

XV CONGRESO ARGENTINO
E INTERNACIONAL
DE MASTOLOGÍA



Dr. Roberto Salgado



Evaluación de TILs y PDL1 en el manejo del cáncer de mama triple negativo. ¿Cuánta evidencia más necesitamos?

“Lo que ves ,es todo lo que hay”

Daniel Kahneman

No poseo conflictos de interés

Muchas gracias por la invitación a dar esta conferencia sobre la evaluación de PD-L1 en el manejo del cáncer de mama Triple negativo.

Mi cita favorita es “Lo que ves, es todo lo que hay” de un psicólogo muy famoso, Daniel Kahneman y que en realidad será lo más importante de mi charla.

Para hablar de PD-L1 debemos mencionar también los TILs (tumor-infiltrating lymphocytes / Linfocitos tumorales). Les mostraré cómo podemos utilizar ambos en nuestra práctica diaria.

Los TILs poseen un alto nivel de evidencia como factor pronóstico (IB). La pregunta ahora es ¿Está cambiando nuestra práctica? Considero que debería utilizarse como un factor pronóstico más, junto con todos los otros, como el tamaño tumoral y el compromiso ganglionar. Se cuestiona que no alcanza un nivel de evidencia IA, es decir, de utilidad clínica, pero ¿cuál es el nivel de evidencia de los otros factores pronósticos que venimos utilizando hace décadas? ¿Cuál es el nivel de evidencia de la invasión linfovascular o del índice de activi-

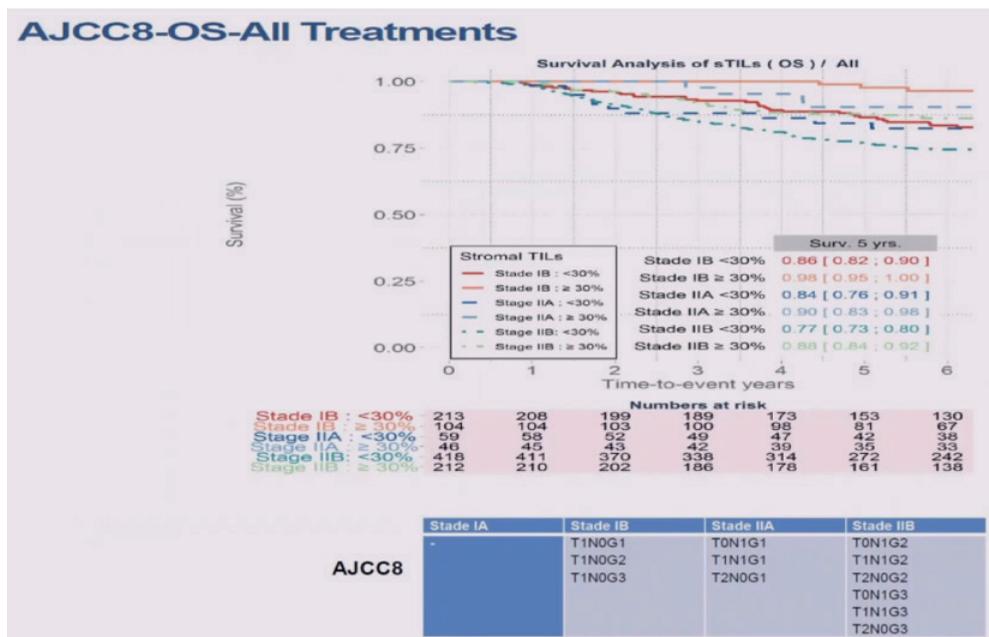
dad mitótica o del grado histológico? ¿Alguna vez fueron estudiados en forma prospectiva? La respuesta es, no. La razón por la que los utilizamos es porque nos dan una idea de la evolución de los pacientes cuando analizamos la combinación de todos ellos. Y también deberíamos incluir a los TILs. Se están llevando a cabo estudios para poder usar los TILs como una variable binaria con el fin de escalar o desescalar el tratamiento del cáncer de mama triple negativo.

Hoy diré que los TILs son un factor pronóstico muy útil, porque nos dan información que no nos brindan las otras variables.

¿Cómo debemos utilizar los TILs?

Pueden ayudarnos a decidir qué tratamiento dar, por ejemplo: Imagínense un caso de una paciente mayor con comorbilidades, y que presenta un tumor de 2 cm con 70% de TILs. El pronóstico es bueno, entonces los TILs nos permiten optar, para esa paciente en particular, por un esquema de quimioterapia menos agresivo, por ejemplo, 4 ciclos en vez de 6. Así, es como los utilizan muchos oncólogos hoy en día, pero otros todavía se resisten, porque consideran que los TILs no tienen el nivel de evidencia IA como para tomar conducta clínica. Los estudios ya están en curso y seguramente algún día vamos a poder usar TILs como variable binaria para escalar o desescalar tratamientos, usar o no usar una determinada droga. Debo decir que, al día de hoy, no deben utilizarse en forma independiente, sino que deben ser analizados en conjunto con el resto de los otros factores pronósticos.

