

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

INMUNOTERAPIA

ISABEL RUIZ MARTÍN
COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE PALENCIA

Organiza



Asociación
Castellano-Leonesa
de Oncología

www.adlo.es

[/acloncologia](https://www.facebook.com/acloncologia)





INMUNOTERAPIA: AVANCE DEL AÑO 2015

*“No recent cancer discovery has been more transformative than immunotherapy. Its ability to prolong life for people with advanced melanoma and lung cancer, and results presented or published in the past year showing that it can slow the growth of many others cancers, **makes cancer immunotherapy ASCO’s Advance of the Year**”*



INMUNOEDICIÓN

EL PAPEL DEL SISTEMA INMUNE EN EL DESARROLLO Y PROGRESIÓN TUMORAL

ELIMINACIÓN

Inmunovigilancia

- Procesamiento /presentación eficaz del antígeno
- Activación eficaz y funcionamiento de las células efectoras

EQUILIBRIO

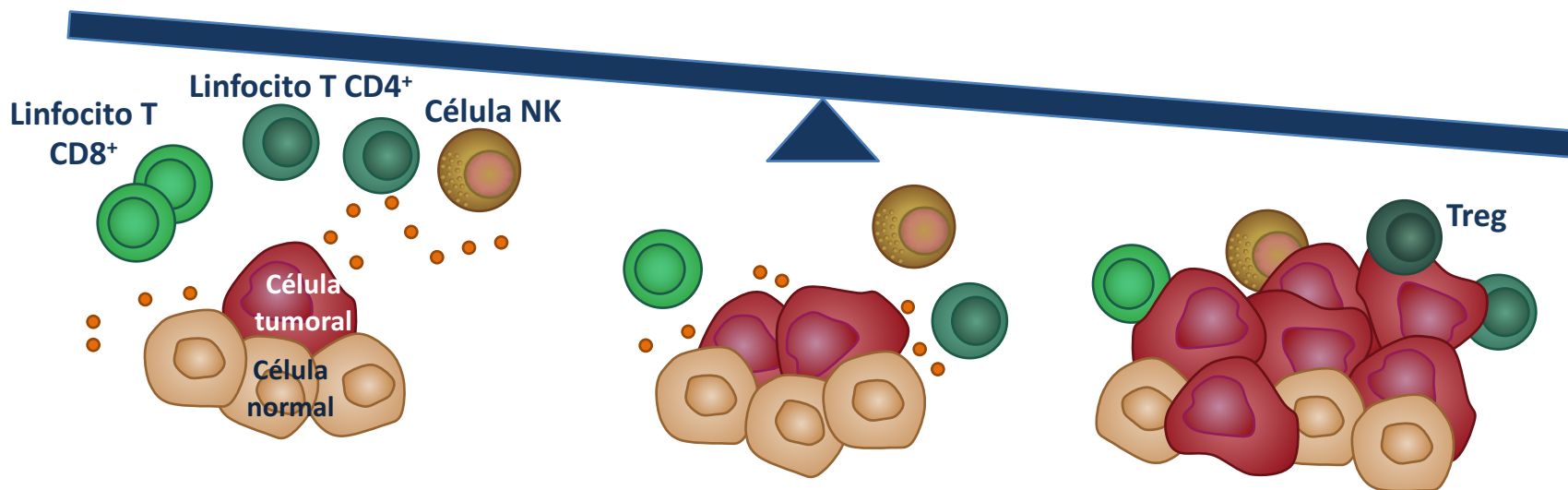
Estado de reposo

- Inestabilidad genética
- Heterogeneidad tumoral
- Inmunoselección

ESCAPE

Progresión tumoral

- Crecimiento de las células tumorales que pueden suprimir, interrumpir o “escapar” de la acción del sistema inmune





1.- ENFERMEDAD INMUNOSUPRESORA^{1,2}

- recuento absoluto de linfocitos más bajo que en individuos sanos
- aumento de linfocitos Treg
- actividad defectuosa de NK

2.- RELACIÓN CON INFECCIÓN POR VPH³

- débil respuesta de los linfocitos T ante VPH
- frecuente ausencia de citotoxicidad de los TILs
- expresión por TILs de moléculas co-inhibidoras como PD-1 y TGF- β



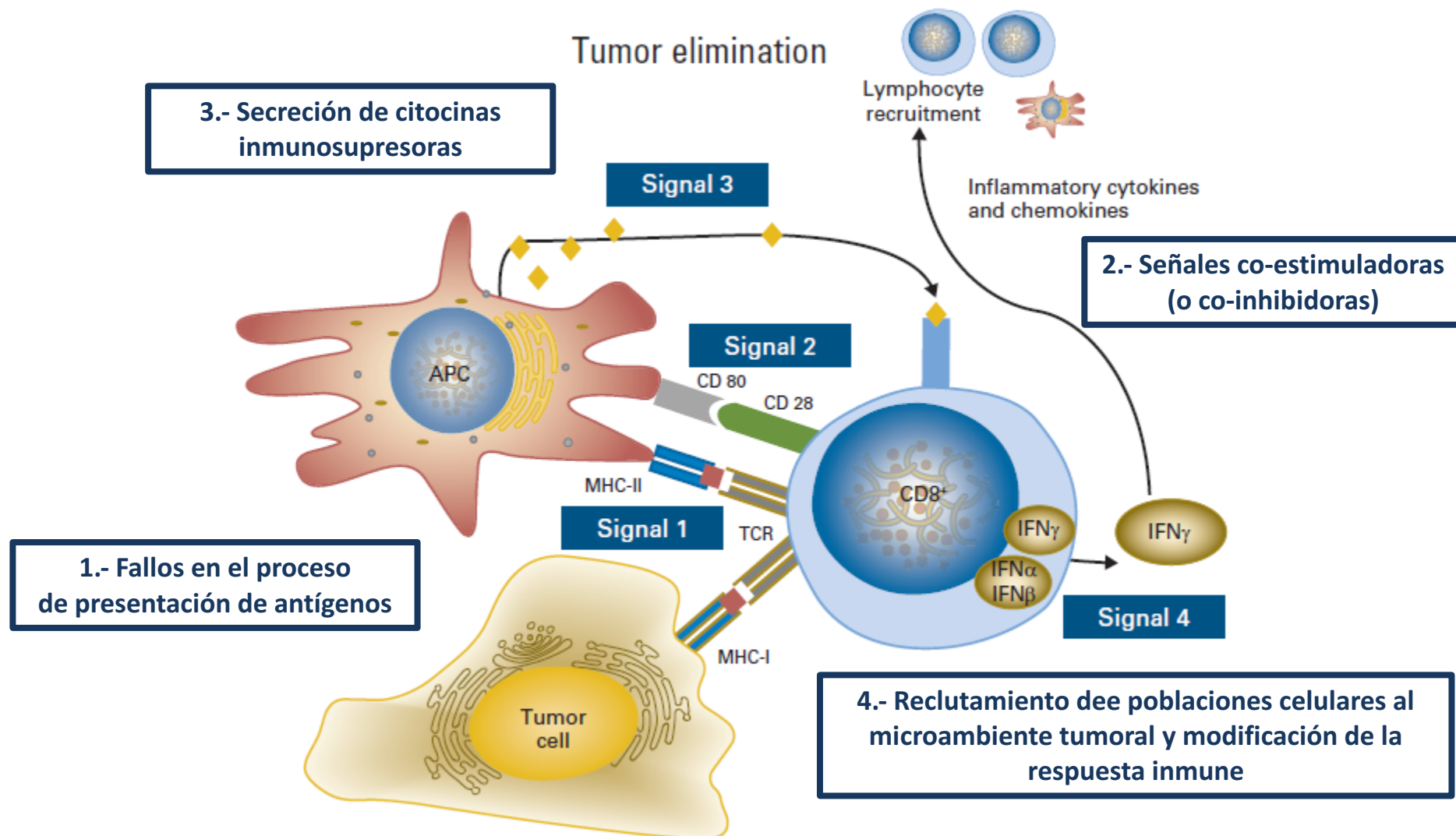
3.- ASOCIADO CON TABAQUISMO → ALTA CARGA MUTACIONAL^{4,5}

