



Artigo de revisão narrativa

Best of ASCO 2024
Biologia e Imunoterapia

Autores:

 André Mansinho ¹

Afilição:

¹ Diretor de Investigação Clínica do START - Center for Cancer Care em Lisboa

ORCID:

André Mansinho - 0000-0001-8771-0838

Autor para correspondência:

André Mansinho
START - Center for Cancer Care
Av. Prof. Egas Moniz
1649-028 Lisboa
andr3.m@gmail.com

Recebido/Received: 2024-07-30

Aceite/Accepted: 2024-10-03

Published/Publicado: 2024-11-25

© Author(s) (or their employer(s)) and Port J Oncol 2024.
Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Rev Port Oncol 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC.
Nenhuma reutilização comercial.

Resumo e Crítica dos Trabalhos Apresentados no simpósio Best of ASCO 2024

Biologia e Imunoterapia

Best of ASCO 2024

Introdução

Na edição de 2024 do simpósio Best of ASCO, foram apresentados diversos trabalhos inovadores na área de biologia e imunoterapia oncológica. Este artigo tem como objectivo resumir as principais descobertas e avanços apresentados, além de fornecer uma análise crítica sobre a relevância e impacto desta investigação no campo da oncologia.

“Atezolizumab in Patients (pts) with Tumor Mutational Burden (TMB)–High Tumors from the TAPISTRY Trial”

O TMB é uma medida do número de mutações por megabase (mut/Mb) de DNA num tumor. Um TMB elevado está associado à produção de neoantígenos, que são péptidos diferentes dos nativos do hospedeiro, apresentados na superfície das células tumorais e que podem ser reconhecidos pelo sistema imunitário. Assim, tumores com um TMB alto são, em teoria, considerados mais imunogénicos, o que pode torná-los mais responsivos aos inibidores de checkpoint imunitário (ICI).

Este ensaio investigou o uso de Atezolizumab em doentes com tumores de alta carga mutacional, utilizando dois *cutoffs*: ≥ 13 mutações/Mb e ≥ 16 mutações/Mb. A análise incluiu 148 doentes, com uma idade média de 63 anos (11-86), 56% do sexo masculino e 56% com duas ou mais linhas de terapia anteriores. Os resultados mostraram uma taxa de resposta objectiva (ORR) de 22,5% para doentes com TMB ≥ 16 mut/Mb e 20,2% para TMB ≥ 13 mut/Mb. A duração mediana de resposta (DoR) não foi atingida em ambos os subgrupos, indicando respostas duradouras em muitos doentes com resposta. A sobrevida livre de progressão (PFS) mediana foi de 2,8 meses para TMB ≥ 16 mut/Mb e 2,7 meses para TMB ≥ 13 mut/Mb, sugerindo rápida progressão da doença em doentes não respondedores. A segurança foi consistente com o perfil conhecido do atezolizumab, com os eventos adversos mais comuns a serem reportados a serem a fadiga (22%) e anemia (20%).

Apesar deste estudo reforçar um potencial do TMB como biomarcador para a imunoterapia, existem várias limitações. Embora exista uma correlação geral entre um elevado TMB e um aumento na infiltração de células T, a relação é influenciada por múltiplos factores e pode variar entre diferentes tipos de tumor e tumores individuais. Um TMB elevado está associado à produção de neoantígenos que podem atrair células T, aumentando o potencial para uma resposta imune robusta. No entanto, a complexidade do microambiente tumoral e a presença de factores imunossupressores podem modular essa relação.

