



RADIOINMUNOTERAPIA

RIT o no RIT, that is the question

Olwen Leaman Alcibar

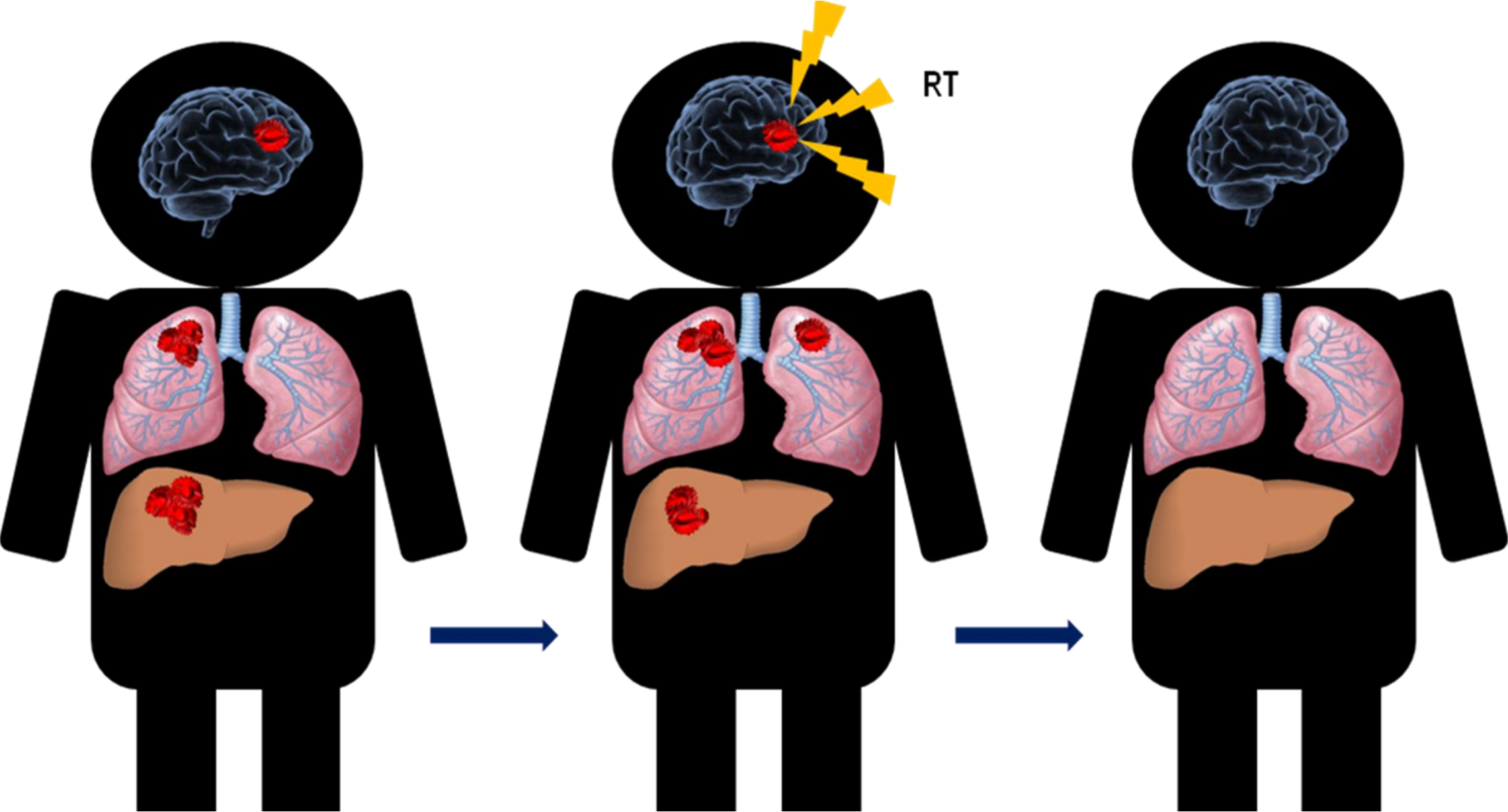
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

RadiolInmunoterapia

Índice

1. Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
2. Cambios en el TME por RT
3. Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
4. YIN y YANG de las combinaciones
5. Propuestas futuras
6. Conclusiones

Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”



Abscopal effects of radiotherapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotherapy

Antonio M Grimaldi¹, Ester Simeone¹, Diana Giannarelli², Paolo Muto³, Sara Falivene³, Valentina Borzillo⁴, Francesca Maria Giugliano⁵, Fabio Sandomenico⁴, Antonella Petrillo⁶, Marcello Curvietto⁷, Assunta Esposito⁸, Miriam Paone⁹, Marco Palla¹, Giuseppe Palmieri¹, Corrado Caracò¹, Gennaro Ciliberto¹, Nicola Mozzillo¹, and Paolo A Ascierto^{1*}

Table 3. Type and site of response in patients with abscopal responses. Details of the site and dose of locoregional RT, and type of abscopal response observed in distant lesions

Patient, #	RT site (type)	RT dose, Gy/fractions	Response	Site of abscopal response (distant target lesions)
1.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver metastases
2.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Polvic relapse
3.	Chest wall (cutaneous relapse) + right axilla	50/25	PR	Liver and cutaneous metastases
4.	Right inguinal lymph node	20/5	PR	Gastric, cutaneous, lung, lymphodal and retroperitoneal abdominal metastases
5.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Liver, bilateral axillary and right ovarian metastases
6.	Brain (WBRT)	30/10	PR	Lung, cutaneous, lymphodal and abdominal metastases
7.	Right chest wall (cutaneous relapse)	30/10	SD	Lymphodal, cutaneous and chest wall metastases
8.	Vertebral metastasis	30/10	SD	Lung metastases
9.	Brain (SRT)	24/1	PR	Cutaneous metastases
10.	Brain (SRT)	20/1	PR	Liver metastases
11.	Brain (SRT)	24/1	PR	Lung metastases

The responses reported in the table are the systemic responses; however, all 11 patients with an abscopal response also had a local response to RT. Abbreviations: PR, partial response; RT, radiotherapy; SD, stable disease; SRT, stereotactic radiotherapy; WBRT, whole-brain radiotherapy.

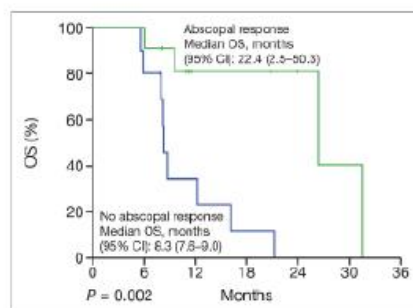
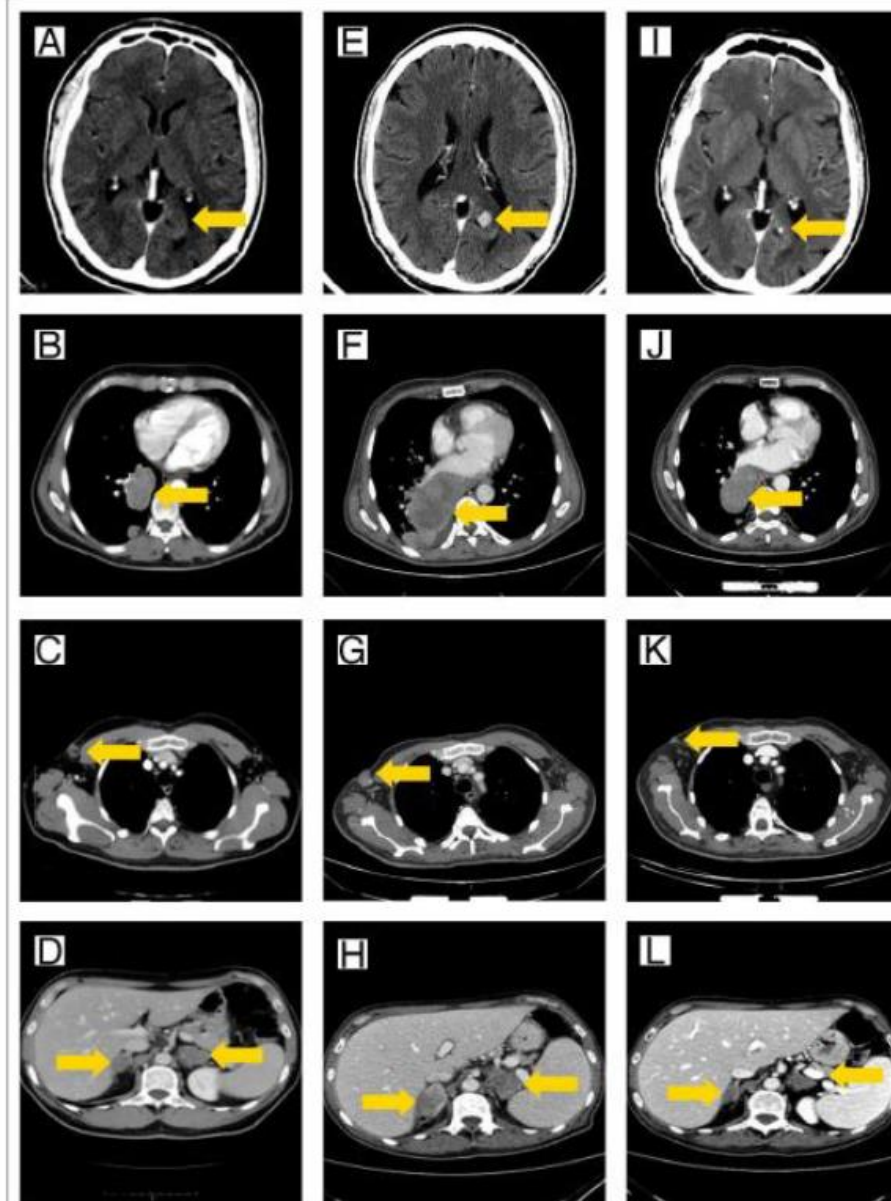


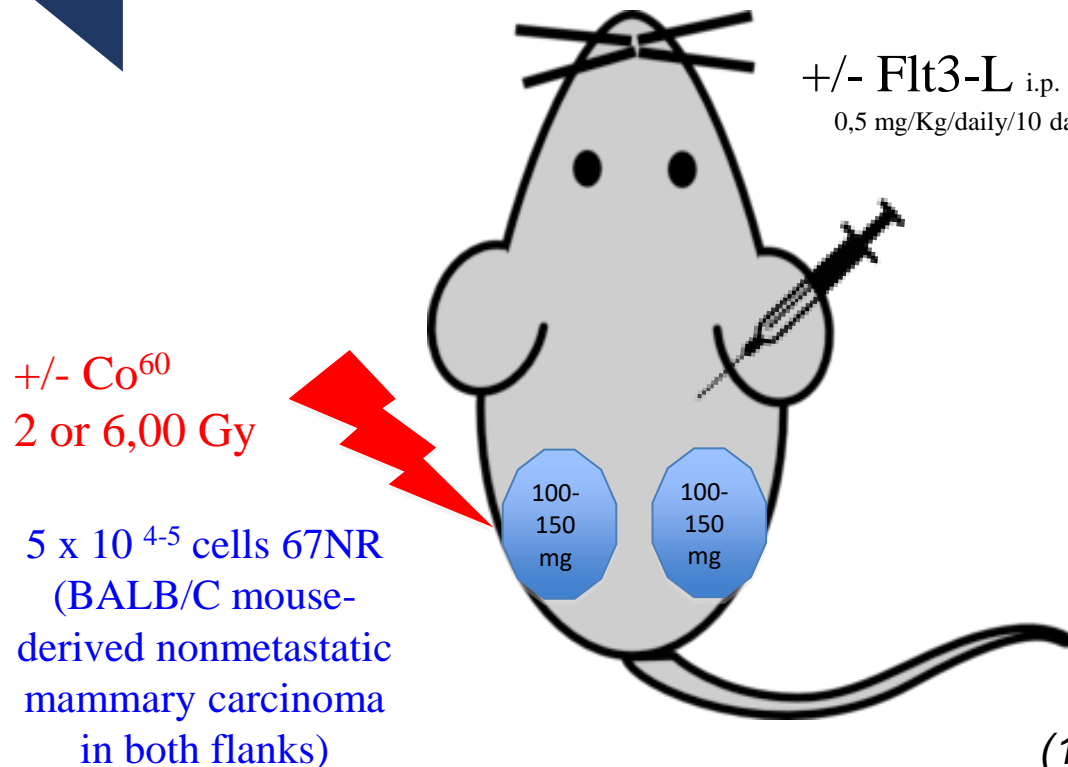
Figure 1. Patient survival according to abscopal responses. Kaplan-Meier curves depicting overall survival (OS) curves among patients who received RT after progression with ipilimumab, according to the presence or absence of an abscopal response (present in 11 patients and absent in 10 patients). Groups were compared using the log-rank test; $P = 0.002$.



