



cuidados de
inmunoterapia
en cáncer

Módulo 5

Innovación del tratamiento en múltiples tumores

**Material
Formativo**

Cabeza y cuello

5.5 Innovaciones en el tratamiento de carcinoma escamoso de cabeza y cuello

El carcinoma escamoso de cáncer de cabeza y cuello (CECC) es el sexto cáncer más frecuente a nivel mundial.

Anualmente se estiman en el mundo 686.328 nuevos casos y 375.622 muertes anuales [1]. El CECC engloba un grupo de tumores que representan un reto oncológico, tanto por su incidencia y mortalidad, así como por la comorbilidad funcional y estética que presentan muchos de los pacientes.

Se trata de una patología heterogénea que engloba distintas localizaciones de los tumores primarios que surgen del epitelio escamoso en las distintas cavidades de la zona de cabeza y cuello: cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, laringe e hipofaringe. La mayoría de estos tumores se diagnostican en estadios localmente avanzados y requieren de tratamientos multimodales para lo cual es necesario una aproximación multidisciplinar. Aun así, hasta la fecha, la supervivencia relativa global a los 5 años de diagnóstico es del a 66.9%.

Los factores de riesgo clásicos del CECC son el consumo de tabaco y alcohol. La sinergia de ambos carcinógenos en la población incrementa el riesgo en un 13% respecto a los no fumadores o bebedores [2]. No obstante, cada vez cobran mayor importancia otros determinantes etiopatogénicos como los agentes virales. El virus del papiloma (VPH) en la etiología del cáncer de orofaringe, fundamentalmente en sus localizaciones amigdalares y base de lengua. Actualmente sabemos que el cáncer de orofaringe relacionado con el VPH es una enfermedad epidemiológica, clínica y molecular diferente a los carcinomas escamosos de orofaringe no relacionados con el VPH. Los pacientes afectados presentan mejor pronóstico y respuesta al tratamiento [3] [4]. Por otra parte el virus del Ebstein-Barr (EBV) es un factor causal de carcinoma de Nasofaringe de tipo linfopitelioma (más prevalente en zonas asiáticas o norte de África).

Cuando se diagnostica de forma precoz (estadios I-II), el CECC puede tratarse con cirugía o radioterapia de manera exclusiva. Desafortunadamente, hasta el 75% de los cánceres de CECC se diagnostican con enfermedad localmente avanzada (estadios III-IVa-b). En estos estadios más avanzados que requieren de un abordaje multimodal, se han integrado estrategias combinadas como la quimioterapia de inducción y/o QMT+ RDT(Quimioterapia + Radioterapia) o Bioradioterapia (anti-EGFR+RDT) así

como la cirugía en combinación con tratamientos adyuvantes. Sin embargo, la tasa de supervivencia a 5 años continúa siendo de alrededor del 60% y en la mayoría de los tumores avanzados los pacientes experimentarían una recaída locoregional o a distancia en los 2 años siguientes al diagnóstico. [5]

El tratamiento de los pacientes con CECC persistente, recurrente o metastásico está determinado por el estado funcional, que es uno de los factores más importantes asociados al resultado clínico. Los principales objetivos del tratamiento son prolongar la supervivencia y/o proporcionar la paliación de los síntomas manteniendo una buena calidad de vida del paciente.

Las innovaciones más importantes en el tratamiento se están produciendo en los pacientes con enfermedad recurrente o metastásica. Durante 10 años el tratamiento estándar de la enfermedad recurrente o metastásica se basaba en el esquema, EXTREME (combinación de cisplatino/carboplatino, 5-fluorouracilo y cetuximab). Este tratamiento demostró una mediana de supervivencia de 10,4 meses [6].

Recientemente, la inmunoterapia ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia.

El primer estudio en dar resultados para la enfermedad recurrente/metastásica tras fallo a una primera línea que incluyera quimioterapia con platino fue el estudio Checkmate 141. En éste estudio se trataban con inmunoterapia “nivolumab” (anti-PD1) a aquellos pacientes que habían progresado a tratamientos con platino (si el tratamiento previo era para un paciente con enfermedad localmente avanzada, la progresión se debía producir dentro de los 6 primeros meses tras finalizar el tratamiento). El seguimiento demostró que nivolumab casi triplicó la tasa estimada de SG a 24 meses (16.9%) versus (6.0%) HR = 0.68 (95% CI 0.54–0.86), siendo eficaz tanto en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 (Expresado o no) y en aquellos pacientes con tumores positivos y negativos para el VPH [7].

Así mismo, se están desarrollando distintos ensayos clínicos fase 3 que comparan en primera línea de tratamiento para el CECC con enfermedad recurrente/metastásica nuevas opciones terapéuticas frente al estándar EXTREME (ver figura 1) (Link diapositiva [a]) [8].

De los diferentes estudios que muestra la figura 1, sólo hay datos comunicados referentes a los estudios keynote -048 (ya publicado) y TPEX (pte de publicación, comunicación ASCO 2019).