Compreender as nuances dessa correlação é crucial para o uso efectivo do TMB e da infiltração de células T como biomarcadores para a resposta à imunoterapia. Adicionalmente, o TMB pode variar significativamente dependendo da tecnologia de sequenciação e das metodologias utilizadas. A sequenciação do exoma completo (WES) oferece uma cobertura abrangente das mutações, mas é dispendiosa e complexa, enquanto os painéis de sequenciação direccionados fornecem uma abordagem mais focada e económica, podendo não capturar algumas mutações. A variabilidade também surge de diferentes métodos de detecção e contagem de mutações e dos pipelines bioinformáticos usados para analisar os dados de sequenciação. A padronização para medir e reportar o TMB é essencial para reduzir discrepâncias e melhorar a comparabilidade, embora alcançar uma harmonização total seja um desafio. Esta variabilidade na relação TMB/infiltração linfocitária, bem como a ausência de padronização nos pontos de corte de TMB e a curta PFS em não respondedores, indicam a necessidade de investigação adicional para melhorar a seleção de doentes.

“Phase 1/2 Study of the TGF- β -Trap-Enhanced Oncolytic Adenovirus, AdAPT-001, Plus an Immune Checkpoint Inhibitor for Patients with Immune Refractory Cancers”

A utilização de vírus oncolíticos no tratamento do cancro é uma abordagem promissora que explora a capacidade de alguns vírus para infectar e destruir células tumorais. São tipicamente projectados para infectar e replicar-se selectivamente dentro das células tumorais, levando à morte celular e à activação de uma resposta imune contra o tumor. O TGF- β é uma citocina que contribui para o ambiente imunossupressor dos tumores. Inibe a activação e a proliferação de várias células do sistema imunitário, incluindo células T e células natural killer (NK), que são cruciais para a resposta imune antitumoral. Ao suprimir essas células imunológicas, o TGF- β pode limitar a eficácia das terapêuticas mediadas pelo sistema imunitário, incluindo os vírus oncolíticos, que dependem do sistema imune para eliminar as células tumorais. Níveis elevados de TGF- β no microambiente tumoral também podem inibir a replicação e a propagação viral, alterando as vias de sinalização celular e reduzindo a entrada ou a eficiência da replicação viral.

Este estudo fase 1/2 avaliou o adenovírus oncolítico AdAPT-001, que para além do seu potencial oncolítico, também neutraliza o TGF- β , combinado com ICI em doentes com neoplasias refractárias à terapêutica convencional. O estudo incluiu 36 pacientes (22 homens e 14 mulheres), com idade média de 60,8 anos (23-86). Vinte e quatro pacientes receberam AdAPT-001 em combinação com um ICI, enquanto 12 receberam apenas AdAPT-001. A combinação resultou em 7 respostas favoráveis (1 resposta completa e 6 respostas parciais – ORR 29,1%) e uma taxa de benefício clínico (DCR) de

62,5%. Entre os pacientes que progrediram anteriormente com ICI, a taxa de resposta foi de 31,2%. O perfil de segurança mostrou eventos adversos principalmente de grau 1/2, sendo os mais comuns sintomas gripais transitórios e reações relacionadas à injeção do fármaco.

Apesar dos resultados promissores, a utilização de vírus oncolíticos no tratamento do cancro apresenta várias limitações, como a dificuldade em seleccionar especificamente células tumorais devido à heterogeneidade dos tumores e a possibilidade de infecção de células normais. Adicionalmente, a necessidade de injeção directa do vírus nas lesões tumorais pode limitar a aplicabilidade em todos os tipos de tumores e complicar a administração. A resposta imune do hospedeiro pode também reduzir a eficácia do tratamento, e a entrega eficaz do vírus pode ser dificultada por barreiras físicas e pela complexidade do microambiente tumoral, embora, neste caso particular, a particularidade de neutralizar o TGF- β parece superar esta limitação. Outro ponto que poderá limitar a aplicabilidade em larga escala, é que o desenvolvimento deste tipo de terapêuticas é complexo e dispendioso.

Neste ensaio surgiram respostas promissoras, particularmente em doentes previamente tratados com ICI, com respostas observadas fora do local da injeção e em patologias com poucas alternativas terapêuticas, pelo que a combinação de AdAPT-001 com inibidores de *checkpoint* mostra potencial em aumentar a resposta imunológica em várias neoplasias refractárias aos tratamentos padrão.