Antes, en 2004!!

EFECTO ABSCOPAL, EVIDENCIA PRECLÍNICA DE SU BIOLOGÍA

Flt3-L: factor de crecimiento que estimula la producción de células dendríticas

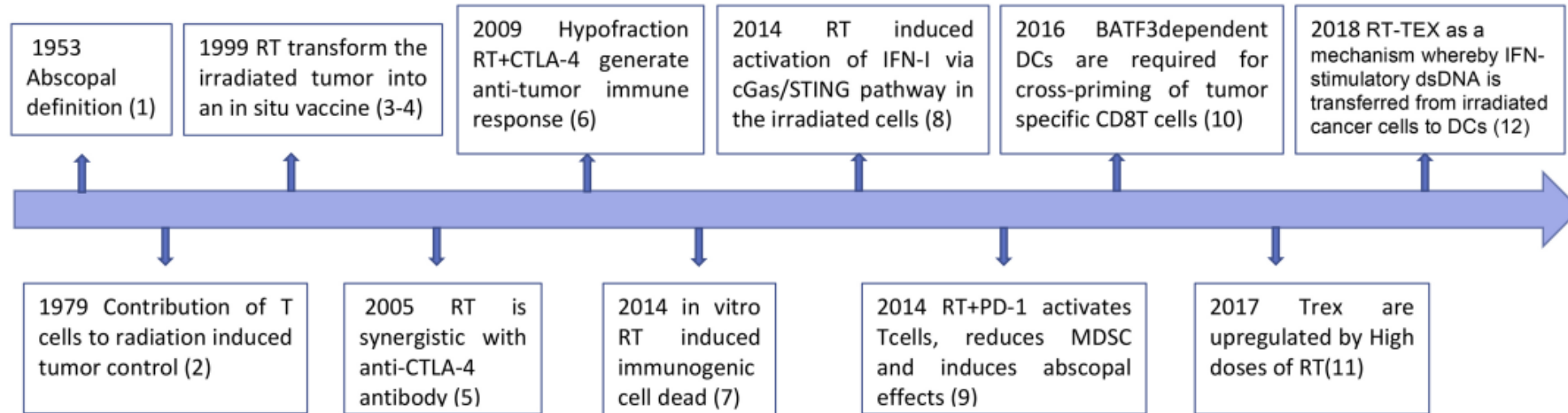


**No ocurre en ratones inmunodeprimidos:
Dependiente de cel T = inmunomediado**

No ocurre con tumores distintos:
Antígeno-específico

(1) Formenti, Demaria et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004

Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”



(1) MOLE RH. Whole body irradiation; radiobiology or medicine? Br J Radiol. 1953 May;26(305):234-41.

(2) Stone HB, Peters LJ, Milas L. Effect of host immune capability on radiocurability and subsequent transplantability of a murine fibrosarcoma. J Natl Cancer Inst. 1979;63(5):1229-35.

(3) Chakravarty PK, Alfieri A, Thomas EK, Beri V, Tanaka KE, Vikram B, et al. Flt3-ligand administration after radiation therapy prolongs survival in a murine model of metastatic lung cancer. Cancer Res. 1999;59(24):6028-32.

(4) Demaria S, NgB, Devitt ML et al. Ionizing radiation of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. Int J Radiat Oncol Biol Phys (2004) 58 (5):862-70.

(5) Demaria S, Kawashima N, Yang AM, 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 Jan 15;11(2 Pt 1):728-34.

(6) Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N, Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. Clin Cancer Res. 2009 Sep 1;15(17):5379-88

(7) Golden EB, Frances D, Pellicciotta I, Radiation fosters dose-dependent and chemotherapy-induced immunogenic cell death. Oncoimmunology 2014

(8) Deng L et al (2014) Sting dependent cytosolic DNA sensing promotes radiation induced type 1 interferon dependent antitumor immunity in immunogenic tumors. Immunity 41, 843-852)

(9) Dovedi SJ, Adlard AL, Lipowska-Bhalla G, et al Acquired resistance to fractionated radiotherapy can be overcome by concurrent PD-L1 blockade.

(10) Rodriguez-Ruiz ME, Rodriguez I, Garasa S, et al. Abscopal Effects of Radiotherapy Are Enhanced by Combined Immunostimulatory mAbs and Are Dependent on CD8 T Cells and Crosspriming. Cancer Res. 2016;76(20):5994-6005.

(11) Vanpouille-Box C, Alard A, Aryankalayil MJ, et al, DNA exonuclease Trex1 regulates radiotherapy-induced tumour immunogenicity. Nat Commun. 2017 Jun 9;8:15618.

(12) Diamond JM, Vanpouille-Box C Spada S Exosomes Shuttle TREX1-Sensitive IFN-Stimulatory dsDNA from Irradiated Cancer Cells to DCs. Cancer Immunol Res. 2018 Aug;6(8):910-920.

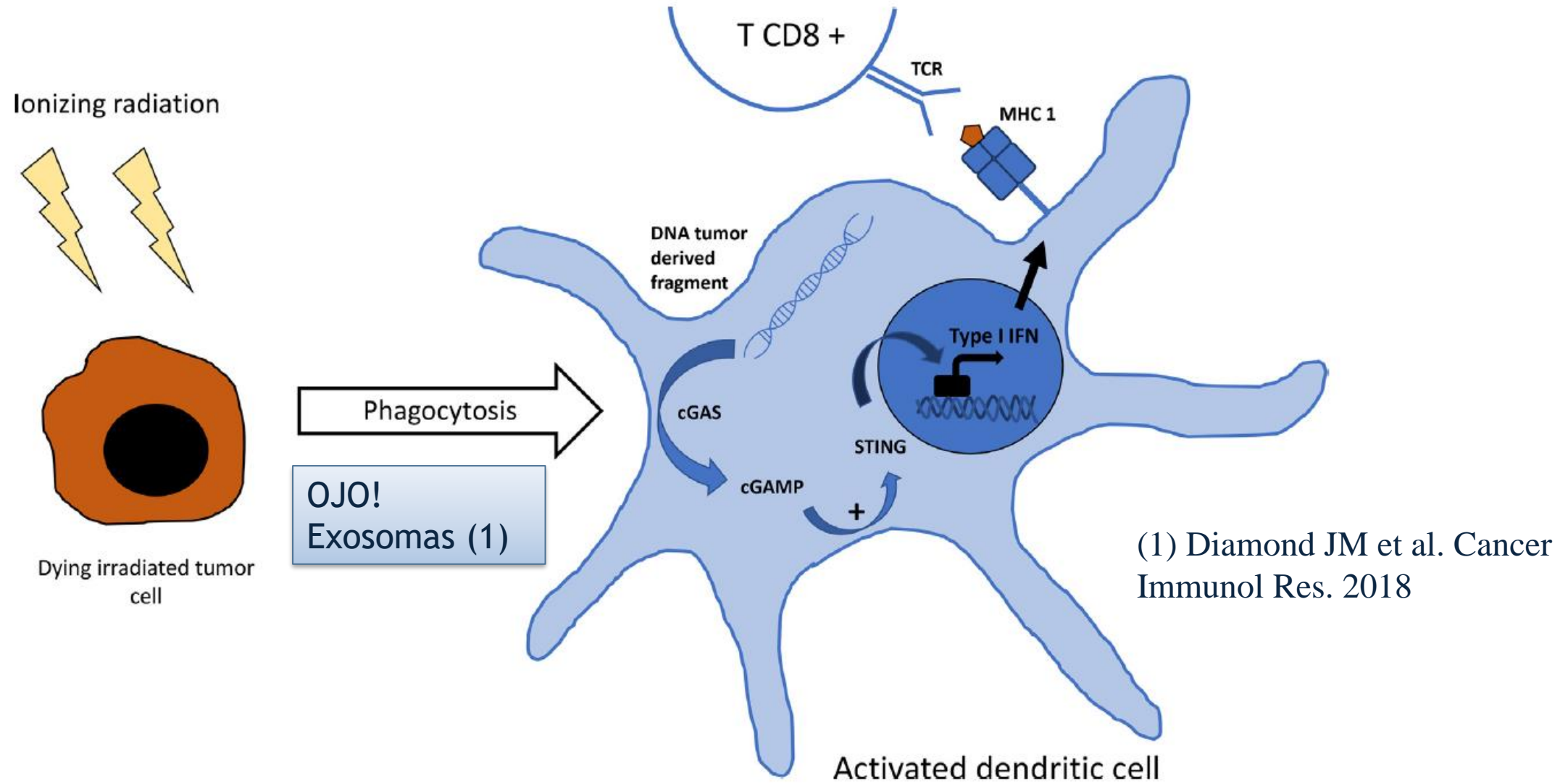


Fig. 2. cGAS-STING-dependent cytosolic DNA-sensing pathway mediates anti-tumor effects of radiation. After entering of tumor derived fragment of DNA into the dendritic cell cytoplasm, cyclic GMP-AMP synthase produces cyclic GMP-AMP which activates STING to up regulate the transcription of type I IFN genes. Type I IFN will then stimulate tumor associated antigens presentation by dendritic cells to T cells. cGAS: cyclic GMP-AMP synthase; cGAMP: cyclic GMP-AMP; STING: Stimulator of Interferon Genes; type I IFN: Type I interferon; MHC I: Major histopathology complex I; TCR: T cell receptor.