- mutaciones en genes relacionados con inmunidad e inflamación
- “fenotipo inflamatorio”, presencia de TIL ~ 40% de tumores

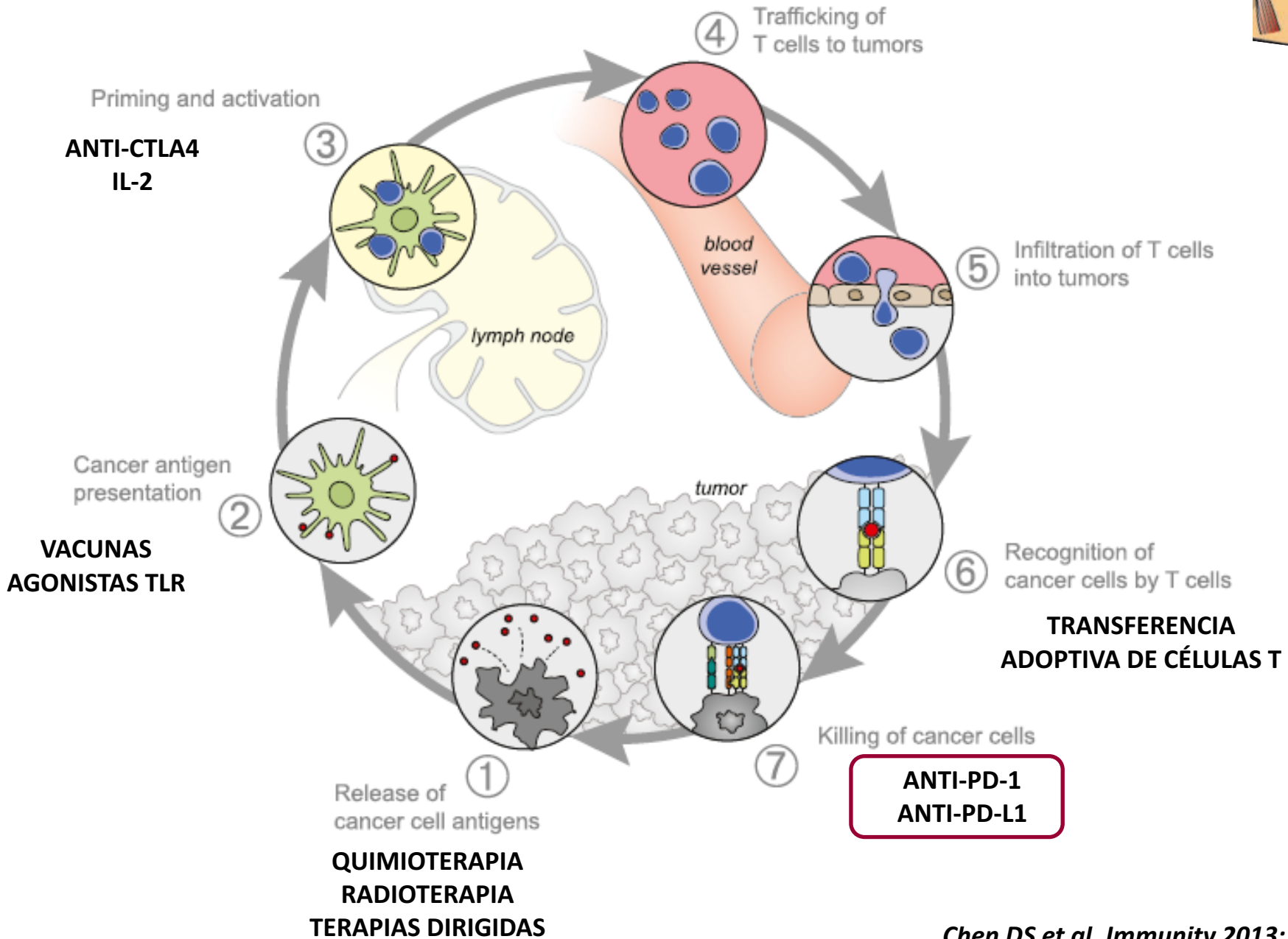




MECANISMOS DE ESCAPE



INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

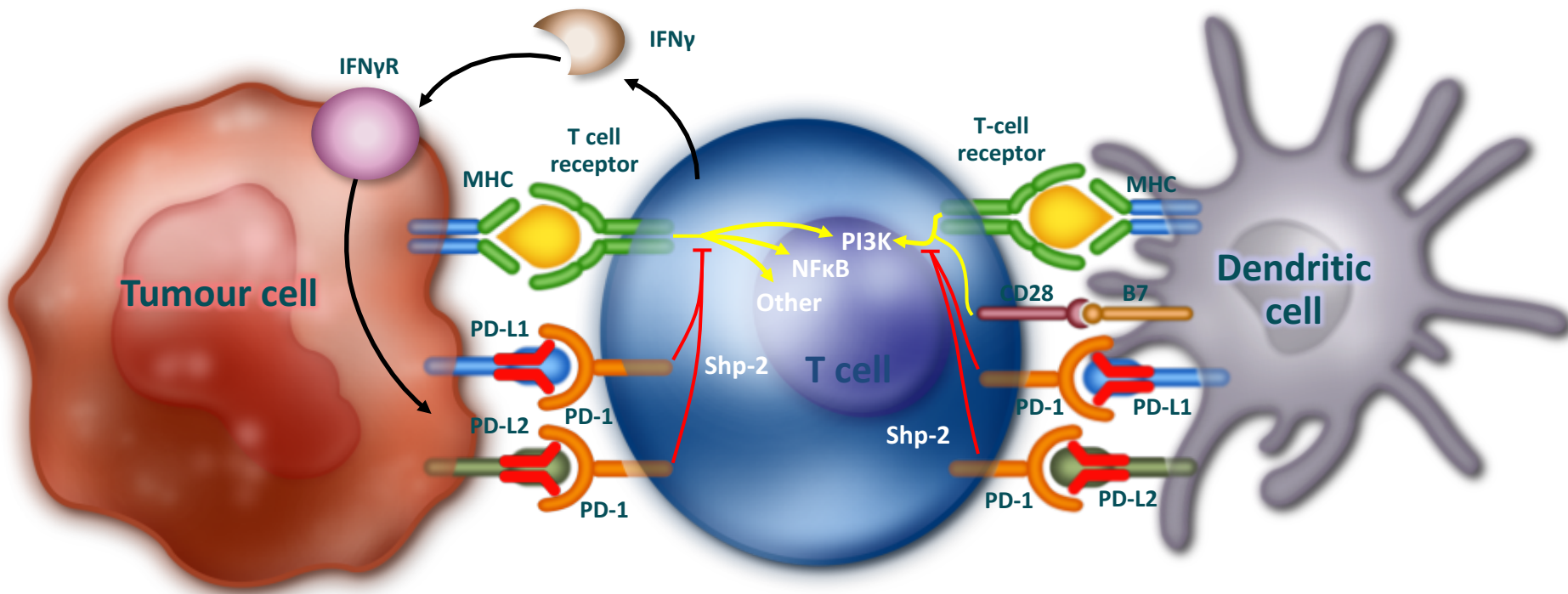




Vía de PD-1

El reconocimiento del tumor por las células T a través de la interacción con CMH/Ag media la liberación de IFN γ y la sobreexpresión de PD-L1/2 en el tumor