“Efficacy and Safety of LM-108, an Anti-CCR8 Monoclonal Antibody, in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Gastric Cancer: Results from Phase 1/2 Studies”

No microambiente tumoral, as células T reguladoras (Tregs) desempenham um papel crucial na supressão da resposta imune antitumoral, facilitando o crescimento das células tumorais. Elas inibem a activação e a função das células T efectoras, como as células T citotóxicas, através da secreção de citocinas imunossupressoras, como TGF- β e IL-10. Além disso, as Tregs afectam a apresentação de antígenos pelas células dendríticas e promovem a acumulação de outras células imunossupressoras, como as células mieloides supressoras (MDSCs). Estas interações criam um microambiente favorável ao tumor, protegendo as células tumorais da destruição imunológica e estimulando a angiogénese e o crescimento tumoral. As Tregs também podem reduzir a eficácia das terapias imunológicas, como os ICI.

O CCR8 é um receptor de quimiocina que é preferencialmente expresso nas Tregs do microambiente tumoral, distinguindo-as das Tregs normais em tecidos saudáveis. Devido à sua alta expressão nas Tregs tumorais, o CCR8 é um alvo terapêutico promissor para a depleção selectiva dessas células

no microambiente tumoral. Estratégias que têm como alvo o CCR8, como anticorpos monoclonais anti-CCR8, podem especificamente eliminar as Tregs no microambiente tumoral, minimizando o impacto nas Tregs presentes em tecidos normais e preservando a homeostasia imunitária saudável. A redução das Tregs tumorais pode aliviar a imunossupressão e permitir uma resposta imune mais robusta contra as células tumorais, melhorando potencialmente a eficácia dos ICI.

Neste trabalho, LM-108, um anticorpo monoclonal anti-CCR8, combinado com ICI, demonstrou ser eficaz e seguro em doentes com cancro gástrico. A análise incluiu 48 pacientes com cancro gástrico, a maioria já submetida a pelo menos um tratamento anterior, com cerca de 90% a ter exposição prévia a um anti-PD1. A combinação de LM-108 com um anti-PD-1 resultou numa ORR de 36,1% e numa DCR de 72,2%. Entre os 11 pacientes que tiveram progressão na primeira linha de tratamento, a ORR foi de 63,6% e a DCR foi de 81,8%. Utilizando a expressão de CCR8 no microambiente tumoral como potencial biomarcador selectivo de resposta, enriqueceu a ORR para 87,5% e a DCR para 100%.

A depleção selectiva de Tregs no microambiente tumoral com o LM-108 parece melhorar a resposta aos ICI, mesmo em doentes refractários aos mesmos, com um perfil de segurança bastante razoável. Os resultados são promissores, especialmente em pacientes com alta expressão de CCR8. No entanto, estudos adicionais são necessários para confirmar a eficácia em populações maiores e avaliar os efeitos adversos a longo prazo.

“Lete-cel in Patients with Synovial Sarcoma or Myxoid/Round Cell Liposarcoma: Planned Interim Analysis of the Pivotal IGNYTE-ESO Trial”

A terapêutica celular adoptiva é uma forma de tratamento que utiliza as células do sistema imunitário do próprio doente para eliminar as células tumorais. Assim como a terapêutica com células CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T-cell), a terapêutica com células T com receptor TCR (T-cell receptor) modificado envolve a modificação genética de células T, mas as duas funcionam através de mecanismos diferentes.

A principal diferença entre as duas está na forma como as células T são modificadas para reconhecer e atacar as células tumorais. Na terapêutica com células CAR-T, as células T do paciente são geneticamente alteradas para expressar um receptor quimérico que se liga directamente a antígenos específicos na superfície das células tumorais, independentemente do tipo de célula que apresenta o antígeno. Em contraste, a terapêutica com células T com receptor TCR modificado envolve a modificação das células T para expressar um receptor específico que reconhece fragmentos de antígenos tumorais apresentados pelas moléculas MHC (Complexo Major de Histocompatibilidade) classe I nas células tumorais, o que permite a identificação de antígenos intracelulares e derivados

de proteínas dentro das células tumorais. Assim, enquanto as células CAR-T são focadas em antígenos de superfície, a terapêutica com células TCR tem como alvo antígenos internos processados e apresentados por MHC.