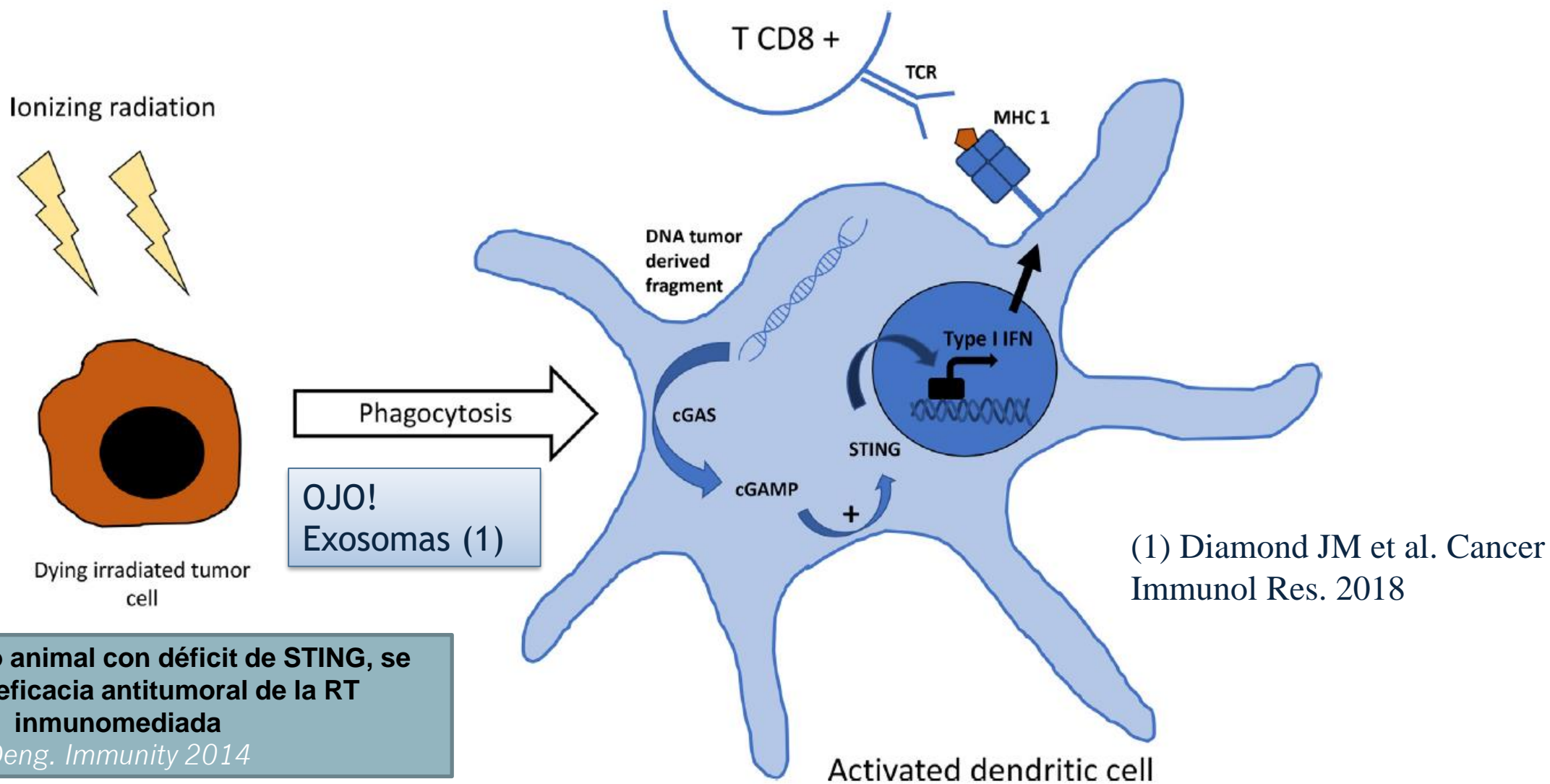
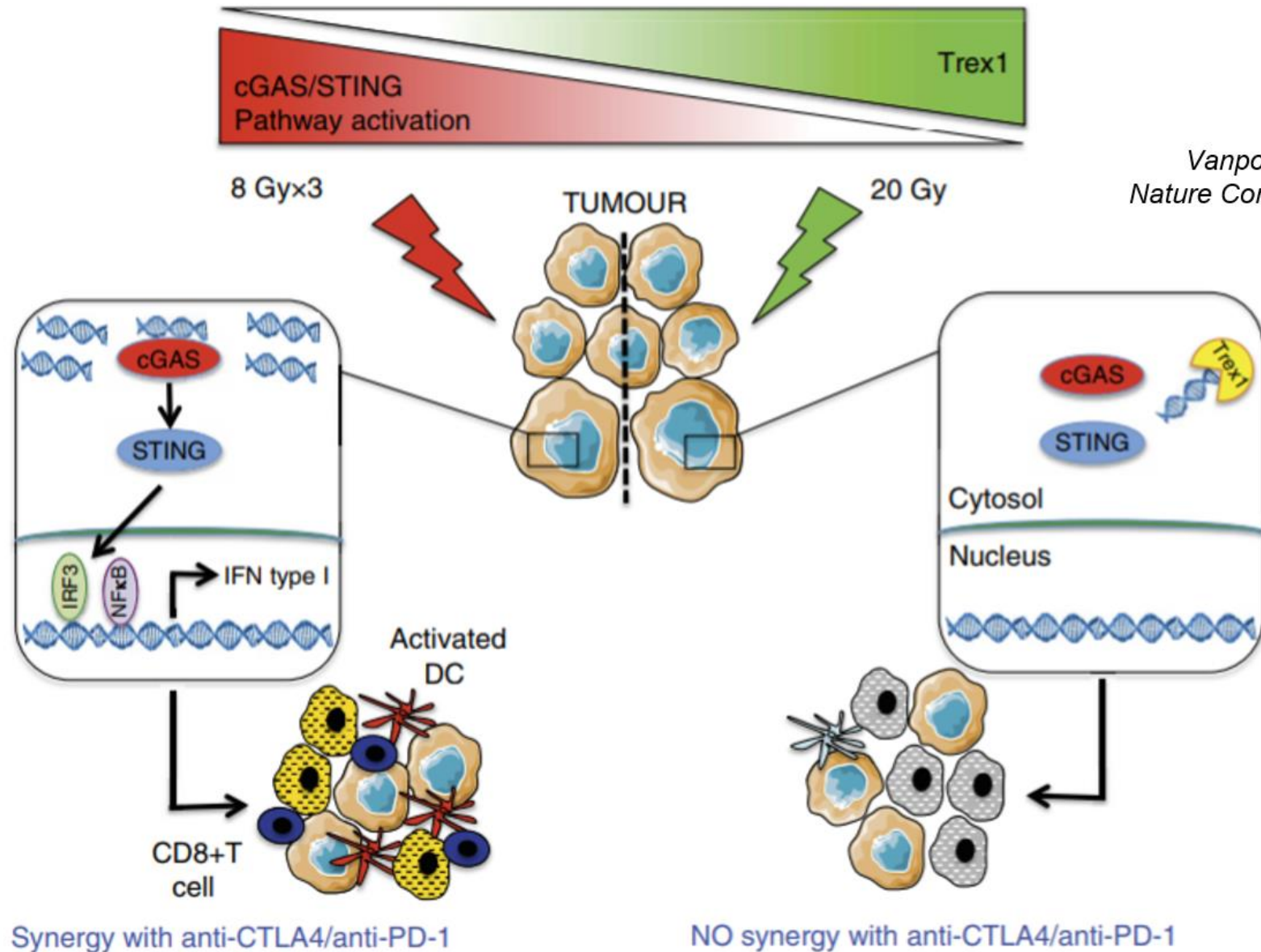


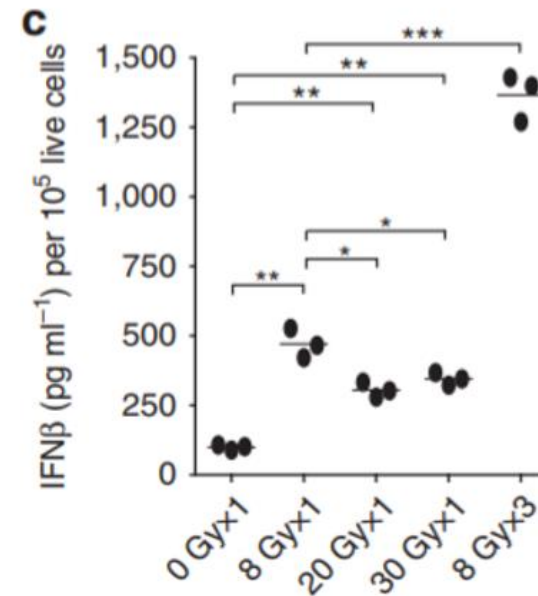
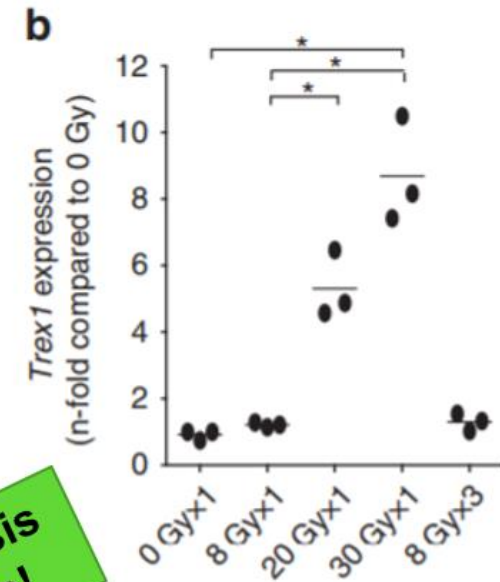
Fig. 2. cGAS-STING-dependent cytosolic DNA-sensing pathway mediates anti-tumor effects of radiation. After entering of tumor derived fragment of DNA into the dendritic cell cytoplasm, cyclic GMP-AMP synthase produces cyclic GMP-AMP which activates STING to up regulate the transcription of type I IFN genes. Type I IFN will then stimulate tumor associated antigens presentation by dendritic cells to T cells. cGAS: cyclic GMP-AMP synthase; cGAMP: cyclic GMP-AMP; STING: Stimulator of Interferon Genes; type I IFN: Type I interferon; MHC I: Major histopathology complex I; TCR: T cell receptor.

La exonucleasa TREX1 regula la activación de STING (y posterior transcripción de genes IFN tipo I).



Vanpouille-Box et al,
Nature Communications 2017

TREX1 es dosis dependiente!



Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”

- El efecto abscopal es la respuesta tumoral a distancia del volumen irradiado
- Incidencia monoterapia 1% vs 50% con ICI
- Es tumor específico e inmunomediado por cél T
- Para activar el S.I. la RT necesita producir:
 - una muerte inmunogénica
 - liberación de DNA tumoral y
 - una activación de cGAS-STING



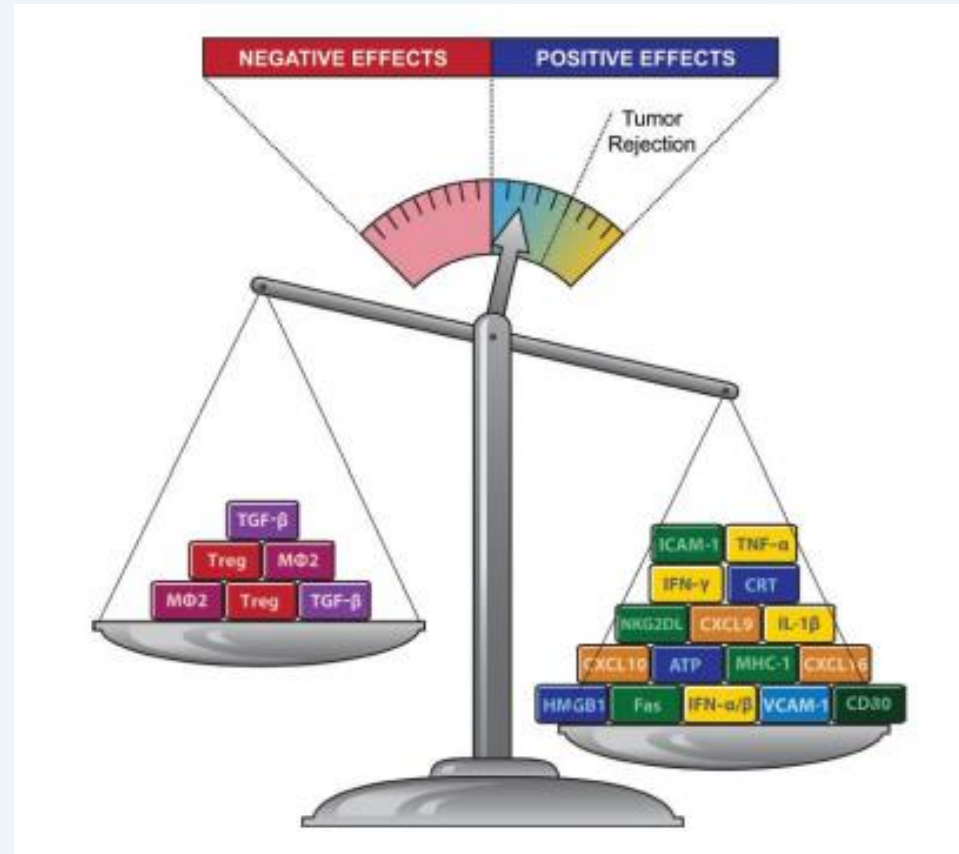
RadiolInmunoterapia

Índice

1. Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
2. Cambios en el TME por RT
3. Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
4. YIN y YANG de las combinaciones
5. Propuestas futuras
6. Conclusiones

EFFECTOS SOBRE EL SISTEMA INMUNE

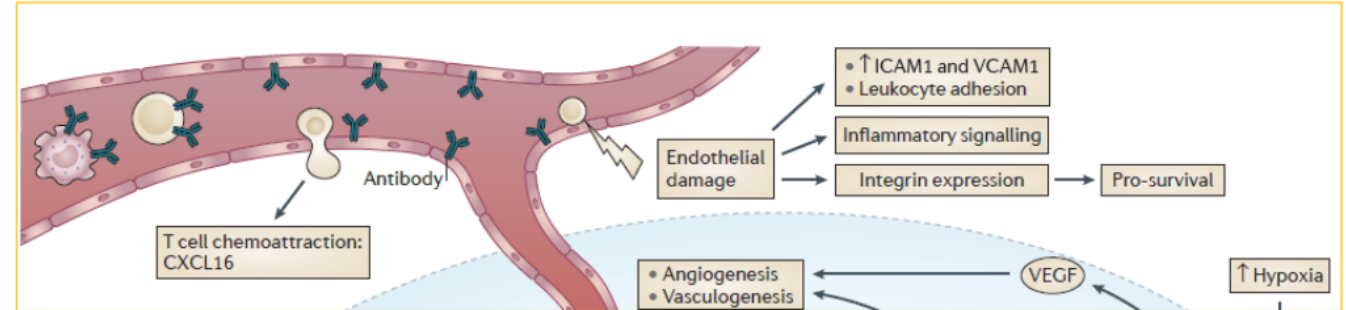
Cambios en el TME por RT



Formenti and Demaria. *J Natl Cancer Inst* 2013

Cambios en el TME por RT

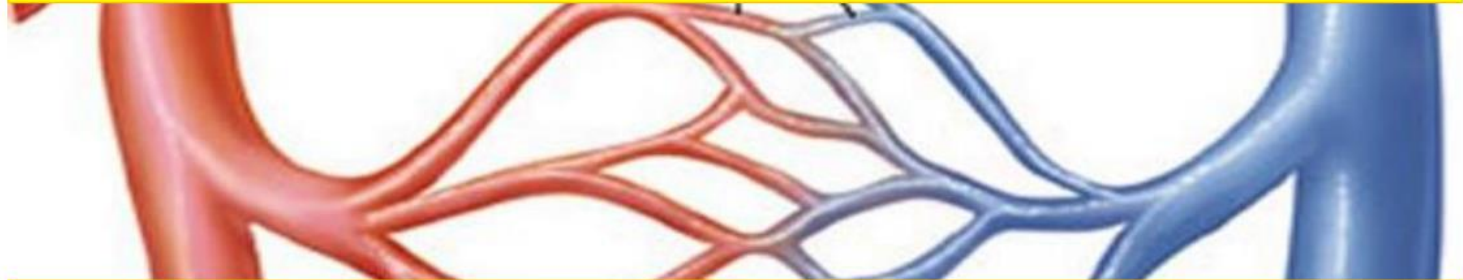
EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LOS VASOS



- Una de las primeras células a reaccionar tras RT (<6h) es la cél endotelial por su gran radiosensibilidad (García-Barros, Science 2003).
- La RT producirá despegamiento desde su mb basal, mayor permeabilidad y apoptosis que será dosis dependiente (Paris, Science 2001).
- Se crea un estado pro-trombótico caracterizado por agregación plaquetaria, formación de microtrombos y aumento de la adhesión de células inflamatorias al endotelio, con su consiguiente diapédesis perivascular.

Cambios en el TME por RT

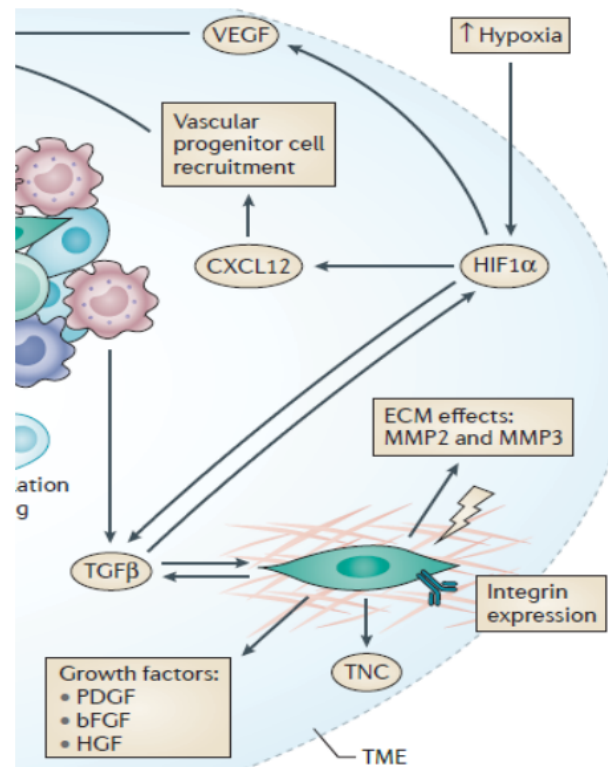
EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE LOS VASOS



- Los vasos más dañados estructuralmente son los de la microcirculación. (Baker Cancer Invest. 1989).
- La hipoxia generada por el colapso de la circulación será mayor cuando las dosis por fracción excedan los 10-15Gy.
- La perfusión sanguínea de los vasos a dosis por fracción por encima de 10Gy se reduce, no así con el normofraccionamiento. (Park, Radiat Res 2012)
- Inducción de quimioquinas y citoquinas que atraen a células inmunes.
- Inducción de vasculogénesis via HIF1 α secundario a la hipoxia.

Cambios en el TME por RT

EFFECTOS DE LA RADIOTERAPIA SOBRE EL ESTROMA



- Los CAF o fibroblastos asociados a cáncer son la célula mayoritaria del estroma tumoral.
- Su % varía según estadio e histología tumoral; p.e. Ca páncreas es más desmoplásico/ECM.
- Secretan:
 - ECM: Tenascina C, colágeno I
 - TGF- β
 - Citoquinas (HGF, PDGF)
 - Quimioquinas (CXCL12)
- Tienen capacidad de invasión pero la pierden con la radioterapia (Hellevik, *Radiat. Oncol.* 2012) gracias a la expresión de integrinas: ($\alpha 2$, $\beta 1$ and $\alpha 5$).
- Integrina $\beta 1$ se ha relacionado con supervivencia de CAF y con radiorresistencia.

RadiolInmunoterapia

Índice

1. Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
2. Cambios en el TME por RT
3. Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
4. YIN y YANG de las combinaciones
5. Propuestas futuras
6. Conclusiones

Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia

- Mayores tasas de respuestas en tumores inmunogénicos (melanoma, NSCLC, RCC).
- Continúa habiendo tumores sin respuesta (páncreas, GBM, CyC).
- ¿La combinación con la radioterapia es SEGURA?
 - Pacientes paliativos tratados
 - Casos clínicos publicados (Postow 2012, Grimaldi 2014)
 - EC con resultados positivos como PACIFIC

Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia

Inmunomodulación tisular u organoespecífica

Entendida como una regulación
inmune diferente por cada tejido

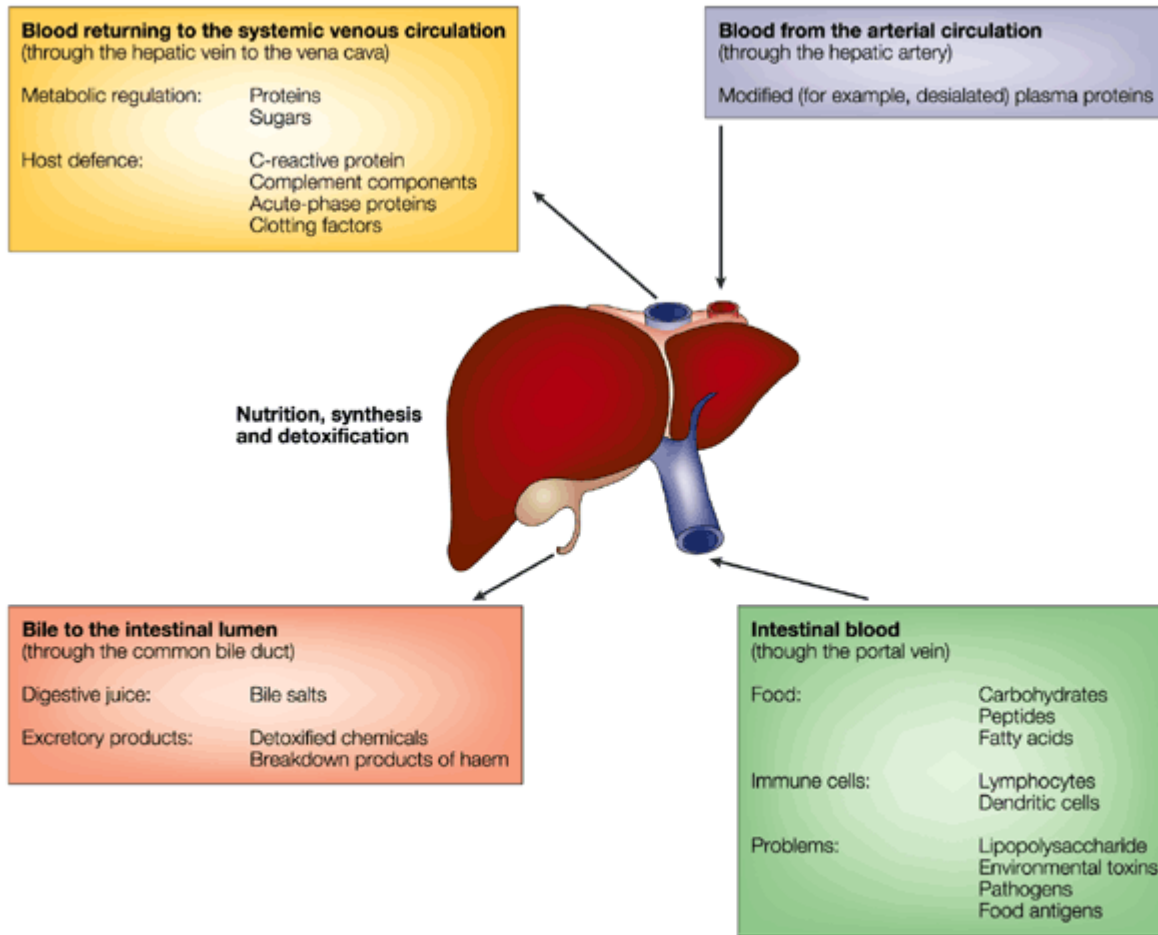
Ejemplos:

- **Hueso** > TGF- β
- **SNC** y barrera hematoencefálica
- **Hígado** como profesional de la
inmunotolerancia a Ag intestinales



"Liver Metastasis Irradiation Can Restore
Immunotherapeutic Responsiveness"
(Demaria, Formenti. Trends in immunology 2021)

Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia



Nature Reviews | Immunology

Ian Nicholas Crispe. *Nature Reviews Immunology* 2003

- Los pac con mts hepáticas tienen peor Px
- También en tratamientos con ICI (1, 2)
- En CHC también existe inmunotolerancia (3)
- Existe evidencias clínicas de la sinergia de SBRT + antiPDL1 en pacientes metastásicos de colangioCa (4) y CHC locales (5).

(1) Yu et al. *Nat Med* 2021

(2) Lee j et al. *Sic Immunol* 2020

(3) Prieto J. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015

(4) Liu. *J Immunotherapy of Cancer* 2019

(5) Chiang et al. *Frontiers in Oncology* 2019

Radiolnmunoterapia

Índice

1. Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
2. Cambios en el TME por RT
3. Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
4. YIN y YANG de las combinaciones
5. Propuestas futuras
6. Conclusiones

YIN y YANG de las combinaciones

MÚLTIPLES EC NEGATIVOS

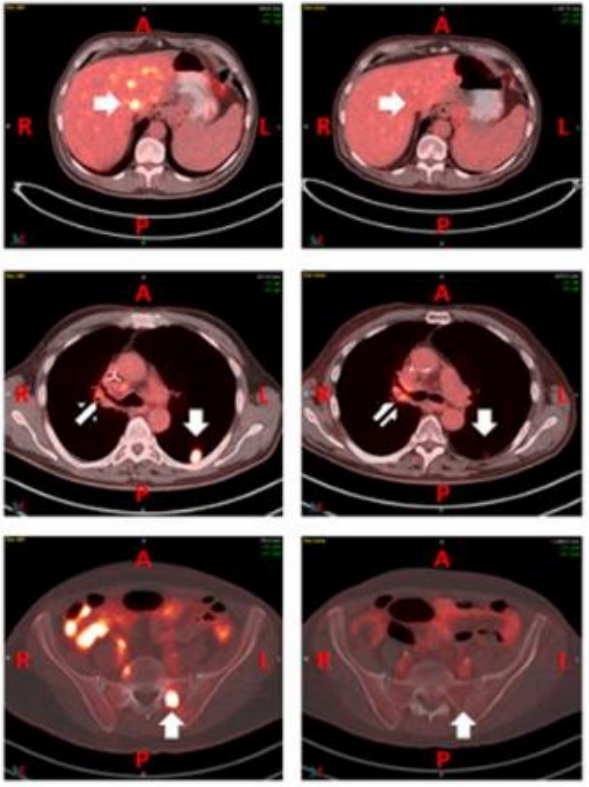
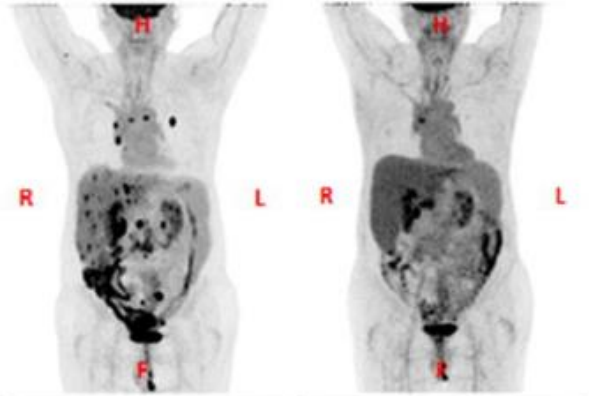
- Sin brazo control ICI monoT
- Sin estudio preclínico previo
- Sin biomarcadores