Activación de las células T por las células presentadoras de Ag a través de las interacciones entre CMH/Ag y CD28/B7



PD1 Receptor Blocking Ab 



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck

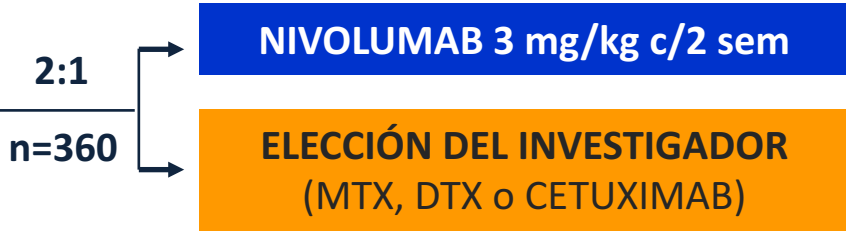
R.L. Ferris, G. Blumenschein, Jr., J. Fayette, J. Guigay, A.D. Colevas, L. Licitra, K. Harrington, S. Kasper, E.E. Vokes, C. Even, F. Worden, N.F. Saba, L.C. Iglesias Docampo, R. Haddad, T. Rordorf, N. Kiyota, M. Tahara, M. Monga, M. Lynch, W.J. Geese, J. Kopit, J.W. Shaw, and M.L. Gillison



NIVOLUMAB

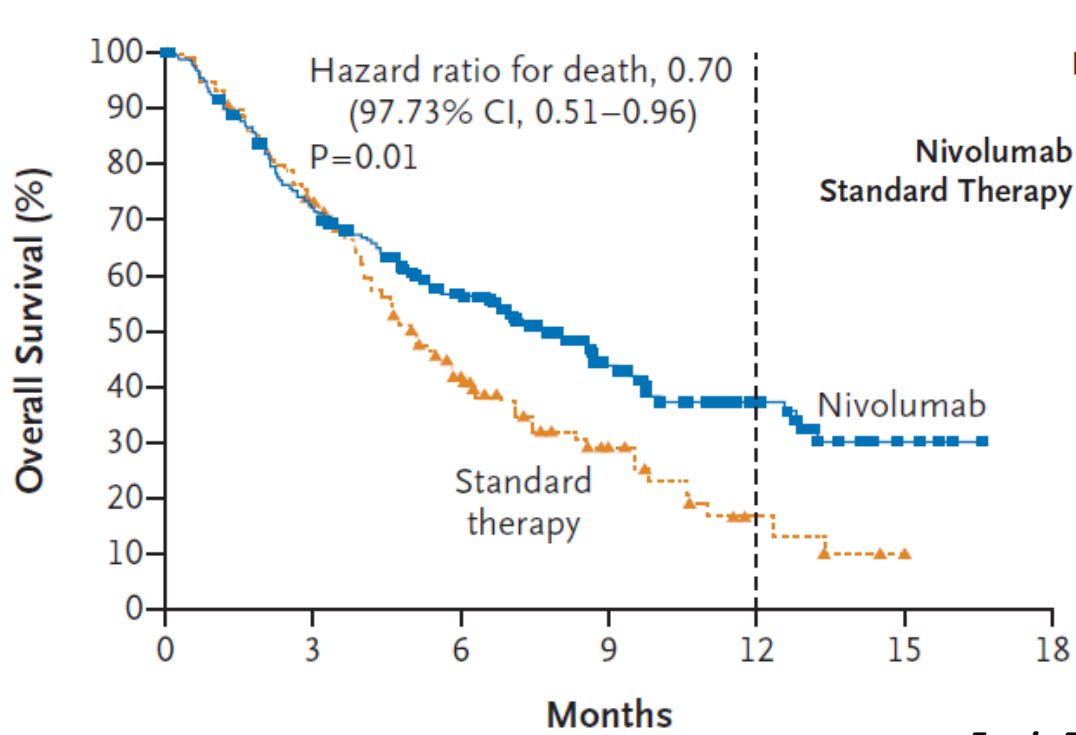
CHECKMATE 141 – FASE 3

CECC recurrente/M1
(cavidad oral, faringe, laringe)
No candidato a terapia curativa
EP ≤ 6 meses tras platino



Hasta EP o toxicidad inaceptable

Objetivo 1º: SG



	No. of Patients	No. of Deaths	1-Yr Overall Survival Rate % (95% CI)	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	240	133	36.0 (28.5-43.4)	7.5 (5.5-9.1)
Standard Therapy	121	85	16.6 (8.6-26.8)	5.1 (4.0-6.0)





NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

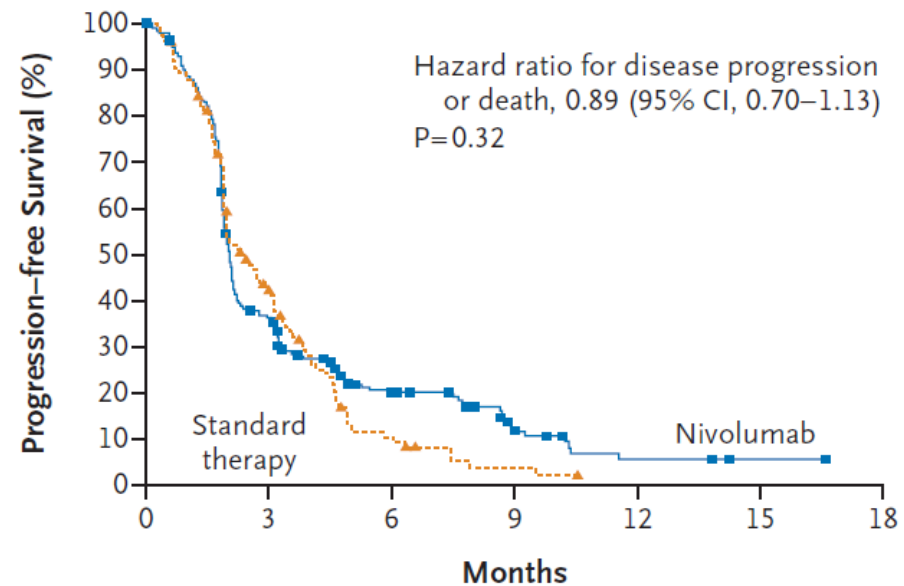
TASA DE RESPUESTAS

	Nivolumab	Terapia estándar
RO	13.3%	5.8%
RP (n)	6	1
RC (n)	26	6
Tº a respuesta	2.1 meses	2.0 meses

Respuestas más duraderas con NIVO

Beneficio retardado de NIVO
(SLP a 6 meses:
19.7% vs 9.9%)

