



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Facultat de Medicina
i Ciències de la Salut

GRAU EN ODONTOLOGIA
TREBALL DE FINAL DE GRAU

IMMUNOTERÀPIA DEL CARCINOMA DE LES CÈL·LULES ESCAMOSSES DE CAP I COLL

LAURA CANO AGUILERA

Facultat de Medicina i Ciències de la salut
Campus de Bellvitge
Universitat de Barcelona

Juny 2023



RESUM

El carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll (HNSCC) és un dels càncers més freqüents de la regió de cap i coll. Aquests pacients formen part d'un grup complex, ja que la malaltia no està localitzada en una zona determinada i la majoria presenten recidiva de la malaltia després d'haver rebut un tractament previ. El HNSCC és una malaltia curativa, però normalment es diagnostica en estat avançat i pot tenir greus repercussions. Un mètode eficaç per reduir-ne la incidència seria la disminució dels factors de risc, com seria el consum de tabac, millorar la salut bucal i la vacunació generalitzada VPH. L'objectiu final del tractament és erradicar el tumor amb els menors efectes adversos possibles, preservar la qualitat de vida i prevenir la recidiva de càncer. El tractament de primera línia era la quimioteràpia combinada amb Cetuximab (platí i 5-fluorouracil) però era una teràpia molt agressiva. Actualment, s'han trobat altres anticossos monoclonals com el Pembrolizumab, la combinació de Pembrolizumab amb quimioteràpia i el Nivolumab que tenen bons resultats i menys efectes adversos. Tot i així, s'estan fent assajos clínics amb noves combinacions de fàrmacs per millorar el pronòstic d'aquest càncer. En aquesta revisió bibliogràfica narrativa s'ha fet una recerca dels tractaments d'immunoteràpia més recents pel HNSCC mitjançant articles científics i revisions.

Paraules clau: Immunoteràpia, inhibidors dels punts de control immunitari, càncer de cap i coll, carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll, HNSCC.

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) are one of the most common cancers in the head and neck region. These patients belong to a complex group, because the disease is not localized in a specific area and the majority of patients experience disease recurrence after having received a treatment. HNSCC is a curable disease, but it is usually diagnosed at an advanced stage and can have serious repercussions. An effective method to reduce its incidence would be to decrease risk factors, such as tobacco consumption, improve oral health, and implement widespread HPV vaccination. The final purpose of treatment is to eradicate the tumour minimal adverse effects, preserve quality of life and prevent cancer recurrence. The first-line treatment used to be Cetuximab combined with chemotherapy (platinum and 5-fluorouracil), but it was a highly aggressive therapy. Currently, there are other monoclonal antibodies such as Pembrolizumab, Pembrolizumab with chemotherapy and Nivolumab that have shown good results and fewer adverse effects. Nonetheless, clinical trials are being performed with new treatment combinations to improve the prognosis of this cancer. In this review, research has been conducted on recent immunotherapy treatments for HNSCC through scientific articles and reviews.

Keywords: *immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, head and neck cancer, head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC*

CONTRIBUCIÓ DE LA CONSECUCIÓ DELS OBJECTIUS DEL DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)

El carcinoma de les cèl·lules escamoses és el càncer més freqüent de la regió del cap i coll. Hi ha una elevada prevalença degut al consum freqüent d'alcohol, tabac i la transmissió de VPH, entre d'altres, són causes que es poden reduir i modificar per disminuir la incidència de càncer.

Aquesta revisió sistemàtica narrativa impacta a les persones que tenen carcinoma de cèl·lules escamoses de cap i coll amb recidiva o metàstasi, ja que aquest estudi investiga el tractament d'immunoteràpia més adequat per aquest tipus de càncer en els últims cinc anys.