EC POSITIVOS

- QT+RT y ICI adyuvante
- RT-ICI en pulmón/melanoma y CyC

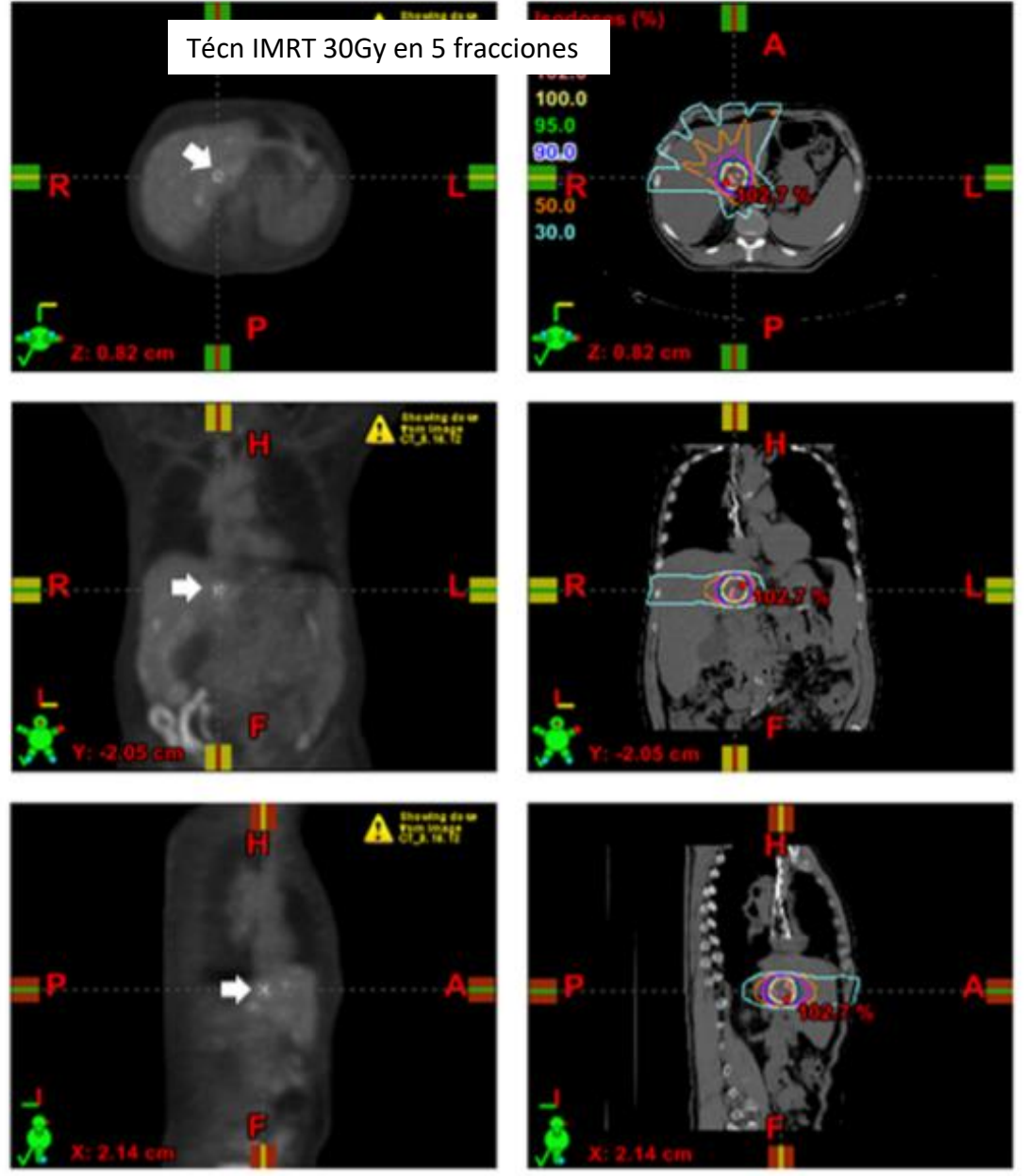
EC negativos



August 2012 PET/CT January 2013 PET/CT

Golden et al. Cancer Immunol Res. 2013

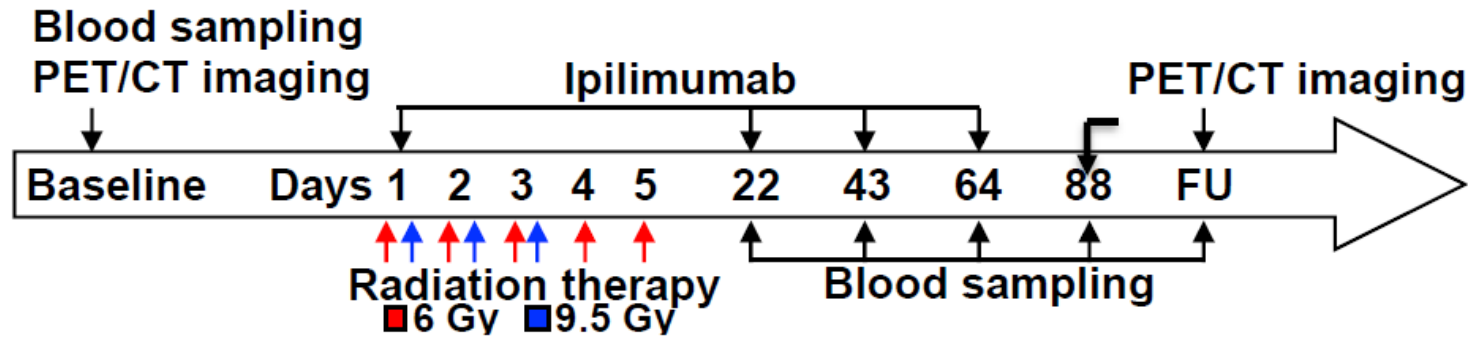
Técnic IMRT 30Gy en 5 fracciones



August 2012 PET/CT

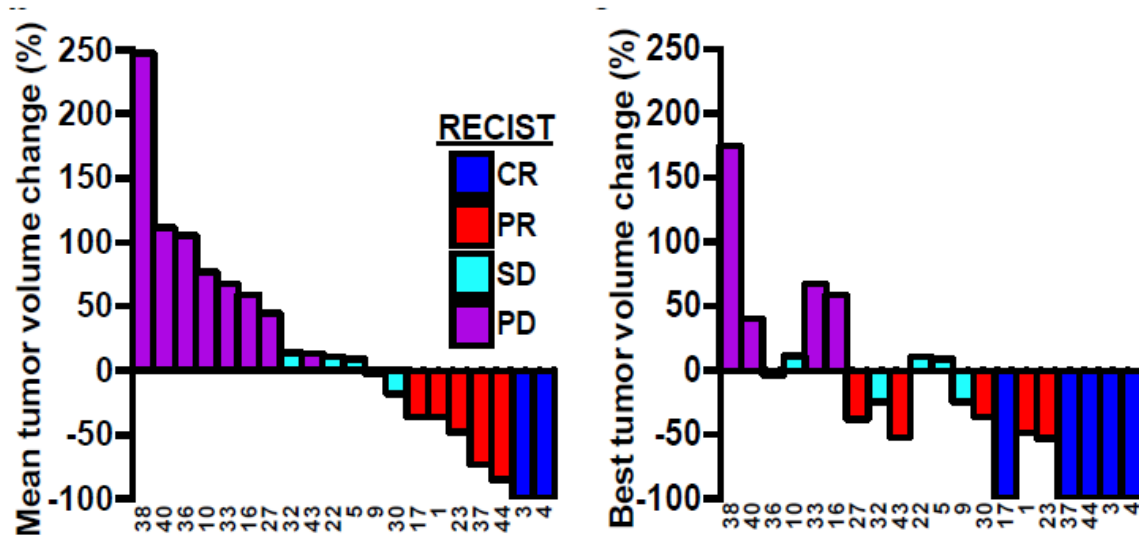
August 2012 CT/sim

Ipilimumab y RT en NSCLC refractarios a quimioterapia (NCT 02221739)



Expresión de PD-L1 y TIL en tumor no fueron pronósticos

Formenti et al. Nat Med 2018

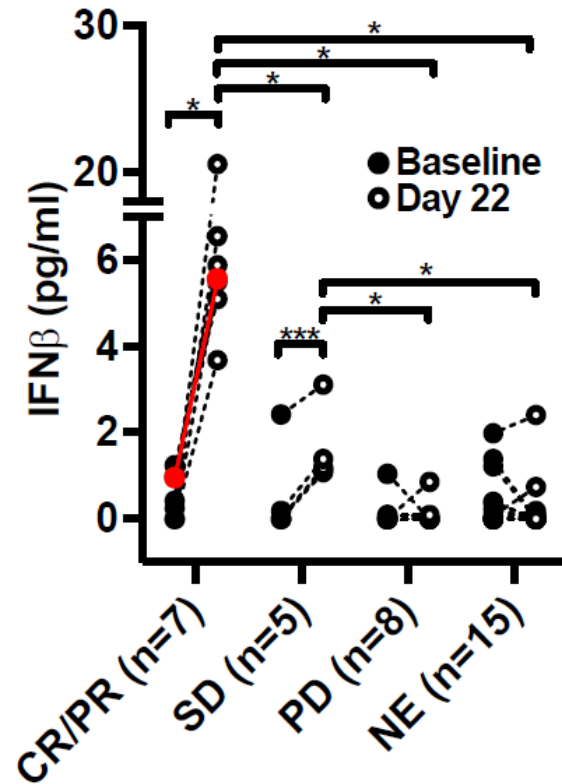


Response : 18%
(RECIST v1.1)

CR = 2
PR = 5
SD = 5
PD = 28

Total pts = 39

La producción de IFN- β tras RT se relacionaba con respuesta



Hombre de 61 años, NSCLC EIV con:

1. Mts SNC reseca
2. Tumor hilar dcho
3. Mts LID
4. Múltiples GG mediastínicos
5. GG supraclavicular izq

RT (6Gy x 5) a hilio dcho + Ipi

Formenti et al. Nat Med 2018

Randomized Phase II Trial of Nivolumab With Stereotactic Body Radiotherapy Versus Nivolumab Alone in Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

Sean McBride, MD, MPH¹; Eric Sherman, MD^{2,3}; C. Jillian Tsai, MD, PhD¹; Shrujal Baxi, MD, MPH²; Jahan Aghalar, MD¹; Juliana Eng, MD¹; Wanqing Iris Zhi, MD, PhD¹; Daniel McFarland, DO¹; Loren Scott Michel, MD¹; Robert Young, MD⁴; Robert Lefkowitz, MD⁴; Daniel Spielsinger, BS¹; Zhigang Zhang, PhD⁵; Jessica Flynn, BS⁵; Lara Dunn, MD^{2,3}; Alan Ho, MD, PhD^{2,3}; Nadeem Riaz, MD, MSc¹; David Pfister, MD^{2,3}; and Nancy Lee, MD¹

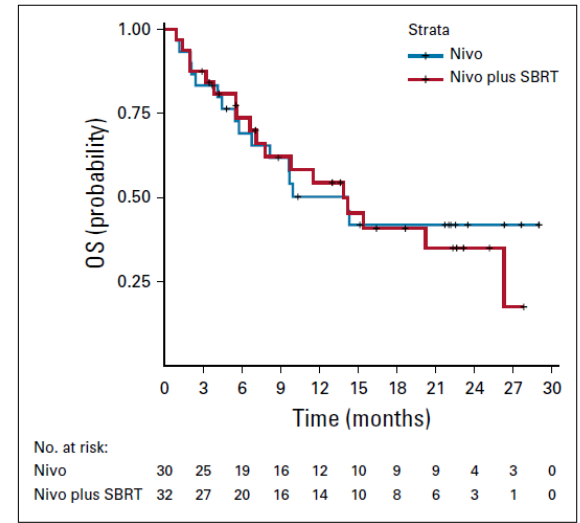
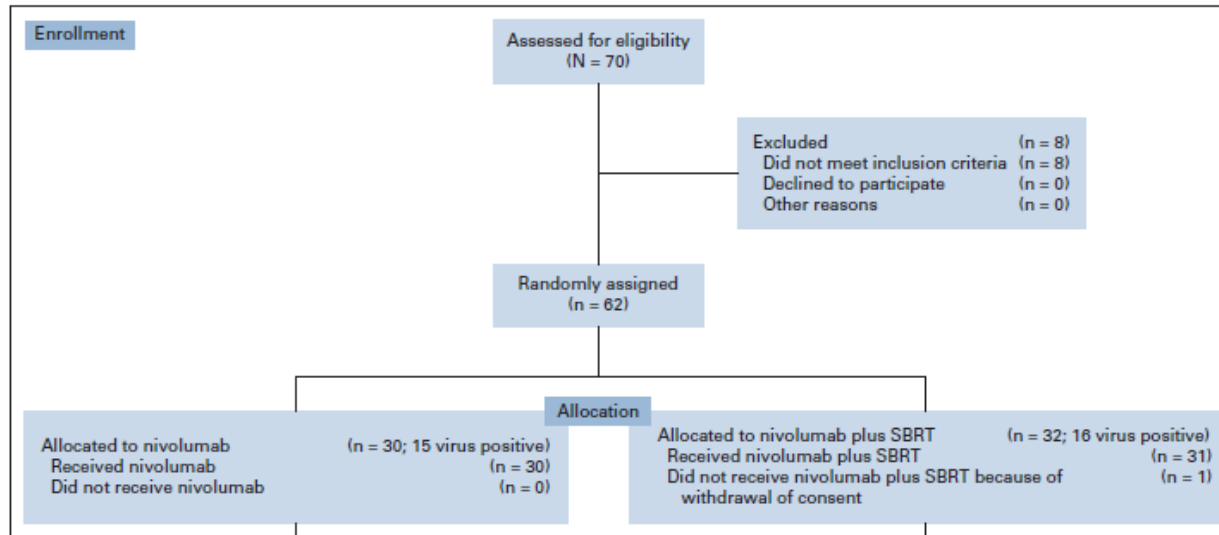


FIG 2. Overall survival (OS) in the intention-to-treat population (n = 62). Nivo, nivolumab; SBRT, stereotactic body radiotherapy.



SBRT 9 Gy x 3 fx

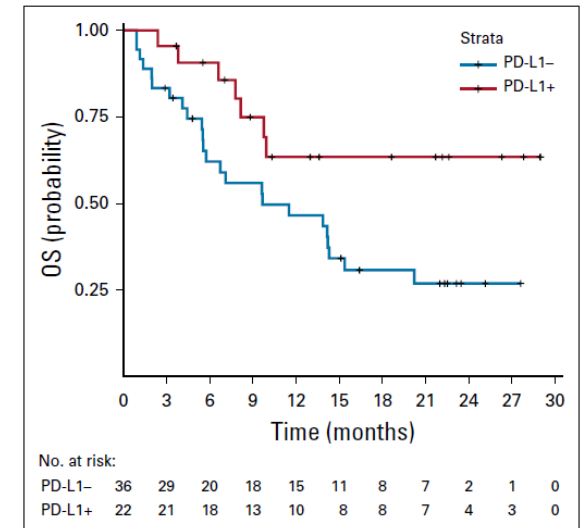
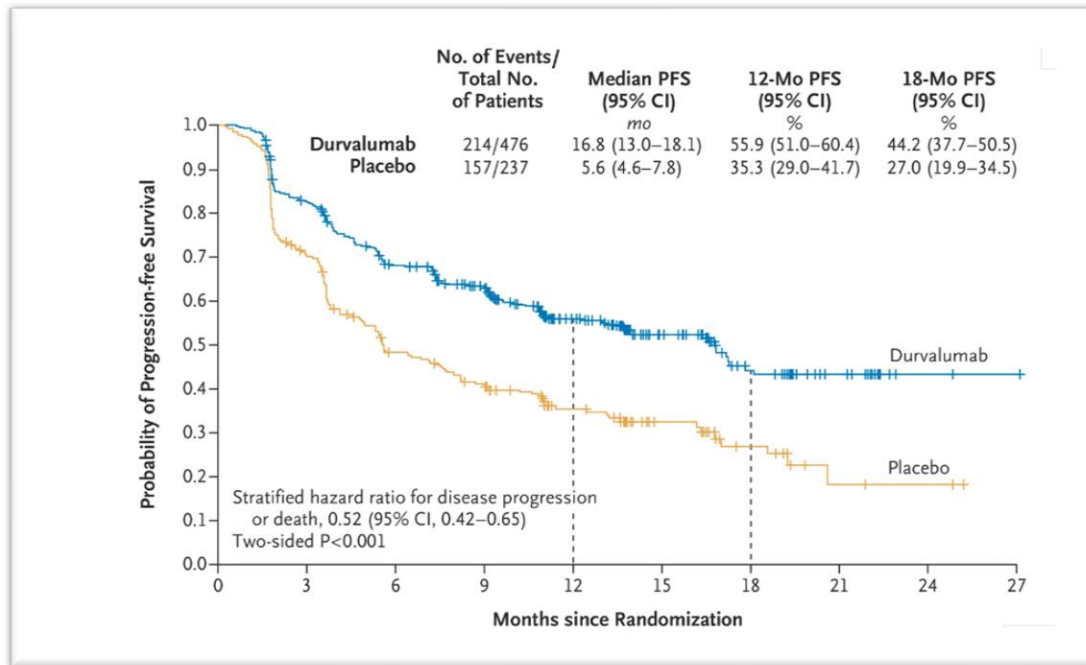