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN



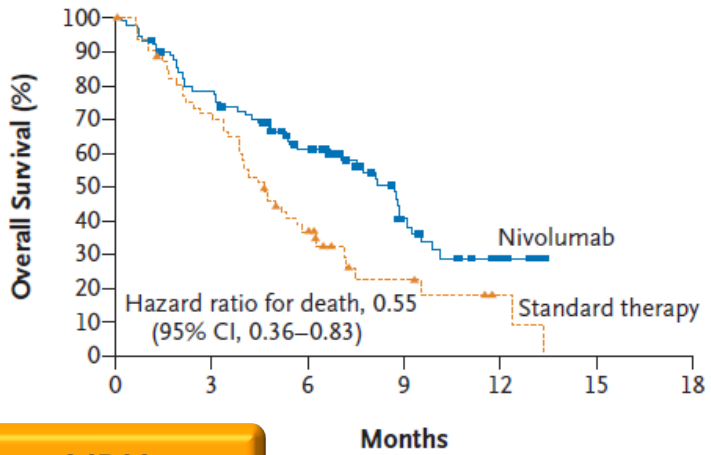


NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

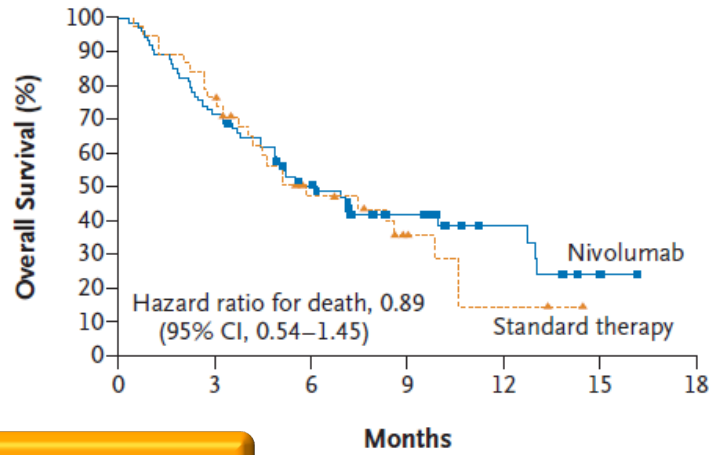
PD-L1 ≥ 1%

	No. of Patients	No. of Deaths	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	88	49	8.7 (5.7–9.1)
Standard Therapy	61	45	4.6 (3.8–5.8)



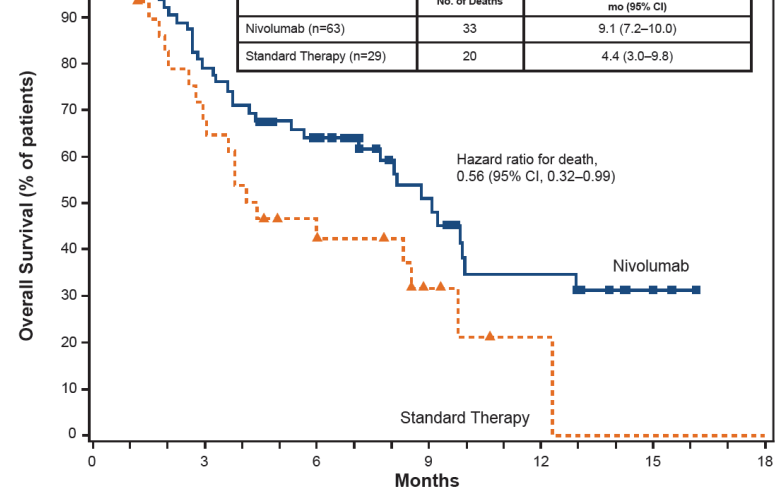
PD-L1 < 1%

	No. of Patients	No. of Deaths	Median Overall Survival mo (95% CI)
Nivolumab	73	45	5.7 (4.4–12.7)
Standard Therapy	38	25	5.8 (4.0–9.8)



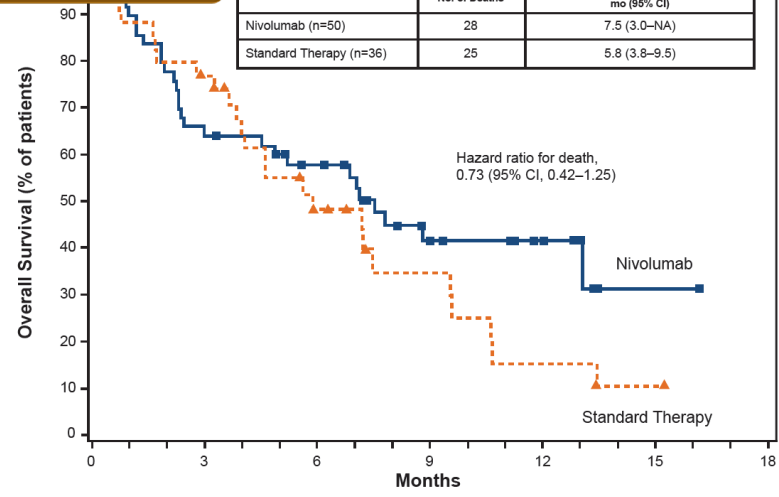
VPH+

	No. of Deaths	Median Overall Survival, mo (95% CI)
Nivolumab (n=63)	33	9.1 (7.2–10.0)
Standard Therapy (n=29)	20	4.4 (3.0–9.8)



VPH-

	No. of Deaths	Median Overall Survival, mo (95% CI)
Nivolumab (n=50)	28	7.5 (3.0–NA)
Standard Therapy (n=36)	25	5.8 (3.8–9.5)





NIVOLUMAB

CHECKMATE 141 – FASE 3

TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

Evento	Nivolumab (n = 236)		Elección del investigador (n = 111)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3–4 n (%)	Cualquier grado n (%)	Grado 3–4 n (%)
Cualquier evento	139 (58.9)	31 (13.1)	86 (77.5)	39 (35.1)
Cutánea	37 (15.7)	0	14 (12.6)	2 (1.8)
Sistema endocrino	18 (7.6)	1 (0.4)	1 (0.9)	0
Gastrointestinal	16 (6.8)	0	16 (14.4)	2 (1.8)
Hepática	5 (2.1)	2 (0.8)	4 (3.6)	1 (0.9)
Pulmonar	5 (2.1)	2 (0.8)	1 (0.9)	0
Hipersensibilidad/reacciones infusionales	3 (1.3)	0	2 (1.8)	1 (0.9)
Renal	1 (0.4)	0	2 (1.8)	1 (0.9)



PEMBROLIZUMAB

KEYNOTE 012 – FASE 1b

Cohorte inicial

**PEMBROLIZUMAB
10 mg/kg c/2 sem**

n=60

Cohorte de expansión

**PEMBROLIZUMAB
200 mg c/3 sem**

n=132

Hasta 24 meses,
EP o toxicidad inaceptable

- CECC recurrente/M1
- PD-L1 –
(cohorte inicial)
- PD-L1 + o PD-L1 –
(cohorte de expansión)

Objetivo 1º: TR (RECIST v1.1 por revisor central), seguridad

Características

**N=192
n(%)**

Mediana de terapias sistémicas previas (rango)

2 (0 -7)

Líneas previas

1

47 (24)

2

56 (29)

≥3

86 (45)

Platino previo

174 (91)

Terapia previa con platino y cetuximab

110 (57)



PEMBROLIZUMAB

KEYNOTE 012 – FASE 1b

TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

Efectos adversos con incidencia \geq 5%	N=192 n(%)
Cualquier EA	123 (64)
Fatiga	42 (22)
Hipotiroidismo	19 (10)
Rash	18 (9)
Prurito	16 (8)
Disminución de apetito	16 (8)
Pirexia	12 (6)
Náuseas	11 (6)

Mediana de tiempo (rango) con pembrolizumab:
9 meses (<1-32 meses)