Actualment, el tractament de primera línia és la immunoteràpia, específicament la monoteràpia amb l'anticòs monoclonal anomenat Pembrolizumab o en combinació amb quimioteràpia (platí i 5-fluorouracil), ja que presenta major supervivència general i menys efectes secundaris. Com a tractament de segona línia també està indicat la monoteràpia amb Pembrolizumab o el Nivolumab. Tot i així, s'estan investigant altres fàrmacs per obtenir millors resultats del tractament.

Els ODS tractats en aquest TFG s'engloben en l'àmbit de persones, el qual està relacionat amb l'OD 3 de "Salut i benestar", en concret el 3.4 "Pel 2030, reduir un terç de la mortalitat prematura per malalties no transmissibles mitjançant la prevenció i el tractament, i promoure la salut mental i el benestar.", ja que un dels objectius és reduir la mortalitat causada pel càncer disminuint els factors de risc. També inclou el 3b "Donar suport a les activitats d'investigació i desenvolupament de vacunes i medicaments per a les malalties transmissibles i no transmissibles que afecten primordialment països en desenvolupament, i facilitar l'accés a medicaments i a vacunes essencials assequibles de conformitat amb la Declaració de Doha relativa a l'Acord sobre els aspectes dels drets de propietat intel·lectual relacionats amb el comerç (ADPIC) i la salut pública, en la qual s'afirma el dret dels països en desenvolupament a utilitzar el màxim les disposicions de l'ADPIC pel que fa a la flexibilitat per a protegir la salut pública, i en particular, proporcionar accés a medicaments per a totes les persones.", perquè fomenta a la investigació del càncer per obtenir el tractament òptim.

ÍNDEX

RESUM	2
ABSTRACT	3
CONTRIBUCIÓ DE LA CONSECUCIÓ DELS OBJECTIUS DEL DESENVOLUPAMENT SOSTENIBLE (ODS)	4
1. INTRODUCCIÓ.....	6
1.1 CARCINOMA DE LES CÈL·LULES ESCAMOSES DE CAP I COLL (HNSCC).....	6
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA	6
1.1.2. FACTORS DE RISC.....	7
1.1.3. PREVENCIÓ	7
1.1.4. DIAGNÒSTIC.....	7
1.1.5. TRACTAMENT	7
1.2. IMMUNOTERÀPIA	8
1.2.1. ANTICOSSOS MONOCLONALS	9
2. OBJECTIUS	13
3. DISSENY I METODOLOGIA	14
4. RESULTATS.....	15
4.1. SELECCIÓ ELS PACIENTS INDICATS PELS ICI	15
4.2. TRACTAMENT DE PRIMERA LÍNIA PER PACIENTS AMB HNSCC R/M	16
4.3. TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA PER PACIENTS AMB HNSCC R/M	17
4.4. IMMUNOTERÀPIA INDICADA PER CÀNCERS ESTRANYS DE CAP I COLL.....	20
4.5. EFECTES SECUNDARIS I LIMITACIONS.....	21
5. DISCUSSIÓ.....	26
6. CONCLUSIÓ.....	28
7. CONCLUSIONS	29
8. ABREVIATURES	30
9. BIBLIOGRAFIA	32

1. INTRODUCCIÓ

1.1 CARCINOMA DE LES CÈL·LULES ESCAMOSES DE CAP I COLL (HNSCC)

El **carcinoma de cèl·lules escamoses de cap i coll (HNSCC)** es desenvolupa a través de l'epiteli de la cavitat oral, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe i la laringe, també pot afectar a les glàndules salivals o als sinus paranasals.(1) El HNSCC és el càncer més freqüent de la regió del cap i coll, (2) és una malaltia immunosupressora caracteritzada per la secreció anormal de citocines inflamatòries que provoca la disfunció de les cèl·lules immunitàries efectores. (3)

1.1.1. EPIDEMIOLOGIA

El HNSCC va ser el **sisè càncer** més freqüent a nivell mundial l'any **2018**, el subtipus més prevalent varia segons la regió, ja que hi ha una gran variabilitat geogràfica dels factors de risc. Hi ha més afectació en homes que en dones (4:2) (4), l'any **2020** hi va haver 931.931 casos nous i 467.125 casos de mortalitat. (5)