Gráfico 1.

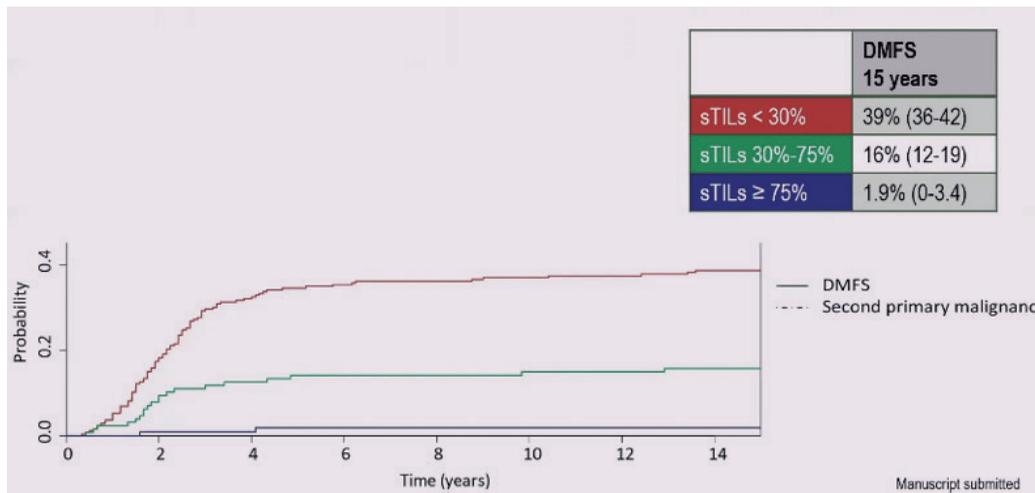


Como ejemplo, en el gráfico 1 perteneciente a un estudio ya presentado, que incluyo 9 estudios prospectivos fase 3 y más de 2 mil pacientes, podemos ver que una paciente con cáncer de mama triple negativo estadio IB con más de 30% de TILs, alcanza casi 100% de supervivencia. Una paciente en estadio II, con un tamaño tumoral de

hasta 2 cm, con muchos TILs, tiene mejor evolución que las pacientes con estadio I y pocos linfocitos. Entonces pueden darse cuenta de que uno podría cambiar la estadificación de tumores triple negativos en base a la cantidad de TILs.

En este estudio el grado histológico no fue relevante como factor pronóstico y esto ha sido confirmado también por muchas otras publicaciones. Esto sugiere que los TILs, en tumores triple negativos serían en realidad mucho más importantes que el grado histológico. Sin embargo, muchos oncólogos se siguen guiando por el grado histológico para tomar una conducta terapéutica. No debería ser así ya que es el sistema inmunológico el que determina la evolución de estas pacientes y no el grado histológico o el índice mitótico. Es por ello, que la inmunoterapia funciona en los cánceres de mama triple negativos y no tanto en los tumores luminales, donde las variables histopatológicas clásicas son las que determinan su evolución.

Gráfico 2.



En un estudio de 500 pacientes de alrededor de 40 años con cáncer de mama triple negativo, identificamos un grupo que había sido seguido 15 años y que nunca había recibido quimioterapia. En el gráfico 2 podemos ver que aquellas pacientes cuyos tumores presentaban mayor porcentaje de TILs (>75%) tenían un riesgo de recidiva inferior al 2%.

Todas estas pacientes son tratadas habitualmente con esquemas de quimioterapia demasiado extensos y quizás las estamos sobretratando. Los TILs podrían ser de utilidad para definir el tratamiento. No existe ninguna otra variable que nos dé hoy esta información en los tumores triples negativos, es la inmunidad la que nos va a marcar la diferencia, no el grado histológico o las características del tumor.

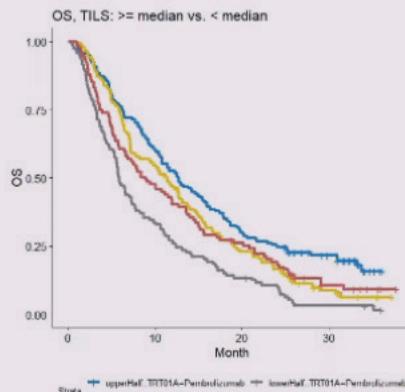
Si hablamos sobre predicción, el estudio fase 3, KEYNOTE-119, con un diseño sencillo, pembrolizumab vs. quimioterapia, fue negativo para PD-L1 como valor predictivo. Pero al analizar los TILs en el gráfico 3, se observa como predicen el beneficio en supervivencia global del Pembrolizumab en el cáncer de mama metastásico triple negativo.