Grado 3-4 en \geq 2% de pacientes	N=192 n(%)
Cualquier EA	24 (13)
Elevación ALT	3 (2)
Elevación AST	3 (2)
Fatiga	2 (1)
Disminución de apetito	2 (1)
Hiponatremia	2 (1)
Neumonitis	2 (1)
Hipotiroidismo	2 (1)

- Ninguna muerte relacionadas con el tratamiento
- 12 pac (6%) abandonaron el tratamiento por EA



PEMBROLIZUMAB

KEYNOTE 012 – FASE 1b

TASA DE RESPUESTAS

Tasa de respuesta	Total N=192			VPH+ N=45			VPH- N=147		
	n	%	95%CI	n	%	95%CI	n	%	95%CI
RO	34	18	13-24	11	24	13-40	23	16	10-23
RC	8	4	-	4	9	-	4	3	-
RP	26	14	-	7	16	-	19	13	-
EE	33	17	-	7	16	-	26	18	-
EP	93	48	-	19	42	-	74	50	-
No evaluado	32	17	-	8	18	-	24	16	-

Mediana de **tiempo hasta respuesta**

- 2 meses (rango 2-17)

Mediana de **duración de la respuesta**

- no alcanzada (rango 2+-30+)

85% se mantuvieron \geq 6 meses

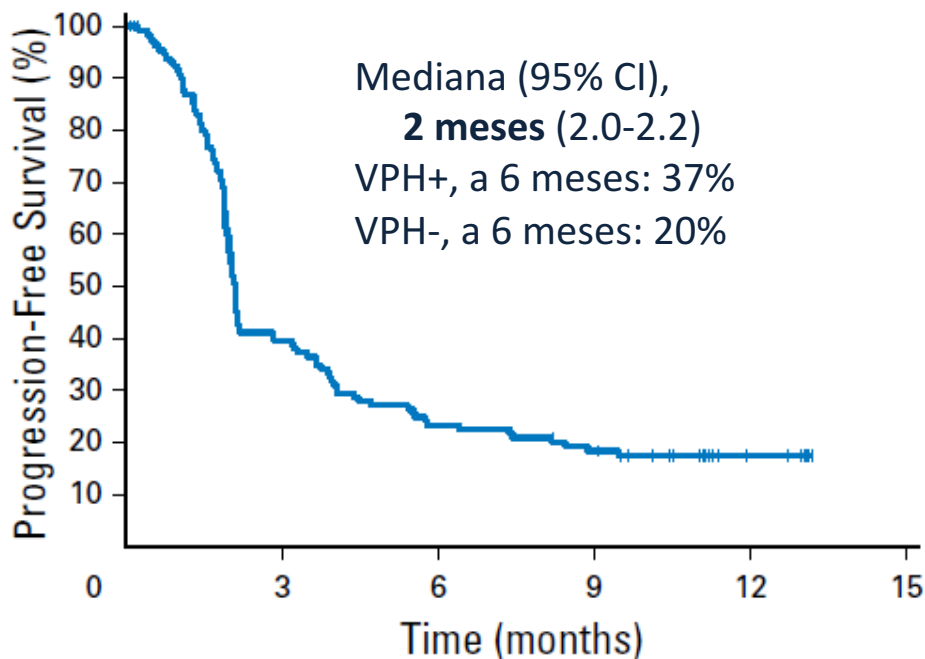
71% se mantuvieron \geq 12 meses



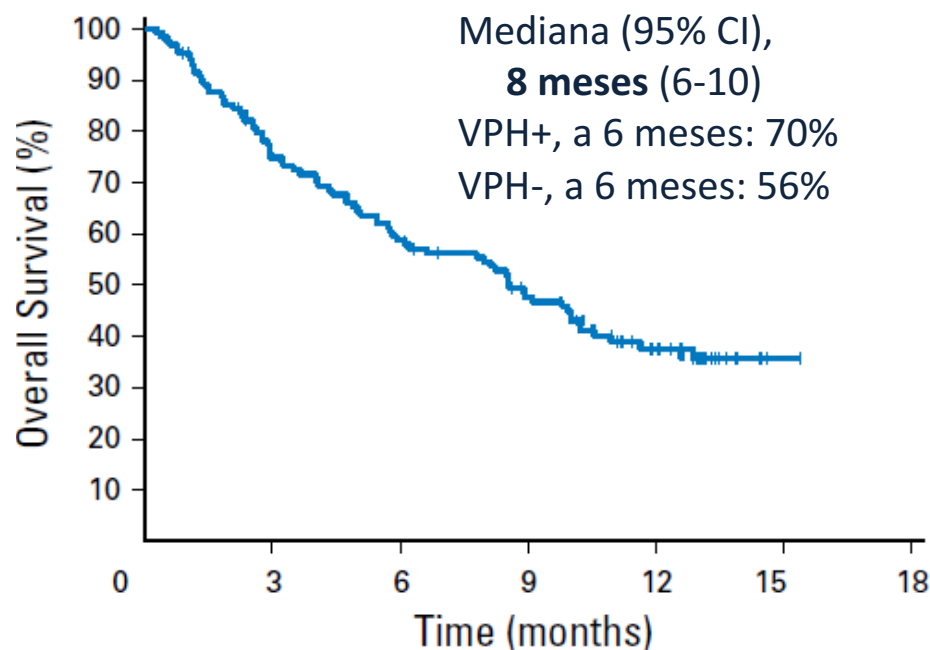
PEMBROLIZUMAB

KEYNOTE 012 – FASE 1b

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN



SUPERVIVENCIA GLOBAL



LA EXPRESIÓN DE PD-L1 EN TUMOR Y CÉLULAS INMUNES SE ASOCIA A MAYOR BENEFICIO CON PEMBROLIZUMAB



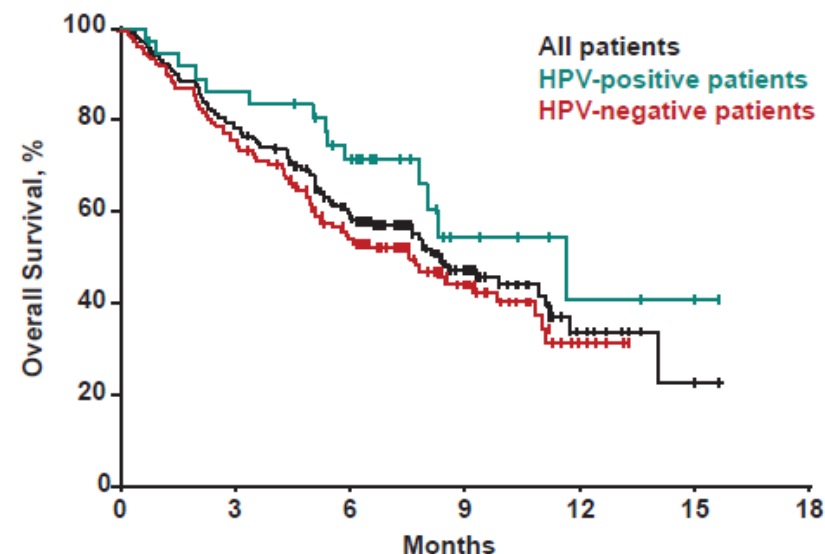
PEMBROLIZUMAB

KEYNOTE 055– FASE 2



Objetivo 1º: TR (RECIST v1.1) por revisor central)