El càncer de cap i coll és molt comú en el sud **d'Àsia central** (Índia, Sri Lanka i Pakistan), concretament a **l'Índia** és la principal causa de mort entre els homes degut a l'elevat consum de la nou de bètel. (5)

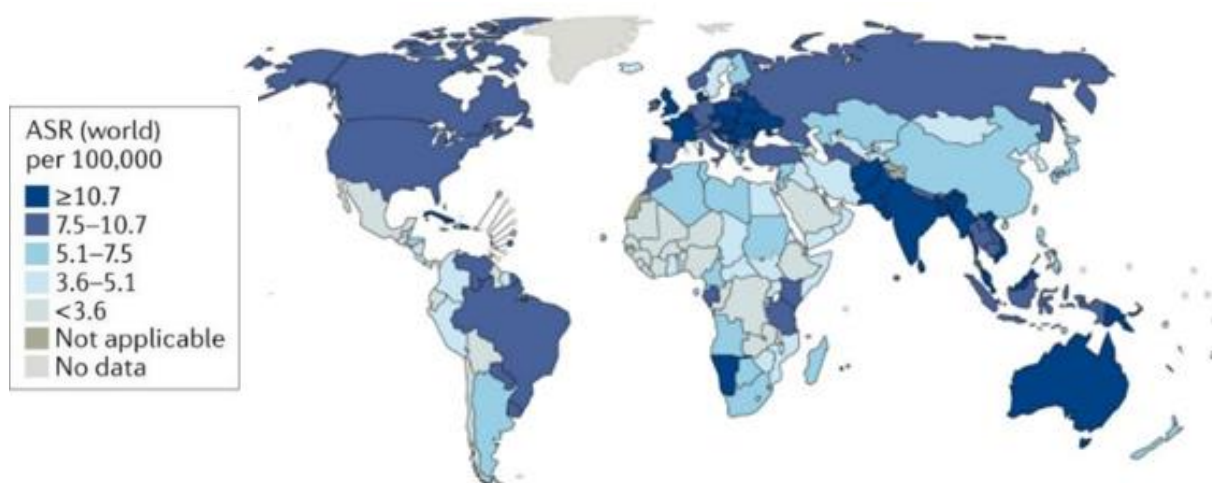


Figura 1. Taxa d'incidència mundial estandarditzada per edat (ASR) de càncer de cap i coll en homes i dones del 2020 des dels 0 fins als 74 anys. Aquesta imatge l'he realitzat utilitzant la web GLOBOCAN seleccionant els següents tipus de càncer: “*hypopharynx*”, “*larynx*”, “*lip, oral cavity*”, “*nasopharynx*”, “*oropharynx*” i “*salivary glands*”. (6)

1.1.2. FACTORS DE RISC

L'etiologia del HNSCC és **complexa i multifactorial**, els factors de risc més freqüents són el consum de tabac, alcohol, contaminants ambientals, masticació de la nou d'areca o la fulla de bètel, la presència d'infeccions virals i la immunosupressió del sistema immunitari. (4) Altres factors que poden ser perjudicials són l'envelliment, la mala higiene oral, dietes amb dèficit de vegetals i factors genètics. (7)

1.1.3. PREVENCIÓ

La **prevenció primària** del HNSCC és l'eliminació dels factors de risc modificables, per exemple, es podria prevenir amb l'eliminació del tabac i la vacunació contra el virus del papil·loma humà (VPH). La **prevenció secundària** consisteix en la detecció precoç de la malaltia asimptomàtica latent i les lesions pre-malignes orals com l'eritroplàsia. (8)

