



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

### Clinical Trials Plenary Session

#### CTPL02. Immuno-oncology and Cell Therapy

##### Trials

***Pembrolizumab for Locally Advanced and Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (KEYNOTE-629 Study): an Open-label, Non-randomized, Multicenter, Phase 2 Trial.*** Brett G. M. Hughes, Eva Muñoz Couselo *et al.*

El carcinoma epidermoide cutáneo (cSCC) es el segundo tumor cutáneo no melanoma más frecuente y representa el 20% de la mortalidad por tumores cutáneos.

El KEYNOTE-629 es un estudio fase II no randomizado de pembrolizumab en monoterapia en dos cohortes de pacientes con cSCC; una cohorte con tumores localmente avanzados (LA), y otra con tumores recurrentes o metastásicos (R/M). Los pacientes se trataban con 200mg/Q3W de pembrolizumab hasta un máximo de 35 ciclos. En AACR se reportan los datos del segundo análisis

intermedio (IA2) de eficacia y seguridad en la cohorte LA a 13,4 meses de mediana de seguimiento y la actualización de los datos de la cohorte R/M a 23,8 meses de mediana de seguimiento.

El objetivo primario del estudio era la tasa de respuestas (ORR) por criterios RECIST 1.1 evaluada por un revisor independiente. Los objetivos secundarios eran la duración de la respuesta (DOR), la tasa de control de la enfermedad (DCR), la supervivencia libre de progresión (PFS), la supervivencia global (OS) y la seguridad.

La cohorte LA contaba con 54 pacientes tratados de los cuales ninguno había completado el tratamiento, 20 estaban en tratamiento y 34 lo habían interrumpido (10 por efectos adversos, 17 por progresión clínica o radiológica, 3 por respuesta completa y 4 por decisión del paciente).

La cohorte R/M estaba formada por 105 pacientes tratados, 20 de los cuales habían completado el plan de tratamiento, 2 continuaban con el mismo y 83 lo habían

Colaboradores Bronce

## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

interrumpido (20 por efectos adversos, 46 por progresión clínica o radiológica, 4 por respuesta completa y 10 por decisión del paciente).

Respecto a las características basales, la mediana de edad del total de ambas cohortes era de 74 años (62-82), con un predominio de varones (74,8%), un 50,3% de pacientes de la unión europea (23,9% USA) y un 63,5% de pacientes con ECOG 1. El 22% de los pacientes de la cohorte LA habían recibido tratamiento sistémico previo con intención curativa, y el 86,7% de la cohorte R/M habían recibido 1 o más líneas previas de tratamiento sistémico.

La ORR (respuestas completas y parciales) en la cohorte LA fue del 50% (36,1 – 63,9) siendo un 16,7% respuestas completas y del 35,2% (26,2 – 45,2) en la cohorte R/M con un 10,5% de respuestas completas. La DCR (que incluía enfermedad estable  $\geq 12$  semanas, respuestas parciales y completas) en la cohorte LA fue del 64,8% (50,6 -77,3) y del 52,4% (42,4 – 62,2) en la cohorte R/M. La proporción de pacientes con una respuesta duradera  $\geq 12$  meses fue del 84,1% en LA y del 77,8% en la R/M.

	LA Cohort	R/M Cohort
<b>N</b>	54	105
<b>ORR</b>	50% (36,1 – 63,9)	35,2% (26,2
<b>DCR</b>	64,8% (50,6 -77,3)	52,4% (42,4
<b>PFS 12m</b>	54,4%	36,4%
<b>Median PFS</b>	NR (5,5 – NR)	5,7 meses (3
<b>OS 12m</b>	73,6%	61%
<b>Median OS</b>	NR (NR – NR)	23,8 meses 29,8



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

La tasa de PFS a 12 meses fue del 54,4% en la cohorte LA (mediana no alcanzada (NR) (5,5 – NR) y del 36,4% en la R/M (mediana 5,7 meses (3,1 – 8,5). La tasa de OS a 12 meses fue del 73,6% en la LA (mediana NR (NR – NR) y del 61% en la R/M (mediana 23,8 meses (13,4 – 29,8).