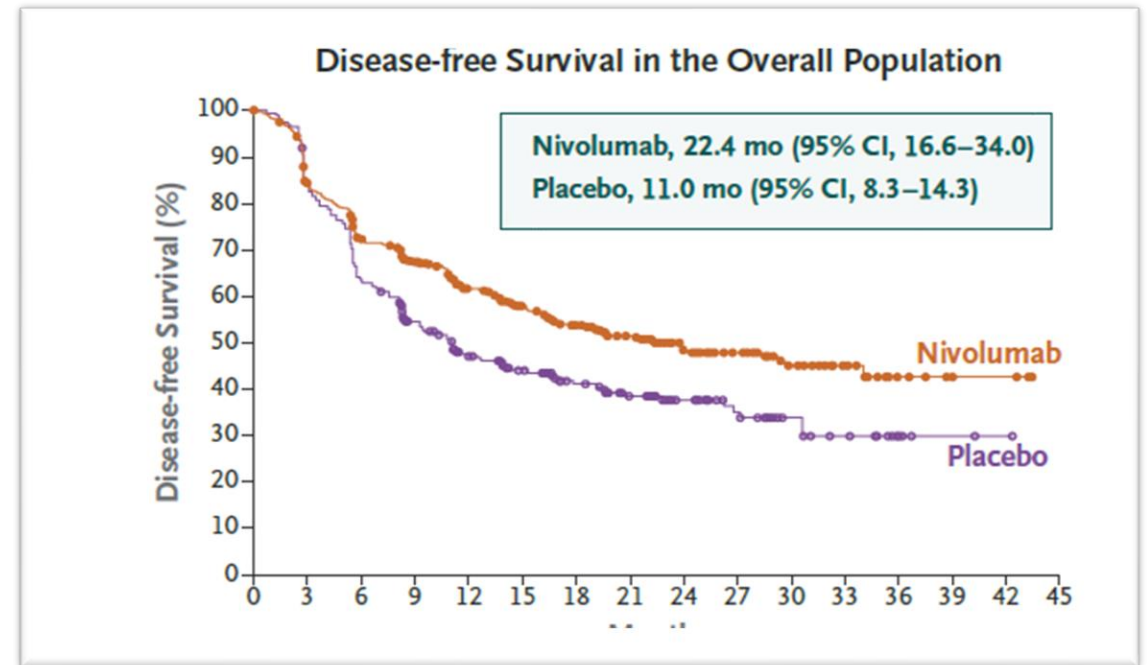
FIG 3. Overall survival (OS) by programmed death-ligand 1 (PD-L1)-positive (+) or -negative (-) status (n = 58).

YIN y YANG de las combinaciones

Hasta ahora sabemos que la estrategia de Quimio+Radioterapia y ICI adyuvante es efectiva, pero no conocemos el mecanismo biológico subyacente.



PACIFIC TRIAL



CheckMate 577

YIN y YANG de las combinaciones

Ongoing clinical trials of stereotactic ablative radiotherapy and immune checkpoint inhibitors combination in early-stage non-small cell lung cancer

Ref.	Phase	n	Stage	SABR dose	ICI agent	ICI sequence	Status
NCT03833154 [38]	III randomized	706	I-II	NM; 3-8 fx	Durvalumab	Sequential	Recruiting
NCT04214262 [39]	III randomized	460	I-II	NM; 3-5 fx	Atezolizumab	Concurrent	Recruiting
NCT03110978 [40]	II randomized	140	I-IIA	50 Gy/4 fx; 70 Gy/10 fx	Nivolumab	Concurrent	Recruiting
NCT03446547 [41]	II randomized	216	I	NM; 3-4 fx	Durvalumab	Sequential	Recruiting
NCT03148327 [42]	I-II randomized	105	I-IIA	54 Gy/3 fx; 50 Gy/4 fx; 65 Gy/10 fx	Durvalumab	Concurrent	Recruiting
NCT03050554 [43]	I-II	56	I	48 Gy/4 fx; 50 Gy/5 fx	Avelumab	Concurrent	Not recruiting
NCT03383302 [44]	I-II	31	I-II	54 Gy/3 fx; 55 Gy/5 fx	Nivolumab	Sequential	Recruiting
NCT02599454 [45]	I	33	I	50 Gy/4 fx; 50 Gy/5 fx	Atezolizumab	Induction	Not recruiting

SABR: Stereotactic ablative body radiotherapy; ICI: Immune checkpoint inhibitor; Gy: Gray; NM: Not mentioned.

Adaptado de Javier Luna et al. *World J Clin Oncol.* 2021

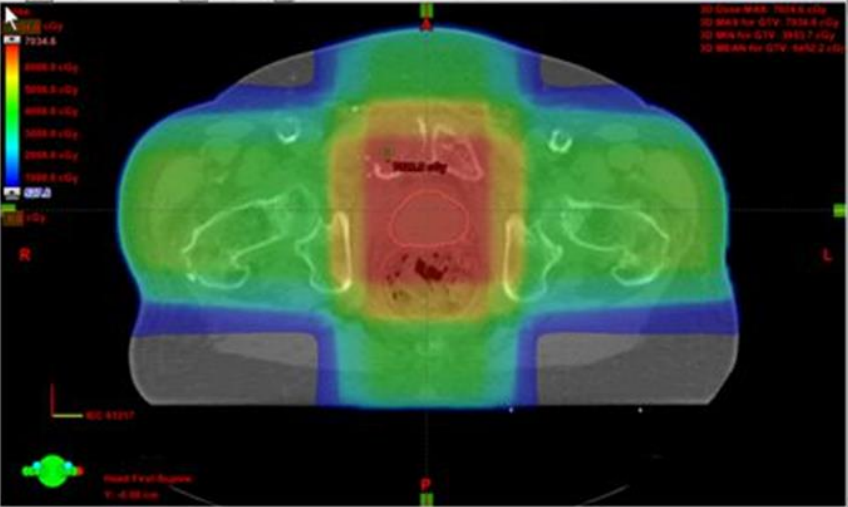
RadiolInmunoterapia

Índice

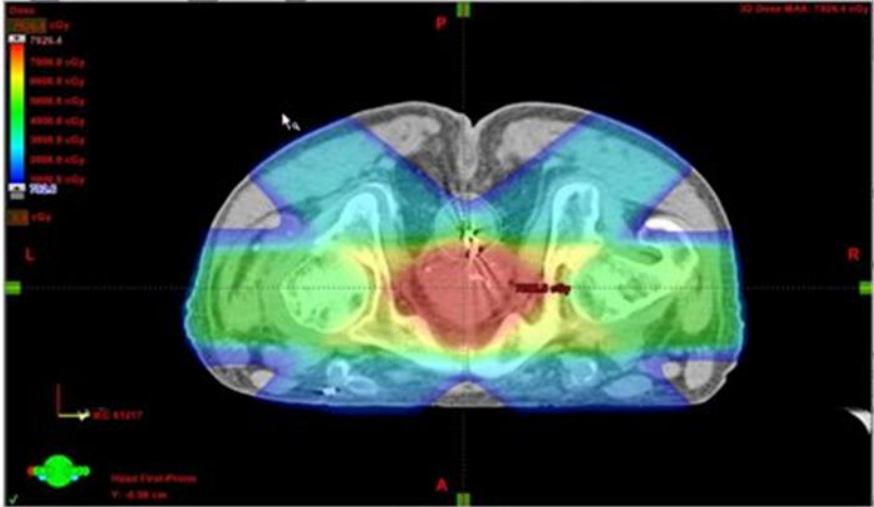
1. Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
2. Cambios en el TME por RT
3. Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
4. YIN y YANG de las combinaciones
5. Propuestas futuras
6. Conclusiones

Propuestas futuras

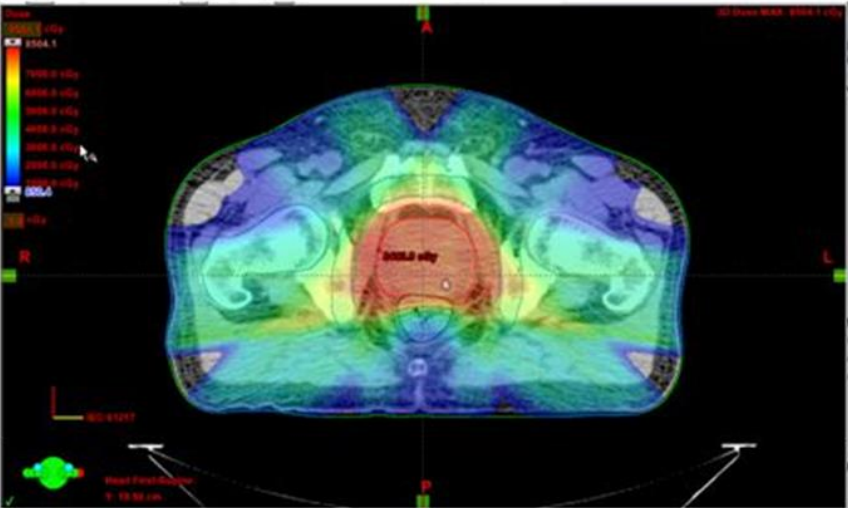
2D RT



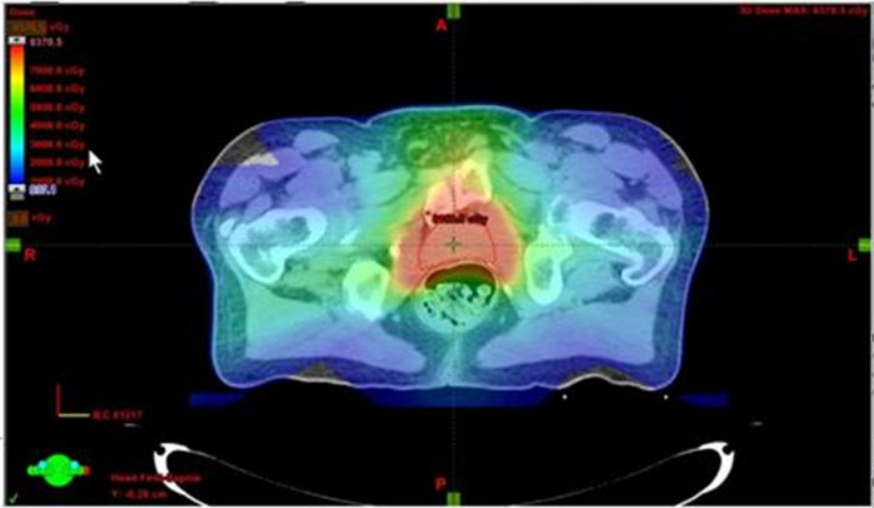
3DCRT



IMRT

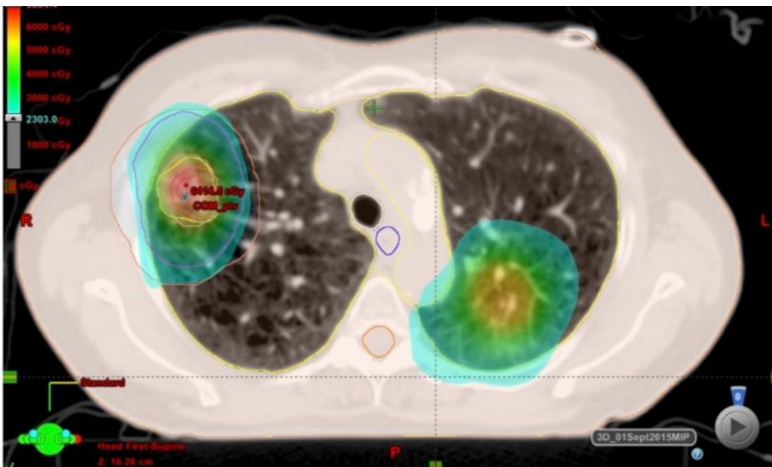


Rapid Arc



Fotones en IMRT vs SBRT

- La toxicidad hematológica durante la QTRT de un pulmón se relaciona con la irradiación vertebral (1).
- En SBRT:
 - Se administran múltiples arcos no coplanares, que disminuyen la irradiación de tejidos.
 - Existe un gradiente de dosis elevado en la periferia del tumor, intentando que la dosis de prescripción descienda a la mitad en 1-2 cm alrededor del tumor.
 - Reduce la irradiación de adenopatías próximas -> mejor inmunoestimulación (2).
 - Reduce la irradiación de sangre circulante (3).

