacia superior al docetaxel en pacientes que progresaron al tratamiento previo con quimioterapia (1-4). Sin embargo, a pesar de este incremento en la supervivencia no todos los pacientes se benefician de igual modo de este tipo de inmunoterapia. Entre los biomarcadores de respuesta al tratamiento con estos inhibidores de PD-1/PD-L1 destaca la expresión de PD-L1 en el tumor, aunque también la carga mutacional, interferón gamma y la infiltración linfocitaria entre otros se han correlacionado con la respuesta (5).

Los tumores usan diferentes estrategias para evadir la respuesta inmune. Entre estos mecanismos de escape se ha investigado mucho el microambiente, en particular en la presencia de infiltración linfocitaria. De una forma simplista se puede clasificar los tumores en 4 subtipos de acuerdo a la expresión de PD-L1 y la infiltración linfocitaria (6). En aquellos subtipos donde no existe infiltración linfocitaria se requieren estrategias que produzcan el reclutamiento de linfocitos. La radioterapia, la quimioterapia y los tratamientos dirigidos son estrategias que pueden aumentar la liberación de antígenos mediante la muerte celular.

El interés de la radioterapia como inmunomodulador se conoce hace más de medio siglo, con la descripción del efecto abscopal, entendido como el efecto de la radioterapia en lugares no radiados que provoca una respuesta inmune sistémica antitumoral, produciendo respuesta en todas las localizaciones metastásicas. Aunque la aparición del efecto abscopal era anecdótico y aceptado con escepticismo, en la última década con el uso de los inhibidores de *checkpoint* el número de casos ha aumentado, al igual que la evidencia preclínica sobre la interacción de la radioterapia y la respuesta inmunitaria.

La radioterapia puede producir inmunoestimulación o inmunoinhibición, aumentando la inmunogenicidad tumoral o limitando la inducción de respuestas por las células T, respectivamente (7). El equilibrio entre éstas determinará si se produce una respuesta inmune específica, y este equilibrio depende de factores intrínsecos del tumor y de otros dependientes de la radioterapia, como son la dosis y el fraccionamiento. Sin embargo, este efecto inmunogénico raramente se ve con la radioterapia sola, posiblemente por la presencia de otros mecanismos como la presencia de un número limitado de células presentadoras de antígenos o de otros mecanismos inhibitorios.

Los avances de la radioterapia han permitido que se puedan administrar dosis altas con una excelente precisión y un número limitado de fracciones (SART). La SART, además de la producir la

rotura de la doble cadena de DNA similar a la RT convencional, con estas dosis altas (8-10 Gy) por fracción pueden inducir mayores efectos sobre la vasculatura, el estroma y respuestas inmunes antitumorales por su mayor efecto sobre el microambiente, produciendo un aumento de la muerte celular y de la eficacia. Parece que la radiorresistencia y la cinética tumoral puede provocar que no todos los tumores se beneficien por igual del mismo fraccionamiento, observando que en algunos una única fracción es más efectiva que el hipofraccionamiento mientras que en otros no.

En 2012 se publicó un caso de melanoma en que el paciente progresó a pesar de estar recibiendo tratamiento con ipilimumab (8). Sin embargo, la respuesta tras la RT paliativa sobre una única localización metastásica el paciente que continuó con ipilimumab presentó respuesta en las metástasis pulmonares. Este efecto abscopal con la combinación de RT e inhibidores de *checkpoint* se ha visto posteriormente en otros tumores como el cáncer de pulmón (9,10). El principio de esta asociación es que la RT induciría la muerte celular antigénica y la adición de inmunorreguladores aumentaría la respuesta inmune superando los mecanismos inmunosupresores del tumor.

Por otro lado, en modelos preclínicos se ha visto que unos de los mecanismos de resistencia a la administración de dosis únicas de RT o hipofraccionada es la sobre-expresión de PD-L1, por lo que la combinación de RT con inhibidores de *checkpoint* de PD-1/PD-L1 podría revertir esta resistencia y aumentar la respuesta.

Esta potencial activación de la respuesta inmune ha sido uno de las razones para el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios precoces con SART más allá de los casos no subsidiarios de cirugía. En un estudio retrospectivo que comparó SART con cirugía la recurrencia local y locorregional fue menor en los pacientes que recibieron SART (11). Sin embargo, en el análisis conjunto de 2 ensayos aleatorizados en pacientes médicamente operables (STARS y

ROSEL), no hubo diferencias entre SART y cirugía en cuanto a recaídas locales o a distancia (12).

En la actualidad, existen estudios en marcha que exploran la eficacia de la RT combinada con la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón en diferentes estadios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
2. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123-35.
3. Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10027):1540-50.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Pawel Von J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2016;0(0):255-65.
5. Nishino M, Ramaiya NH, Hatabu H, Hodi FS. Monitoring immune-checkpoint blockade: response evaluation and biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14(11):655-68.
6. Teng MWL, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Research* 2015;75(11):2139-45.
7. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015;1(9):1325-8.

8. Postow MA, Callahan MK, Barker CA, Yamada Y, Yuan J, Kitano S, et al. Immunologic correlates of the abscopal effect in a patient with melanoma. *N Engl J Med* 2012;366(10):925-31.
9. Cong Y, Shen G, Wu S, Hao R. Abscopal regression following SABR for non-small-cell-lung cancer: A case report. *Cancer Biology & Therapy* 2017;18(1):1-3.
10. Golden EB, Demaria S, Schiff PB, Chachoua A, Formenti SC. An Abscopal Response to Radiation and Ipilimumab in a Patient with Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Immunology Research* 2013;1(6):365-72.
11. Grills IS, Mangona VS, Welsh R, Chmielewski G, McInerney E, Martin S, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(6):928-35.
12. Chang JY, Senan S, Paul MA, Mehran RJ, Louie AV, Balter P, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *The Lancet Oncology* 2015;16(6):630-7.