Response Evaluation	All Patients [†] N = 171		HPV-Positive [§] n = 37		HPV-Negative [§] n = 131	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Overall response	28	16 (11-23)	6	16 (6-32)	20	15 (10-23)
Complete response	1	1 (0-3)	0	0 (0-10)	1	1 (0-4)
Partial response	27	16 (11-22)	6	16 (6-32)	19	15 (9-22)
Stable disease	33	19 (14-26)	6	16 (6-32)	26	20 (13-28)
Progressive disease	87	51 (43-59)	21	57 (40-73)	66	50 (42-59)



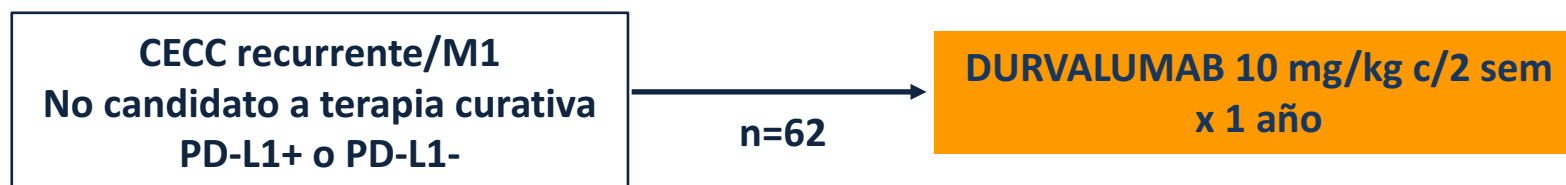
Mediana de tiempo a respuesta (rango):
2 meses (7-17 meses)

Mediana de duración de la respuesta (rango):
8 meses (2+ - 12+ meses)



DURVALUMAB

ESTUDIO 1108 - FASE 1/2



Objetivo 1º: seguridad y tolerancia

Características		N=62
Expresión de PD-L1, n (%)	PD-L1 alto ($\geq 25\%$ cél.tumor)	21 (34)
	PD-L1 bajo/negativo ($< 25\%$ cél.tumor)	38 (61)
	Desconocido	3 (5)
Estado VPH, n (%)	VPH +	25 (40)
	VPH -	25 (40)
	Desconocido	12 (9)
Terapia sistémica previa, n (%)	1	13 (21)
	2	15 (24)
	3	15 (24)
	≥ 4	18 (29)
	Desconocido	1 (2)
	Mediana, n (rango)	3 (1-10)



DURVALUMAB

ESTUDIO 1108 - FASE 1/2

TOXICIDAD RELACIONADA CON EL TRATAMIENTO

Evento	Durvalumab (n = 62)	
	Cualquier grado n (%)	Grado 3–4 n (%)
Cualquier evento	37 (60)	5 (7)
Hipotiroidismo	2 (3)	0
Diarrea	5 (8)	0
Elevación AST	2 (3)	0
Neumonitis	2 (3)	0
Eritema	3 (5)	0
Prurito	4 (7)	0
Rash	4 (7)	0

- **Ninguna muerte** relacionadas con el tratamiento
- Ningún abandono del tratamiento por EA



DURVALUMAB

ESTUDIO 1108 - FASE 1/2

TASA DE RESPUESTAS

	All patients	PD-L1 high	PD-L1 low/negative	HPV ⁺	HPV ⁻
RECIST response (ORR), n/N (%) 95% CI	7/62 (11) 4.7–21.9	4/22 (18) 5.2–40.3	3/37 (8) 1.7–21.9	1/25 (4) 0.1–20.4	4/25 (16) 4.5–36.1
DCR 12 weeks, n/N (%) 95% CI	18/62 (29) 18.2–41.9	7/22 (32) 13.9–54.9	10/37 (27) 13.8–44.1	6/25 (24) 9.4–45.1	6/25 (24) 9.4–45.1
Range of ongoing DoR, weeks	59.1+–85.1+	85.1+	59.1+–70.3+	59.1+	70.3+–85.1+
Ongoing responders, n/N (%)	3/7 (43)	1/4 (25)	2/3 (67)	1/1 (100)	2/4 (50)

RESPUESTAS RÁPIDAS

- 7 semanas

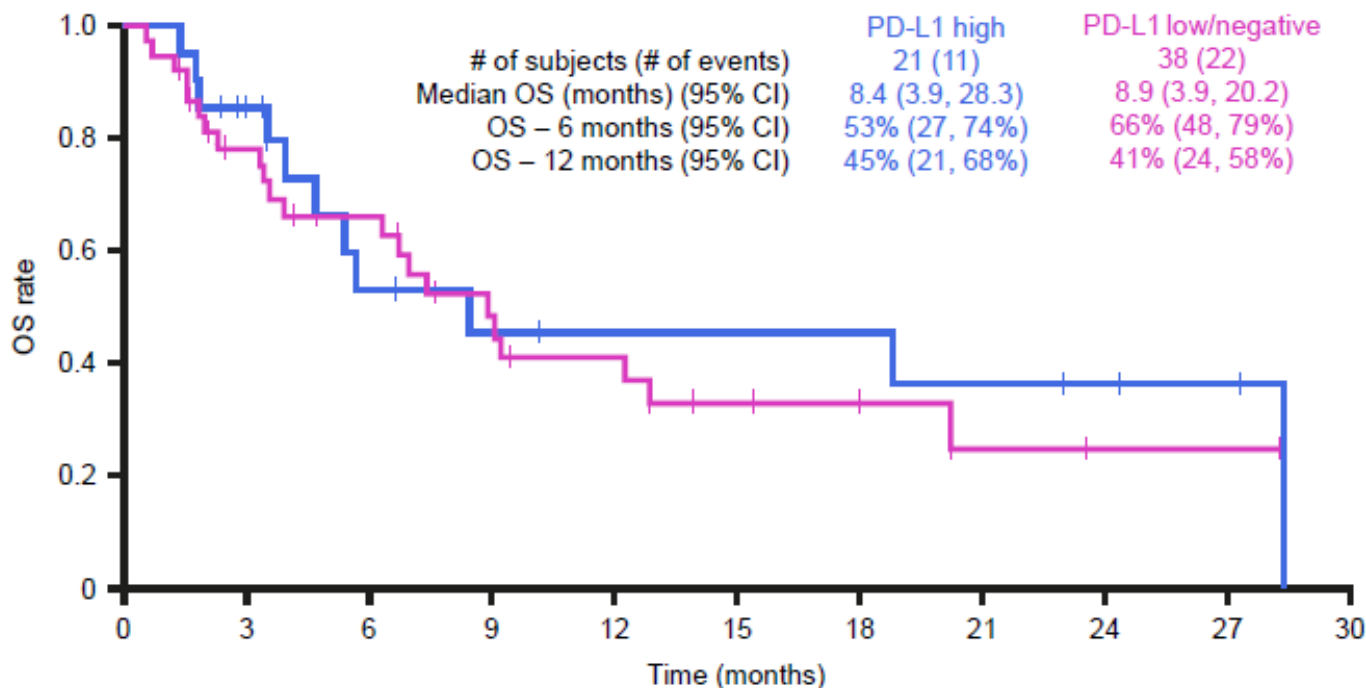
RESPUESTAS DURADERAS6/7 respondedores mantuvieron
respuesta \geq 12 sem



DURVALUMAB

ESTUDIO 1108 - FASE 1/2

SUPERVIVENCIA GLOBAL EN FUNCIÓN DEL ESTADO DE PD-L1



- PD-L1 high = $\geq 25\%$ of tumour cells with membrane staining
- PD-L1 low/negative = $< 25\%$ of tumour cells with membrane staining