O NY-ESO-1 é um antígeno tumoral amplamente expresso em vários tipos de neoplasias como melanoma ou sarcomas, mas raramente encontrado em tecidos normais, excepto nos testículos. Devido à sua alta imunogenicidade e expressão restrita a células tumorais, é um alvo potencial para terapêuticas anti-neoplásicas, incluindo vacinas e terapêuticas com células T modificadas para reconhecer e destruir células que expressam esse antígeno.

O letetresgene autoleucel (lete-cel), que tem como alvo o antígeno NY-ESO-1, demonstrou uma eficácia significativa em doentes com sarcoma sinovial (SyS) e lipossarcoma mixoide/celular redonda (MRCLS).

Com uma ORR de 40% entre os doentes avaliáveis, o lete-cel demonstra um potencial muito além dos tratamentos convencionais, sobretudo em doentes refractários aos tratamentos padrão de primeira linha. Dos 98 doentes incluídos, 73 receberam lete-cel e 45 foram avaliáveis para eficácia, verificando-se duas respostas completas e 16 respostas parciais. Isto é particularmente convincente, dado que as taxas de resposta foram consistentes tanto nos subgrupos de SyS quanto de MRCLS, com 39% e 41%, respectivamente. Além disso, a duração mediana da resposta foi de 10,6 meses. Estes dados destacam a capacidade do lete-cel de induzir respostas profundas e duradouras, oferecendo uma perspectiva de remissão sustentada que é frequentemente difícil de alcançar nestas patologias.

Os eventos adversos observados estavam alinhados com as expectativas para terapêuticas celulares desta natureza. A maioria dos eventos secundários graves foram de natureza hematológica, associados à terapêutica linfodepletora.

Esta é necessária antes da terapia com células T adoptivas para criar um ambiente mais favorável à expansão e eficácia das células T modificadas. Assim, é possível reduzir o número de células T endógenas no organismo do doente, o que ajuda a minimizar a competição por recursos, como citocinas e factores de crescimento, entre as células T infundidas e as células T nativas do doente. Ao diminuir a carga celular endógena, a linfodepleção permite que as células T adoptivas se expandam e proliferem de maneira mais eficiente e eficaz. Além disso, a linfodepleção pode contribuir para a redução da resposta imune contra as células T modificadas, diminuindo o risco de rejeição e melhorando a capacidade dessas células para atacar as células tumorais. Infelizmente, a terapêutica linfodepletora tem também o potencial de induzir citopenias prolongadas, que podem produzir complicações ameaçadoras de vida, tendo sido verificadas duas mortes tóxicas neste ensaio.

Adicionalmente, o síndrome de libertação de citocinas (CRS) foi objectivado em mais de 80% dos doentes, com 54% dos doentes a necessitar de tocilizumab, sendo a sua instituição precoce crucial para a resolução deste evento adverso.

Estes dados de eficácia pintam um quadro promissor para o futuro do lete-cel no tratamento destas patologias, sendo contudo crucial a selecção dos doentes para este tipo de terapêuticas, devido à logística necessária e também à potencial toxicidade. Outro ponto importante é que sendo uma terapêutica restrita à expressão do NY-ESO-1, bem como a determinados tipos de HLA, fará com que a taxa de atrito para a inclusão de doentes seja elevada. Para os doentes com sarcoma sinovial, que historicamente enfrentaram uma escassez de

tratamentos eficazes, o lete-cel representa uma nova fronteira.

Conclusão

Os trabalhos apresentados no simpósio Best of ASCO 2024 destacam a evolução contínua na biologia e imunoterapia do cancro, oferecendo novas esperanças para os doentes. A investigação contínua destes agentes e a validação clínica serão cruciais para transformar estes avanços em tratamentos padrão.