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento (TRAE) de cualquier grado ocurrieron en el 69,2% (11,9% grado 3 – 5). Los TRAE de cualquier grado más frecuentes fueron el prurito (18,2%), fatiga (14,5%) astenia (12,6%); Rash (10,7%), diarrea (9,4%) e hipotiroidismo (8,8%). Los TRAE de cualquier grado llevaron a la interrupción del tratamiento en el 8,8% y se asociaron 2 muertes relacionadas con el tratamiento (ambas en la cohorte R/M, una asociada a una colitis inmunomediada).

Como conclusión, pembrolizumab demuestra actividad antitumoral y prometedores datos de supervivencia tanto en la cohorte LA como en la R/M de pacientes con

cSCC. Los TRAE fueron consistentes con el perfil de seguridad ya conocido de pembrolizumab. Estos datos apoyan el uso de pembrolizumab como una opción de tratamiento en pacientes con SCC.

### Posters

**308. Therapeutic implications of silver nanoparticles in the management of skin cancer.** Shaloam R. Dasari et al.

Revisión sobre la biología, epidemiología y opciones terapéuticas en el cáncer cutáneo, focalizándose en los mecanismos de acción de los nuevos agentes terapéuticos que utilizan nanopartículas de plata en el tratamiento del cáncer cutáneo.

**647. CXCL17 as a prognostic biomarker for aggressive cutaneous squamous cell carcinoma.** Janmaris Marin Fermin et al.

Los autores de este póster evalúan el papel de la citoquina CXCL17 (C-X-C Motif Chemokine Ligand 17) en la oncogénesis cutánea. Se trata



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

de un estudio retrospectivo que evalúa la expresión de CXCL17 / VCC-1 por inmunohistoquímica en muestras de carcinoma epidermoide cutáneo (cSCC) y la correlaciona con otros factores de riesgo como la profundidad de la invasión, la invasión perineural, el diámetro del tumor, la ubicación y el grado de diferenciación. De entre las 42 muestras incluidas en el análisis, la expresión de CXCL17 en núcleo y citoplasma fue mayor en el grupo de cSCC en comparación con el grupo de piel normal ( $p = 0,03$  y  $p = 0,01$ , respectivamente). La sobreexpresión de CXCL17 se asoció con la invasión perineural ( $p = 0,01$ ), un factor de riesgo principal de recurrencia, metástasis y muerte específica de la enfermedad en pacientes con cSCC. Estos resultados demuestran el papel de CXCL17 como factor de mal pronóstico y podría valorarse como un potencial objetivo terapéutico para el tratamiento en cSCC agresivo.

Este estudio evalúa de forma prospectiva la relación entre las enfermedades relacionadas con el sistema inmunológico y los riesgos de melanoma, carcinoma de células escamosas (SCC) y carcinoma de células basales (BCC) utilizando dos cohortes de mujeres y hombres: La Nurses 'Health Study (NHS) y el Health Professionals Follow-up Study (HPFS). Los participantes de ambas cohortes (83.824 en el NHS y 48,277 HPFS durante 26 años ambos) completaron cuestionarios bienales que recogían información sobre estilo de vida y comorbilidades. Se estudia la asociación entre enfermedades autoinmunes (colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, psoriasis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, hipotiroidismo, hipertiroidismo y vitiligo) y el riesgo de cáncer de piel mediante análisis estadísticos uni y multivariante (ajustado por edad y otros factores de riesgo de cáncer cutáneo), así como el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

**844. Immune-related diseases and risk of skin cancer.** Erica M. Lin et al.



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

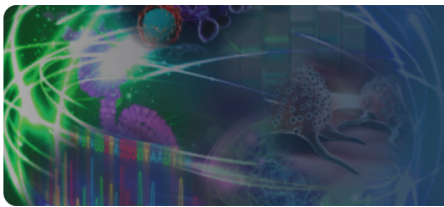
Durante el período de seguimiento, se objetiva un mayor riesgo de carcinoma epidermoide cutáneo (cSCC) □ RR 1,69 (1,06, 2,67) y carcinoma basocelular (BCC) □ RR 1,38 (1,15, 1,66) entre los varones con colitis ulcerosa/enfermedad de Crohn. Los varones con esclerosis múltiple también presentaron un riesgo significativamente mayor de BCC □ RR 1,78 (1,17, 2,72). Por otro lado, las mujeres con con hipotiroidismo e hipertiroidismo presentaron un riesgo significativamente menor de BCC; Los RR fueron 0,88 (0,78, 0,99) y 0,81 (0,68, 0,96) respectivamente. No hubo asociaciones significativas entre el diagnóstico de cáncer de piel y las enfermedades autoinmunes al evaluarlas como una variable compuesta.