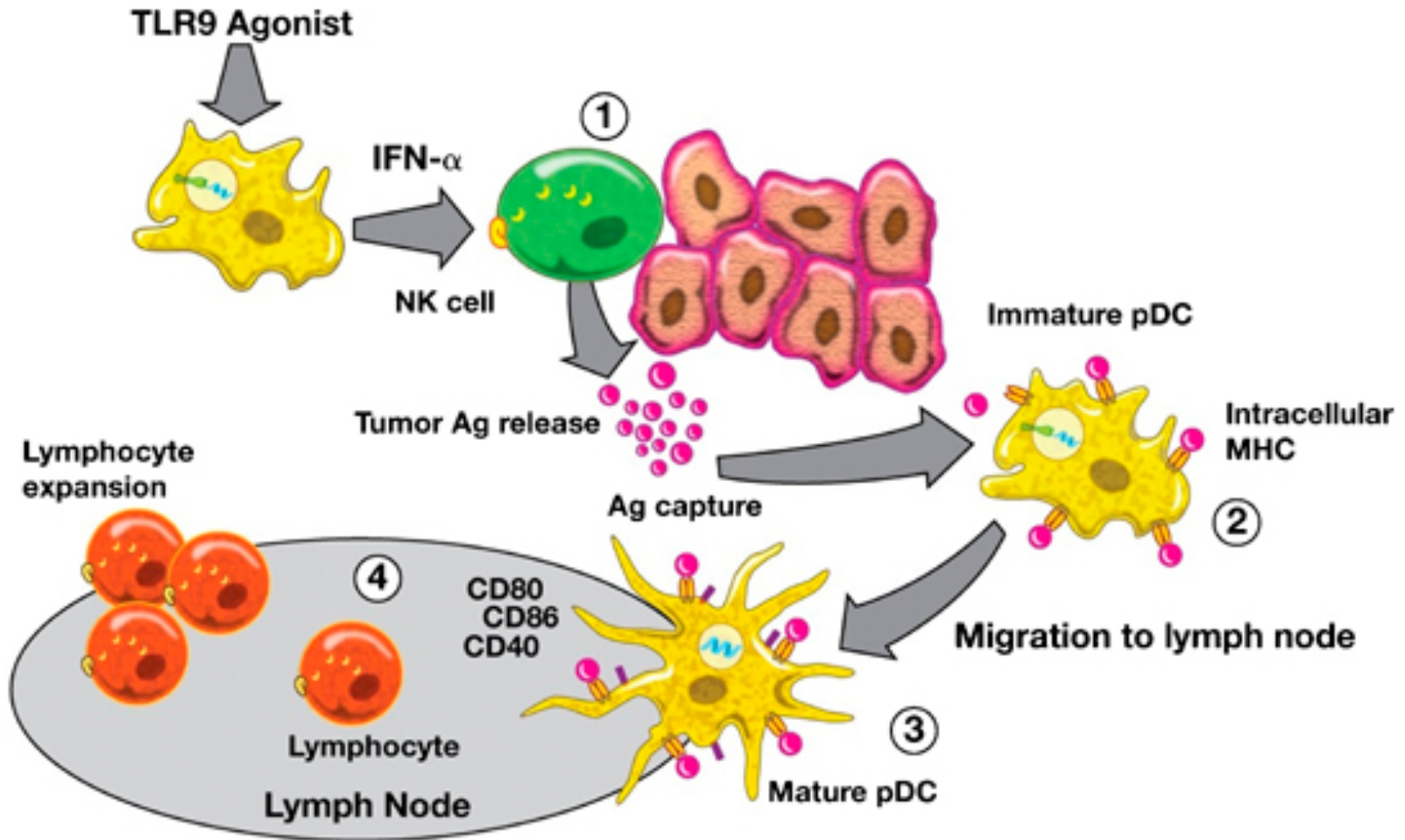
LA EXPRESIÓN DE PD-L1 NO SE ASOCIA A MAYOR BENEFICIO CON DURVALUMAB



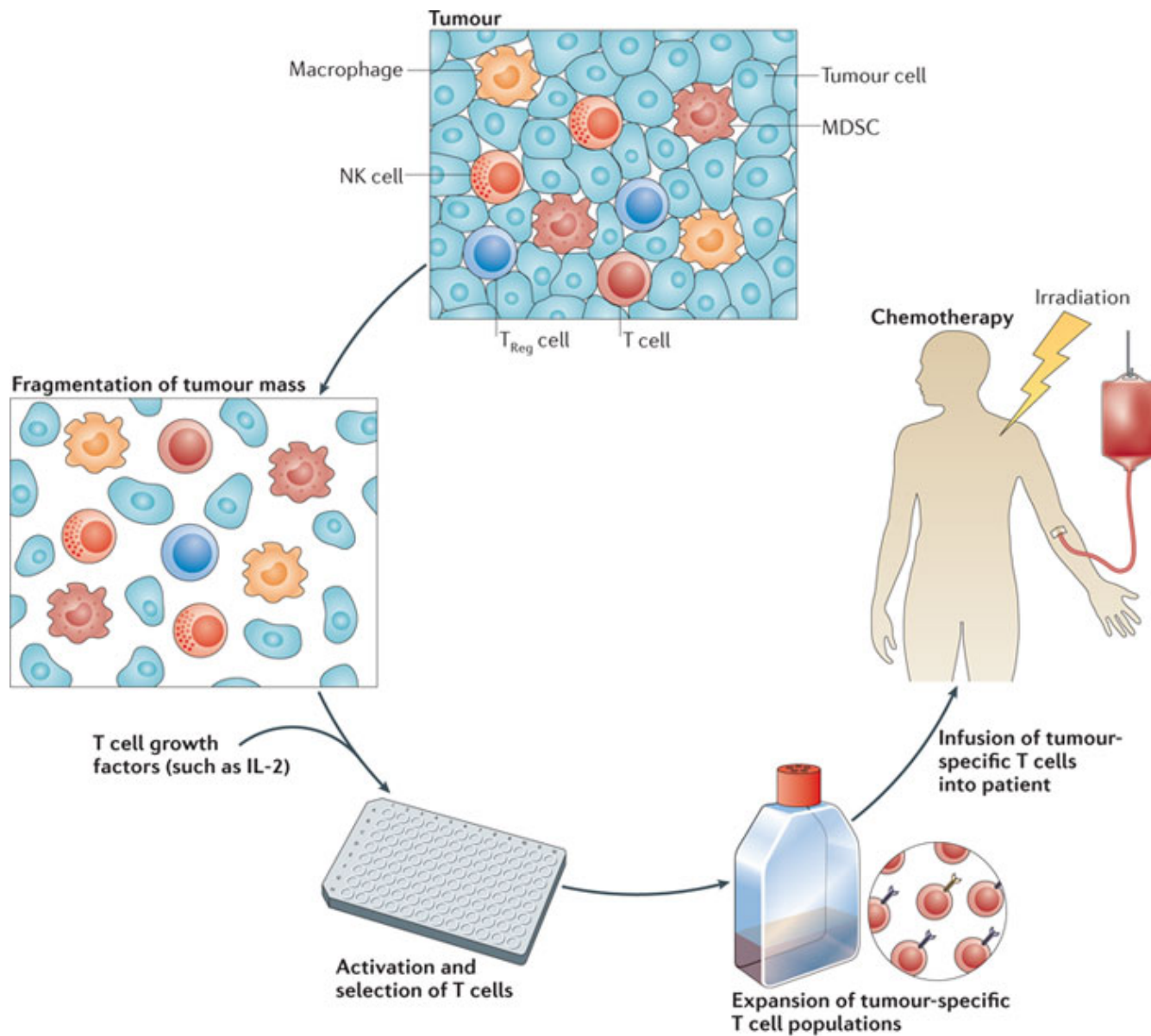
ESTUDIO	TRATAMIENTOS	LÍNEA	N	ESTADO
ANTI-PD-1				
<i>CHECKMATE 651¹</i>	NIVOLUMAB + IPILIMUMAB vs CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	490	Abierto
<i>KEYNOTE 040²</i>	PEMBROLIZUMAB vs MTX, DTX o CETUXIMAB	≥ 2ª L	466	Reclutamiento cerrado
<i>KEYNOTE 048³</i>	PEMBROLIZUMAB vs PEMBROLIZUMAB + CDDP/CBP + 5FU vs CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	780	Abierto
ANTI-PD-L1				
<i>EAGLE⁴</i>	DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs DURVALUMAB vs TRATAMIENTO ESTÁNDAR	2ª L	720	Abierto
<i>KESTREL⁵</i>	DURVALUMAB + TREMELIMUMAB vs DURVALUMAB vs CDDP/CBP + 5FU + CETUXIMAB	1ª L	628	Abierto