Gráfico 2.

OS in subpopulation defined by TILs median cutpoint (TILs \geq 5% vs. $<$ 5%)

Tumor marker studies Levels of evidence	
Level Ia	Prospective randomized controlled trial designed to address the tumor marker utility
Level Ib	Prospective trial not designed to address tumor marker but design accommodates tumor marker utility
	⚠ For a predictive marker the trial must be a \bar{R} controlled trial
	+ \geq 1 validation study

- For TPC arm, the yellow and red curves represent the TILs \geq 5% and TILs $<$ 5%, with little difference observed
- For Pembro arm, there is separation according to the median TILs cut-off consistent with testing as a continuous measure



El IMpassion130 es un estudio sumamente importante, muy debatido, muy controversial y estoy muy contento de que se haya hecho, porque introdujo la inmunoterapia en el cáncer. Ya conocemos los datos que mostraron un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en el grupo PDL1 positivo.

Los autores de este estudio hicieron una comparación de todas las pruebas disponibles y más utilizadas por los patólogos para determinación de PD-L1 (SP142, SP263 y 22C3) y concluyeron, según mi interpretación, en que hay muchas pruebas que pueden predecir el beneficio de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo, pero basándose en sus propios datos. Para decir que una prueba es mejor que otra no debe hacerse comparando el HR o tasas supervivencia, sino analizando la interacción entre el biomarcador y el tratamiento. Esta es una opinión y estoy seguro de que no todos estarán de acuerdo, por eso es necesario debatir.

Si en los ensayos se analiza el HR para PD-L1 y TILs juntos y luego por separado siempre se encuentran valores similares. Lo cual sugiere que cuando está uno presente siempre está el otro. Y tiene lógica porque todos los ensayos de PD-L1 están basados en el sistema inmune (PD-L1, TILs y las células plasmáticas)

La actualización del IMpassion130, muestra que si están los dos presentes (TILs y PD-L1), podríamos identificar las pacientes que van a tener mejor respuesta a la inmunoterapia (tumores enriquecidos inmunológicamente), pero hay que ser muy cuidadosos, ya que este es un análisis de subgrupo y seguramente no tenga poder estadístico.

El dosaje de PD-L1 es costoso, por eso los patólogos utilizan la presencia o no de TILs para decidir a quién solicitarlo. El concepto es que los TILs y el PD-L1 forman parte del mismo fenómeno biológico. De hecho, se ha podido ver una correlación lineal entre ellos. Para tener uno se debe tener el otro.

La industria está hoy muy interesada en pruebas de diagnóstico y biomarcadores. Nosotros discutimos con muchos patólogos, organizaciones internacionales como el Colegio Americano de patólogos, el Latinoamericano, la Sociedad Europea de Patología, grupos de expertos, entre los que está el "TILs working group" y hemos escrito un editorial publicado en *Lancet Oncology* 2020¹, que aliento a todos a que lo lean, vale la pena, porque los estudios de ahora no son claros y esto es importante para todos los oncólogos, los patólogos y también para la industria, ya que se genera mucha confusión en el campo de la terapia inmunológica. Por ejemplo, en el estudio de IMpassion131 de cáncer de mama triple negativo, el resultado fue negativo con un diseño muy similar al IMpassion130.

Si planteamos un caso de todos los días, un cáncer triple negativo con abundantes linfocitos, pero cuya determinación de PD-L1 fue totalmente negativa para SP142. En base a lo que presenté sobre los TILs, que predicen beneficio y buena evolución, como oncólogos ¿qué hacemos, nada? ¿Ignoramos el hecho de que hay tantos TILs? ¿Le pedimos al patólogo que lo vuelva a evaluar, o que considere usar otro tipo de ensayo de PD-L1? Lo importante es que ahora sí conocemos que hay algunas pruebas que son menos sensibles, que la determinación de SP142 tiene menos sensibilidad que otras pruebas, pero todas predicen beneficio. Hoy podemos decir que este caso fue un falso negativo. Con la prueba que determina SP142 se pasan por alto pacientes que podrían beneficiarse con la inmunoterapia. Esto no es una cuestión de juicio, sino una cuestión fáctica de evidencias publicadas en los últimos meses.

¿Qué pensarían los oncólogos de nosotros los patólogos si les dijésemos que vamos a optar por una de tres pruebas diagnósticas existentes, todas con distinta sensibilidad para la determinación de receptores hormonales, dependiendo de la droga que deseen utilizar para tratar a una paciente con cáncer de mama hormono dependiente? Esto significa que se nos van a "perder" algunas pacientes, es decir, van a dejar de tratar a un grupo de pacientes. Esto no es de buena práctica. ¿Lo mismo ocurriría para el Her2, aceptaríamos pruebas

distintas con distintos puntos de corte para distintas drogas u órganos? Tampoco lo haríamos para PI3K. Entonces, ¿por qué lo aceptamos para PD-L1?