1.1.4. DIAGNÒSTIC

El diagnòstic del HNSCC es realitza mitjançant una **biòpsia** del tumor primari i s'utilitza la tinció **d'hematoxilina-eosina** o tècniques **d'immunohistoquímica**. La **prova del VPH** és obligatòria pels tumors de l'orofaringe o tumors primaris estranys, ja que és un factor important per determinar l'estadificació i el pronòstic del tractament. (9)

Estadificació TNM

El **sistema d'estadificació TNM** és el mètode més emprat per determinar l'etapa del càncer, està acceptat per *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* i *International Union for Cancer Control (UICC)*. A cada tumor se li assigna una lletra o número segons les característiques **tumorals (T)**, la disseminació als ganglis limfàtics **(N)** i la presència de **metàstasi (M)**. També, se li afegeix la **lletra X** o un **número** segons l'evolució. (10)

1.1.5. TRACTAMENT

Els tractaments pel HNSCC són la **cirurgia, radioteràpia (RT), quimioteràpia (QT) i la immunoteràpia**, també es poden combinar amb l'objectiu d'eliminar les cèl·lules tumorals alterant el creixement i la seva supervivència.(11) Els principals factors que determinen l'elecció del tractament són la ubicació del tumor, la mida, el tipus histològic, la invasió, l'afectació dels ganglis limfàtics, l'extensió extracapsular i la invasió neurovascular.(12) En aquest estudi ens centrarem en la immunoteràpia, ja que presenta menys efectes adversos en comparació amb altres tractaments.

1.2. IMMUNOTERÀPIA

La **immunoteràpia** és un mètode per eliminar les cèl·lules canceroses a través de molècules que augmenten i/o restableixen el sistema immunitari sense produir respostes inflamatòries autoimmunitàries no controlades. L'objectiu de la immunoteràpia és iniciar i reiniciar un **cicle sostingut de la immunitat** contra el càncer, el qual permet ampliar-se i propagar-se però sense generar respostes inflamatòries autoimmunes. (13)

El **sistema immunitari (SI)** protegeix l'organisme de patologies per mantenir l'homeòstasi, està format per leucòcits, òrgans i teixits del sistema limfàtic, també conté el tim, la melsa, les amígdales, la medul·la òssia, els ganglis i els vasos limfàtics. El SI diferencia les cèl·lules canceroses de les pròpies perquè presenten diferent composició bioquímica, estructura antigènica i comportament biològic. (14)

Hi ha aproximadament **20.000 danys diaris a l'ADN** que són **eliminats** per les vies de reparació. Quan les cèl·lules no són necessàries i/o es converteixen en una amenaça, es produeix **l'apoptosi** d'aquestes per evitar-ne la proliferació. En canvi, **el càncer** es produeix quan les cèl·lules mutades o anormals **prolifere**n de manera **descontrolada**, es propaguen pel cos i envaeixen el teixit sa. (15)

La immunoteràpia es divideix generalment en:

- ❖ **La immunoteràpia activa** és l'estimulació directa de la resposta immunitària que crea memòria immunitària i una resposta perllongada, com serien les vacunes oncolítiques.(16)
- ❖ **La immunoteràpia passiva** requereix l'administració regular del tractament perquè es produeixin respostes específiques de curta duració, un exemple serien els anticossos monoclonals. (17)

Hi ha **diversos tipus d'immunoteràpia** amb diferents mecanismes d'acció, els més utilitzats en el tractament del HNSCC són els anticossos monoclonals. Els **anticossos monoclonals (mAb)** són molècules produïdes en el laboratori que es fan servir com a substituïts dels anticossos propis que poden restaurar, millorar o imitar la resposta del sistema immunitari contra als antígens específics de la superfície de les cèl·lules tumorals. (18)

1.2.1. ANTICOSSOS MONOCLONALS

Els **anticossos monoclonals** són gamma-immunoglobulines (IgG), és a dir, són glicoproteïnes secretades per limfòcits B que presenten una gran especificitat d'unió a un determinat epítop d'un antigen. (19)