AGONISTAS DE RECEPTORES TOLL-LIKE



TRANSFERENCIA ADOPTIVA DE CÉLULAS T





VACUNACIÓN FRENTE A VPH

PROFILÁCTICA

- Prevención de **>90% infecciones orales por VPH 16/18** en los 4 años siguientes a la vacunación

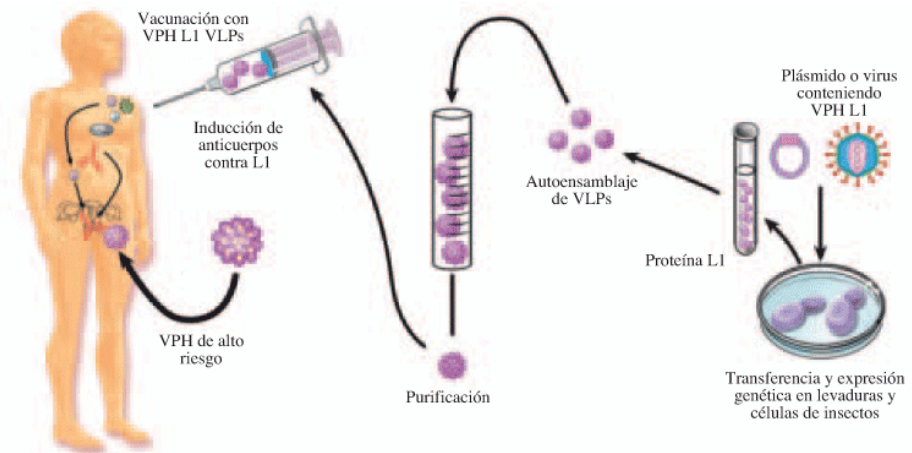
Herrero R et al. PLoS One 2013; 8:e68329

- No efecto terapéutico de las 2 vacunas comercializadas

TERAPÉUTICA

- Proteínas **E6 y E7** del VPH como dianas terapéuticas
- Incluyen diferentes tipos: vacunas con DNA, peptídicas, basadas en Listeria, etc.
- Resultados preliminares prometedores

Aggarwal C et al. J Immunother Cancer 3:P426





CLÍNICOS

≤ 2 líneas QT previas → mayor TR

Menor volumen tumoral → mayor TR

} con PEMBROLIZUMAB

Chow LQ et al. Eur J Cancer 2015;51:S579 (abstr 2866)

PD-L1/PD-L2

PD-L1 + → mayor TR

PD-L2 + /PD-L1+ → mayor TR

	n	PD-L1+ TR % (95% IC)	n	PD-L1- TR % (95% IC)
PD-L2+	108	23 (16-32)	3	0 (0-71)
PD-L2-	39	10 (3-24)	22	9 (1-29)

Chow LQ et al. ASCO 2016: (abstr 6010)

PERO... respuestas también en PD-L1 -, biomarcador dinámico, ausencia de método de determinación uniforme (¿DÓNDE, CÓMO, CUÁNTO?)

CARGA MUTACIONAL Y EXPRESIÓN DE NEOANTÍGENOS

Sin datos en cáncer de cabeza y cuello



REEVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

- **PATRÓN DE RESPUESTA:** Tiempo más prolongado hasta el inicio de respuesta
Respuestas más duraderas
“Pseudoprogresión”, poco frecuente en CECC
- **CRITERIOS DE RESPUESTA:** Cuestionada la validez de criterios RECIST
Introducción de los *Criterios de Respuesta Inmunológica (irRC)*

MANEJO DE LA TOXICIDAD

- **DIFERENTE PERFIL DE TOXICIDAD:** Perfil de toxicidad bueno, pero nuevo
Efectos adversos inmuno-relacionados
(dermatológicos, G-I, hepáticos, endocrinos)
- **TRATAMIENTO HABITUAL CON CORTICOIDES**
- **NO INDICADAS LAS REDUCCIONES DE DOSIS**



LA INMUNOTERAPIA ABRE NUEVOS HORIZONTES EN LOS PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO

ACTUALMENTE LOS DATOS MÁS SÓLIDOS PROVIENEN DE LOS INHIBIDORES DE PUNTOS DE CONTROL INMUNOLÓGICO

RESULTADOS PROMETEDORES, CON RESPUESTAS DURADERAS Y MENOR TOXICIDAD QUE EL TRATAMIENTO CONVENCIONAL CON QUIMIOTERAPIA



PAST WORK	PRESENT STUDIES	FUTURE
<p>A</p> <p>EBV Virus Nasopharynx cancer Oropharynx cancer HPV Virus</p>	<p>A</p> <p>Evaluating the benefit of preventative vaccine targeting HPV infection</p>	<p>A</p> <p>Cancer cell</p> <p>Identification of novel markers predicting who may benefit from immunotherapy</p>
<p>B</p> <p>Cancer cell</p> <p>Preliminary studies identifying expression of PD-L1 and other immune ligands</p> <p>Identification of antibodies directed against oncogenic viral proteins such as HPV E6, E7, etc.</p>	<p>B</p> <p>Testing individual immunotherapy agents</p> <p>Therapeutic vaccine targeting existing disease</p> <p>T-cell <i>in vivo</i> activation and expansion</p> <p>Immune checkpoint therapy</p> <p>TIL transfer</p> <p>± cytokines</p>	<p>B</p> <p>Combination strategies</p> <p>Chemotherapy + Radiotherapy</p> <p>Vaccine approaches + Adoptive T-cell therapy</p> <p>Combinatorial checkpoint blockade / immune activation</p>
<p>C</p> <p>Infiltrating immune cells may have prognostic and predictive value</p>	<p>C</p> <p>Testing new settings for immunotherapy</p> <p>Salivary gland cancer</p> <p>Thyroid cancer</p> <p>Treatment of premalignant conditions</p> <p>Definitive treatment of early-stage disease</p> <p>Treatment of metastatic disease</p>	<p>C</p> <p>Testing new settings for immunotherapy</p> <p>Salivary gland cancer</p> <p>Thyroid cancer</p> <p>Treatment of premalignant conditions</p> <p>Definitive treatment of early-stage disease</p> <p>Treatment of metastatic disease</p> <p>©2015 American Association for Cancer Research</p>

“EL APRENDIZAJE ES
EXPERIENCIA,
TODO LO DEMÁS
ES INFORMACIÓN.”
ALBERT EINSTEIN