El estudio Keynote- 048 fue un estudio aleatorizado, fase 3, para pacientes con CECC recurrente o metastásico y fueron estratificados por expresión PD-L1, estado p16 y asignados aleatoriamente (1: 1: 1) a pembrolizumab en monoterapia, pembrolizumab más platino y 5-fluorouracilo (pembrolizumab con quimioterapia), o cetuximab más platino y 5-fluorouracilo (esquema EXTREME)[9].

Los objetivos de éste estudio eran, determinar la supervivencia global, (tiempo desde la asignación al azar hasta la muerte) y supervivencia libre de progresión (tiempo desde la aleatorización hasta la enfermedad confirmada radiográficamente).

Resumen de la supervivencia global obtenida para cada grupo de investigación según expresión de PDL1 medida por CPS (combined positive score)[9] [10].

	CPS ≥ 20	CPS 19-1	CPS ≤ 1
Pembro en monoterapia	14.8 (11.5-20.6)	10.8 (9.0-12.6)	7.9 (4.7-13.6)
Pembro + quimioterapia	14.7 (10.3- 19.3)	12.7 (9.4-15.3)	11.3 (9.5- 14.0)

Los resultados obtenidos en este estudio han llevado a la aprobación del Pembrolizumab para la primera línea de tratamiento en la enfermedad recurrente/metastásica según el estatus del PDL1 en pacientes con un buen estado general (PS0-1). En nuestro entorno, tras evaluar los resultados de supervivencia global para cada grupo, se reservará el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia para aquellos pacientes con poca carga tumoral y poco sintomáticos que presenten una expresión del PDL1 medida por CPS ≥ 20 . Para aquellos pacientes que tengan una expresión del PDL1 entre 19-1; así como para los pacientes con CPS ≥ 20 sintomáticos se optará por la combinación de pembrolizumab y quimioterapia. Para aquellos pacientes que tengan una expresión de PDL1 ≤ 1 , se mantendrá la quimioterapia estándar.

El estudio TPEX, estudio fase 2, en primera línea en CECC, enfermedad recurrente/metastásica se aleatorizaban a tratamiento sistémico estándar régimen EXTREME (5FU-platino-cetuximab) o al TPEX ((docetaxel-platino-cetuximab). Los objetivos del estudio eran, determinar la supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP). Los resultados obtenidos (pendientes de publicación) demuestran que el régimen TPEX presenta mayor supervivencia global (sin alcanzar diferencias significativas) y menor toxicidad que el régimen EXTREME.

Con el fin de seleccionar y secuenciar mejor los tratamientos se están realizando esfuerzos para identificar potenciales biomarcadores. La expresión de PD-L1 medida por CPS parece estar correlacionada con la respuesta y la supervivencia a las terapias anti-PD1 / L-1 en pacientes con enfermedad recurrente/ metastásica, por lo que la determinación será obligatoria para elegir el tratamiento en esta población.

Probablemente la decisión de la incorporación de la inmunoterapia estará regida por tres factores importantes:

- En cuanto al paciente: PS y comorbilidad
- En cuanto al Tumor: volumen tumoral y rapidez de crecimiento
- A nivel del Biomarcador: expresión PDL1 medida por CPS

EXTREME regimen^{ref} (1st line standard of care comparator)	TPExtreme (NCT02268695) (N=416) <u>Primary objective:</u> OS <u>Experimental arm:</u> cetuximab + platinum + docetaxel (followed by cetuximab maintenance)
	Keynote-048 (NCT02358031) (N=825) <u>Primary objective:</u> PFS and OS (PDL1-positive and all participants) <u>Experimental arm 1:</u> pembrolizumab <u>Experimental arm 2:</u> pembrolizumab + platinum + 5-FU
	Kestrel (NCT02551159) (N=823) <u>Primary objective:</u> Efficacy of durvalumab + tremelimumab combination therapy compared to SoC in terms of OS <u>Experimental arm 1:</u> durvalumab <u>Experimental arm 2:</u> durvalumab + tremelimumab
	Checkmate-615 (NCT02741570) (N=900) <u>Primary objective:</u> OS and DFS in PDL1-expressing tumors. <u>Experimental arm:</u> Nivolumab + ipilimumab

No ICI therapy

ICI therapy

Taberna M et al. Cetuximab-Containing Combinations in Locally Advanced and Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Frontiers in Oncology* 2019)

Bibliografía

- 1.** Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013.
<http://globocan.iarc.fr>
- 2.** Estimaciones de la incidència y la supervivència del càncer en espanya y su situación en Europa.Red Españolade registros del càncer.(REDECAN) 2014.
- 3.** O'Rorke MA, Ellison MV, Murray LJ et al. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. Oral Oncol 2012; 48(12):1191-201.
- 4.** Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Baste Rotllan N, Carral Maseda A, Cirauqui Cirauqui B, Escobar Y, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). Clin Transl Oncol [Internet]. 2018 Jan 20 [cited 2018 Nov 27];20(1):75–83.
- 5.** Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2008 Sep 11 [cited 2018 Apr 10];359(11):1116–27.
- 6.** Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Oral Present Abstr # LBA8-PR ESMO 2018.
- 7.** Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2016;375:1856–67
- 8.** Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. Oral Oncol 2018;81:45–51.