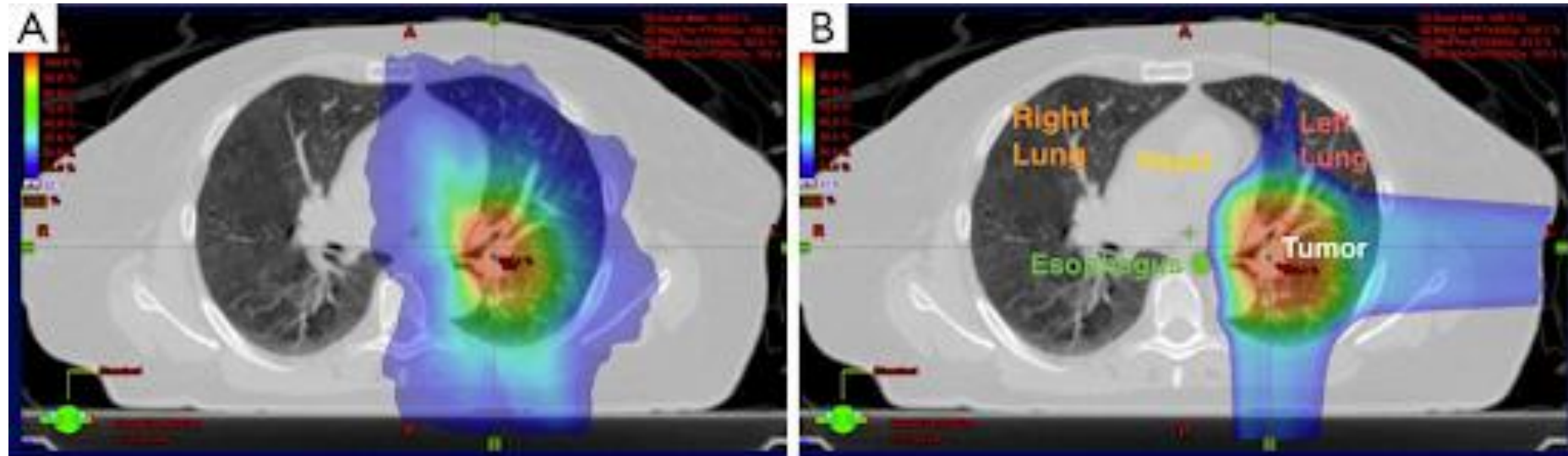


(1) Deek MP et al. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 (IMRT)

(2) Marciscano AE et al. *Clin Cancer Res.* 2018

(3) Yovino S et al. *Cancer Invest.* 2013

Protones vs Fotones



Producen la misma activación inmune?

Gameiro SR et al. *Int J Rad Oncol Biol Phys*. 2016: sí, estudio preclínico.

Radioterapia Flash

- Tanto con fotones como con protones.
- Se define como aquella que administra 40 Gy-120 Gy/seg.
- El control local parece similar pero tiene menores efectos adversos.

Por qué?

- Consume el oxígeno del tejido y protege a los tejidos sanos de las radiaciones mediante hipoxia transitoria.
- Constatado en modelos animales de tumores cerebrales y abdominales (1) (2)

(1) Montay-Gruel P et al. Radiother Oncol. 2018

(2) Loo BW et al. Int J Radiat Oncol. 2017

(3) Girdhani S et al. Cancer Res. 2019

Radioterapia Flash

- Tanto con fotones como con protones.
- Se define como aquella que administra 40 Gy-120 Gy/seg.
- El control local parece similar pero tiene menores efectos adversos.

Por qué?

- Consume el oxígeno del tejido y protege a los tejidos sanos de las radiaciones mediante hipoxia transitoria.
- Constatado en modelos animales de tumores cerebrales y abdominales (1) (2)

Es más inmunoestimuladora?

(1) *Montay-Gruel P et al. Radiother Oncol. 2018*

(2) *Loo BW et al. Int J Radiat Oncol. 2017*

(3) *Girdhani S et al. Cancer Res. 2019*

Radioterapia Flash

- Tanto con fotones como con protones.
- Se define como aquella que administra 40 Gy-120 Gy/seg.
- El control local parece similar pero tiene menores efectos adversos.

Por qué?

- Consume el oxígeno del tejido y protege a los tejidos sanos de las radiaciones mediante hipoxia transitoria.
- Constatado en modelos animales de tumores cerebrales y abdominales (1) (2)

Es más inmunoestimuladora?

En modelos animales (3):

- maduración de DC
- la señalización de proteína quinasa C en linfocitos
- apoptosis de linfocitos T inducida por calcio

(1) Montay-Gruel P et al. *Radiother Oncol.* 2018

(2) Loo BW et al. *Int J Radiat Oncol.* 2017

(3) Girdhani S et al. *Cancer Res.* 2019

Radioterapia Flash

- Tanto con fotones como con protones.
- Se define como aquella que administra 40 Gy-120 Gy/seg.
- El control local parece similar pero tiene menores efectos adversos.

Por qué?

- Consume el oxígeno del tejido y protege a los tejidos sanos de las radiaciones mediante hipoxia transitoria.
- Constatado en modelos animales de tumores cerebrales y abdominales (1) (2)

Es más inmunoestimuladora?



En modelos animales (3):

- maduración de DC
- la señalización de proteína quinasa C en linfocitos
- apoptosis de linfocitos T inducida por calcio

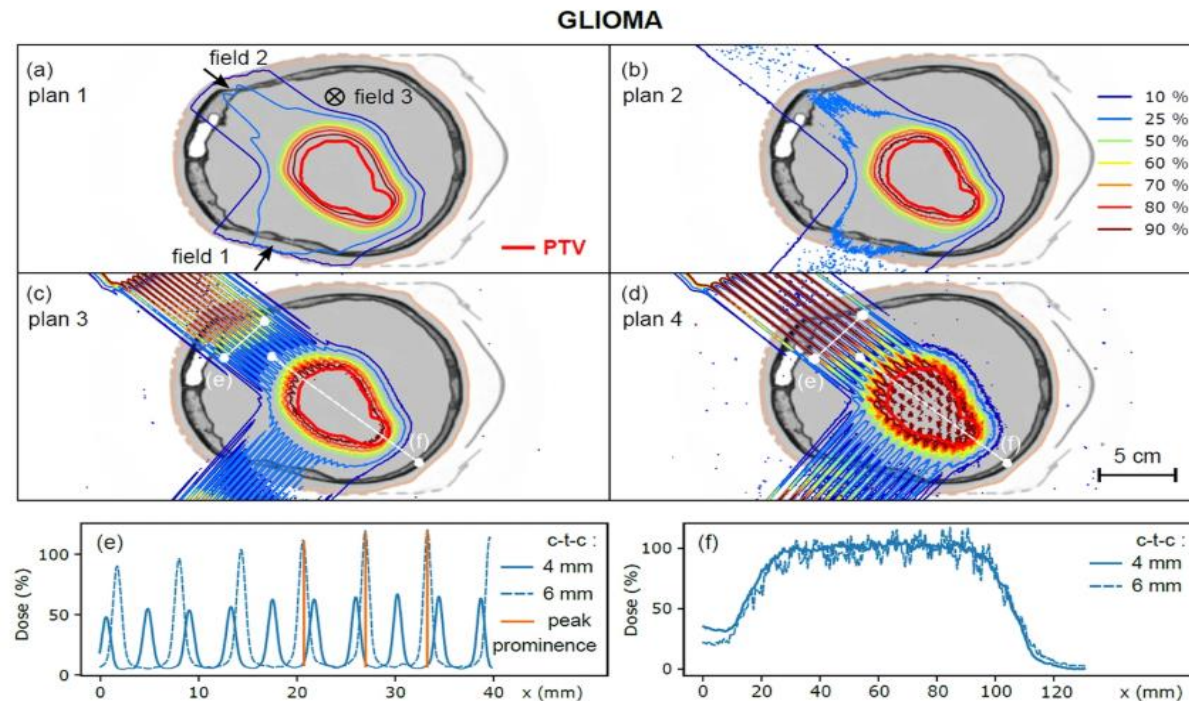
(1) Montay-Gruel P et al. *Radiother Oncol.* 2018

(2) Loo BW et al. *Int J Radiat Oncol.* 2017

(3) Girdhani S et al. *Cancer Res.* 2019

Radioterapia de protones con “minihaces”

From: First proton minibeam radiation therapy treatment plan evaluation



(a–d) Dose distributions calculated for plans 1 to 4 (glioma). Dose profiles are plotted in the healthy tissue region (e, depth 3 cm) and in the target volume (f) for plans 3 and 4. The prominence of the peaks is displayed in orange for the ctc of 6 mm.

- Deja espacios dentro del volumen de planificación sin tratar.
- Objetivo: aumentar la dosis de radiación disminuyendo los efectos secundarios.
- Es más inmunoestimulador (1) que los haces mayores – preclínico.

(1) Bouchet A et al. PLoS One. 2013

(2) Lansonneur P et al. Sci Rep. 2020

Reproducida con autorización de: Prezado et al (2).

Radiolnmunoterapia

Índice

- Evolución del concepto “respuesta abscopal por RT”
- Cambios en el TME por RT
- Situaciones desfavorables para ICIs / tejidos con inmunotolerancia
- YIN y YANG de las combinaciones
- Propuestas futuras
- Conclusiones

Conclusiones

- La RT incide sobre los vasos, el estroma y el sist inmune del TME.
- La RT es capaz de hacer una suelta de Ag y DAMPs, además de estimular la presentación Ag y la migración de LT CD8+ al tumor.
- El efecto abscopal es inmunomediado y tumor-específico.
- Su incidencia con inmunoterapia es del 50%.
- La combinación con inmunoterapia parece una buena opción, pero se necesitan ensayos preclínicos
- Es necesario el desarrollo paralelo de biomarcadores

Gracias por su atención

olwenleaman@gmail.com