Els mAbs estan formats per **dues cadenes polipeptídiques pesades** i **dues lleugeres** unides per un enllaç disulfur en forma de Y. Presenta una **regió variable** anomenada "**Fab**", la qual varia segons l'antigen que s'uneix, i una **regió constant** anomenada "**Fc**", que és responsable de la unió de l'anticòs amb les cèl·lules de la resposta immunitària. Els **dominis variables** de la cadena pesada i lleugera són responsables de la unió específica a l'antigen per inhibir o neutralitzar l'antigen. (18)

La **regió constant** determina les funcions efectores dels anticossos, és a dir, s'encarrega de la citotoxicitat cel·lular que depèn dels anticossos (ADCC), la fagocitosi cel·lular que depèn dels anticossos (ADCP) i la citotoxicitat que depèn del complement (CDC). Per tant, els mAb terapèutics es desenvolupen per **bloquejar o inhibir l'activitat de la proteïna diana**, un transportador de la superfície cel·lular o una molècula de senyalització. (20)

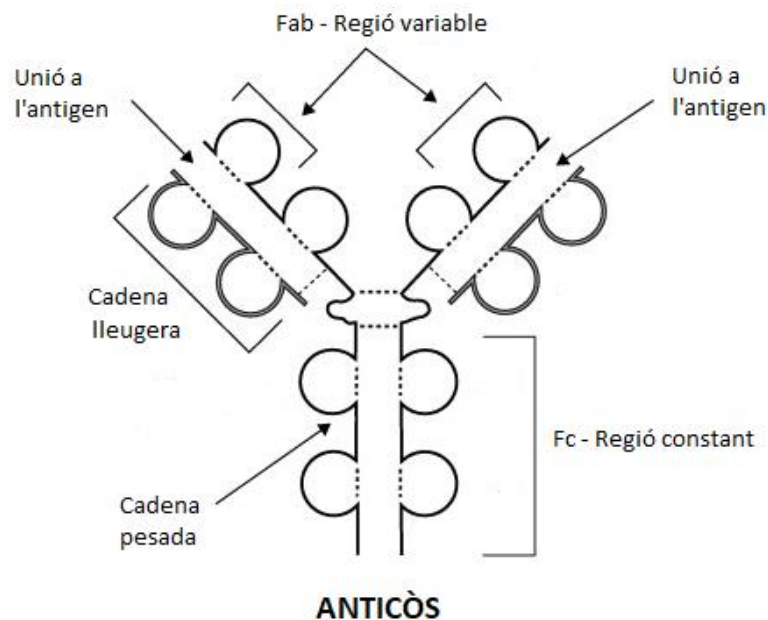


Figura 2. Esquema de l'estructura dels anticossos monoclonals, en la qual podem observar la regió constant (Fc), la regió variable (Fab), la cadena lleugera, la cadena pesada i la zona on s'uneix l'antigen. (21)

Classificació segons la seva estructura

Taula 1. Tipus de mAbs segons l'estructura, les seves terminacions i característiques.

TIPUS i TERMINACIONS	CARACTERÍSTIQUES
Murins (-omab)	Són mAbs de limfòcits B de ratolins , presenten una vida mitjana curta i s'utilitzen per reaccions al·lèrgiques i la inducció Ac antidrogues (ADA). En oncologia no s'usen perquè tenen una funció efectora reduïda, la citotoxicitat depèn d'anticossos (ADCC) i del complement (CDC), el qual són funcions imprescindibles per la destrucció del tumor. (18)
Quimèric (-ximab)	Són mAbs 65% humans i 35% murins , tenen una regió variable específica d'antigen murí i dominis constants d'un anticòs (Ab) humà . Tenen una vida mitjana perllongada, baixa immunogenicitat i inducció per ADA. (19)
Humanitzat (-zumab)	Són mAbs 95% humans , formats per regions hipervariables murines en les cadenes lleugeres i pesades amb un Ab humà . Tenen la immunogenicitat i la inducció d'ADA reduïda, les propietats són semblants a les IgG endògenes humanes i presenta limitacions. (18)
Humà (-umab)	Són mAbs 100% humans , es creen amb regions variables d' Ig humanes i permeten la recombinació d'anticossos humans . Tenen baixa immunogenicitat, són millors tolerats, tenen una vida mitjana més llarga i té propietats semblants a les IgG endògenes humanes. (19)