**1844. A CD70 antibody-drug conjugate is highly active and induces long term remission in patient-derived xenograft mouse models of cutaneous T cell lymphoma (TCL).** Chi-Heng Wu et al.

CD70 se expresa en gran medida en subtipos de TCL maduros, especialmente CTCL y rara vez se expresa en tejidos normales, pero se sobreexpresa en linfocitos T y B activados. Este trabajo comunica los resultados de SGNCD70A; un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal anti-CD70 y un agente anti-ADN.

SGNCD70A inhibió el crecimiento celular e indujo la apoptosis de líneas celulares CD70 + linfocitos T y tumores primarios de ratones con xenoinjerto derivado del paciente (PDX), pero no tuvo efecto inhibitor sobre las células TCL linfoblásticas CD70 y las células T normales.

A continuación, los autores examinan la actividad antitumoral de SGNCD70A en el modelo CTCL PDX por vía intraperitoneal. SGN-CD70A prolongó la supervivencia de los ratones tratados de una manera dependiente de la dosis en comparación con los ratones no tratados. Según los autores, estos resultados proporcionan una justificación para la



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

investigación clínica de SGN-CD70A en pacientes con TCL.

**2650. Angiogenic inhibitors reduce mycosis fungoides cell survival and enhance cell death**  
*Natalia Rendon-Serna et al.*

Los linfomas cutáneos de células T (CTCL) representan aproximadamente el 80% de los casos de linfomas cutáneos. Entre el CTCL, la micosis fungoide (MF) es el tipo más común y más estudiado y comprende hasta el 55% de los casos. Se reconocen tres estadios diferentes de MF en: parches, placas y tumor. La MF puede progresar y hacerse sistémica empeorando el pronóstico vital.

Actualmente, no existen tratamientos duraderos para la MF y este estudio pretende comprender si la angiogénesis, involucrada en la progresión del tumor sólido, podría estar involucrada en el curso de MF. Para ello, estudian tanto las líneas celulares de MF (HH, Myla) como los tejidos de la piel de pacientes con MF en sus diferentes etapas evaluando la

densidad de los vasos sanguíneos mediante el marcaje inmunohistoquímico de CD31.

Los autores estudian la presencia de receptores angiogénicos en las líneas celulares HH y Myla, y analizan el efecto de 3 antiangiogénicos: axitinib, cabozantinib y sunitinib, sobre la supervivencia y la muerte celular. Los autores demuestran el papel de la angiogénesis en la fisiopatología de la MF y sugieren que el uso de antiangiogénicos podría servir como una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la MF.

**2759. Reprogramming of PD1+ M2-like tumor-associated macrophages with anti-PD-L1 and Lenalidomide in cutaneous T cell lymphoma.** *Zhen Han et al.*

Los macrófagos asociados a tumores (TAM) de tipo M2 son abundantes e influyen en el desarrollo del linfoma cutáneo de células T (CTCL) al inducir inmunosupresión.



## INFORME 8: Tumores cutáneos no melanoma

ABRIL 2021

Los autores identifican TAM PD1 + M2-like acumulados en la piel lesionada de CTCL y los analizan mediante RNA-seq objetivando un regulación positiva de las vías de señalización de TLR/NF- $\kappa$ B y JAK/STAT. In vitro, los TAM PD1+ exhibieron un perfil tipo M2, con un aumento significativo en la expresión de CD163, CD206 e IL-10, y una clara disminución en la expresión de CD80, IL-1 $\beta$ , CXCL-10 y CXCL-11, y la activación de las vías de señalización TLR / NF- $\kappa$ B y JAK / STAT.

Para determinar si los TAM PD1 + M2-like se podían reprogramar, los autores utilizan anti-PD-L1 (durvalumab) y lenalidomida sobre PD1 + M2-like derivados de monocitos de sangre periférica humana inducidos por medios condicionados con MyLa, demostrando que dicha combinación consigue remodelar sinérgicamente los TAM M2-like a TAM M1-like in vitro, induciendo cambios funcionales a través de la ablación de las vías de señalización TLR / NF- $\kappa$ B y JAK / STAT en CTCL, vinculadas con cambios funcionales en la actividad fagocítica y migración celular.

Colaboradores Bronce