¿Por qué aceptamos estas pruebas de diagnóstico combinado (CdX), cuando en realidad sabemos que hay mucha evidencia de que este modelo no funciona en nuestra práctica diaria?

¿Por qué los patólogos somos tan críticos de estas pruebas de diagnóstico combinado? Porque creemos que los ensayos clínicos están diseñados para validar un biomarcador o una droga, pero no una prueba diagnóstica. La comunidad médica es la que debe determinar las características y utilidad de estas pruebas, no un ensayo clínico ni tampoco la industria. Somos nosotros como comunidad médica, junto con la industria, junto con los pacientes y junto a las autoridades regulatorias quienes debemos validarla.

Este es el nuevo marco que propongo para trabajar, usar TILs y PD-L1 juntos de una manera reproducible. La evidencia es clara, no es un biomarcador perfecto, pero es muy útil en la práctica diaria. Solamente necesitamos un microscopio, hematoxilina-eosina y entrenamiento, que se puede realizar gratuitamente a través de una herramienta virtual (www.tilsinbreastcancer.org). La evaluación de los TILs la podemos hacer al momento del diagnóstico, otorgando un puntaje a la cantidad de linfocitos que observamos, solo se necesitan unos minutos más de trabajo.

Sabemos que una paciente con un tumor triple negativo estadio I con muchos TILs tiene una excelente supervivencia a 5 años, independientemente del tratamiento. Estamos hoy sobre tratando a muchas de estas pacientes.

La presencia de TILs y la determinación de PD-L1 predice la respuesta a la inmunoterapia, lo que es lógico ya que la inmunoterapia necesita que las células del sistema inmunitario estén presentes.

Si los patólogos nos acostumbramos a informar la presencia de TILs en nuestra práctica diaria y no solo ante la solicitud específica, el oncólogo contará con esta importante información pronóstica y predictiva en el informe histopatológico inicial. Lo que le permitirá agilizar la tomar decisiones terapéuticas.

Cuando los pacientes desarrollan metástasis, el anticuerpo PD-L1 debe dosarse en el tumor primario y no en la metástasis. Por supuesto que si no tenemos esa posibilidad entonces la determinación de deberá hacerse sobre la metástasis.

Si no tenemos células inmunológicas no tendremos PD-L1. Si estamos ante la presencia de gran cantidad de TILs, probablemente no importe qué prueba diagnóstica utilicemos siempre y cuando esté validada siguiendo los estándares internacionales de calidad.

El mensaje más importante de mi conferencia es que el uso de cualquier biomarcador en la práctica clínica debe ser consensuado entre los patólogos, oncólogos, pacientes, instituciones regulatorias y la industria. Hasta ahora ha sido todo un proceso impulsado solamente por la industria. Tenemos que admitir también, que los oncólogos clínicos se concentran fundamentalmente en la eficacia y muchas veces no saben los problemas que enfrentan los patólogos para implementar el uso de biomarcadores.

En nuestro grupo, TIL-WG (International Immuno-Oncology Working Group) intentamos trabajar con todos los actores involucrados. Los invito a ver el video de nuestro grupo en YouTube, donde podrán encontrar información muy útil sobre este tema.

Los TILs, no son una moda y no estoy aquí para defenderlos, sino para presentarles la evidencia y dependerá de la comunidad decidir su implementación. Algunos patólogos dicen que no lo implementan porque los oncólogos no lo piden, pero yo creo que en realidad el oncólogo no conoce toda la evidencia. Otros patólogos son más proactivos y los informan. Hay que explicar por qué es importante y uno tiene que saber por qué es importante para poder explicarlo. Otros patólogos esperan que aparezcan en las guías internacionales. Sin embargo, ya existen algunas que mencionan su importancia para la práctica clínica, aunque aún no han sido formalmente introducidos, confío que esto va a ocurrir pronto.

El grupo de trabajo TIL-WG nuclea a más de 500 patólogos de 43 países. Hay algunos de Argentina, yo soy de Chile. También hemos incluido a oncólogos, estadistas y académicos, sumando así más de 600 miembros. Hemos realizado más de 50 publicaciones.

Les pido que sean parte de este grupo de trabajo, para poder colaborar con el desarrollo de los biomarcadores inmunológicos, no solamente en cáncer de mama, sino en otros cánceres también.

Ojalá les haya interesado la charla, aún cuando no estén de acuerdo con todo lo que dije, pero aquí estamos para discutir. Los invito a todos a formar parte del TIL-WG.

Muchas gracias

REFERENCIAS

1. Salgado R, Bellizzi AM, Rimm D et al. How current assay approval policies are leading to unintended imprecision medicine. *Lancet Oncol.*2020;21(11):1399-1401 ◀