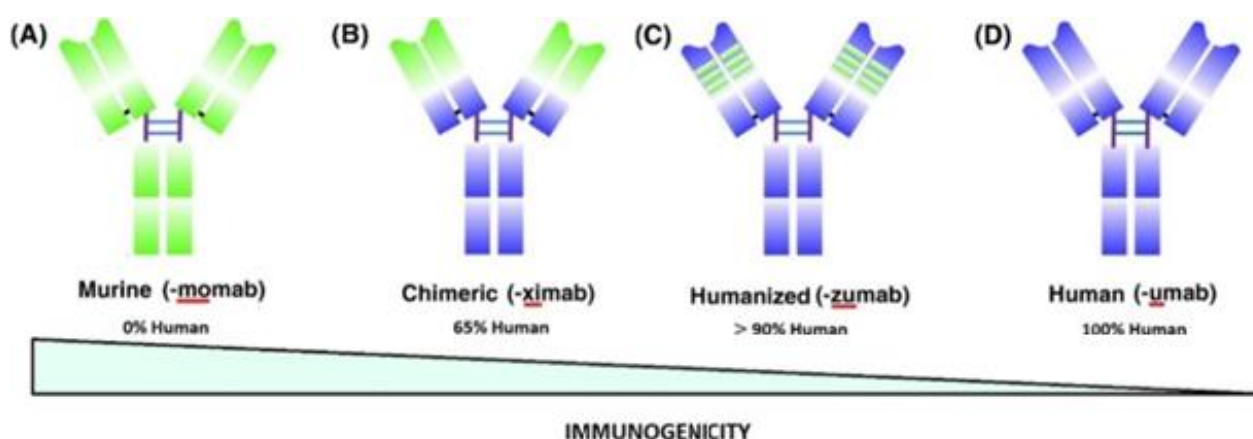


Figura 3. A) Anticòs monoclonal murí (verd), s'usa la terminació -momab i és 0% humà. B) Anticòs monoclonal quimèric, presenta regions variables murines (verd), la terminació és -ximab i és 65% humà. C) Anticòs monoclonal humanitzat, regions variables murines (verd), la terminació és -zumab i és 90% humà. D) Anticòs monoclonal humà, la terminació és -umab i és 100% humà (blaus). La immunogenicitat disminueix a mesura que l'anticòs monoclonal és més humanitzat. (20)

Classificació segons la composició

Taula 2. Tipus de mAbs i les seves característiques segons la composició.

TIPUS	CARACTERÍSTIQUES
No conjugats	Són Ac que funcionen per si sols, són els més utilitzats en el tractament del càncer . S'adhereixen als antígens de les cèl·lules canceroses, provocant senyals per augmentar la resposta immunitària del SI contra les cèl·lules canceroses. Poden tenir diferents funcions, però ens enfocarem en els inhibidors de punt de control immunitari (ICI) , augmenten la resposta del SI perquè es dirigeixen als punts de control del SI . (20)
Conjugats	Són una combinació d'un mAb amb un agent quimioteràpic o una partícula radioactiva . El mAb es fa servir per administrar la quimioteràpia o la partícula radioactiva perquè circuli per l'organisme fins a arribar a l'antigen objectiu. Aquest mètode minimitza el dany causat per la quimioteràpia o per les partícules radioactives. (18)
Biespecífics	Són una combinació de dos mAbs diferents que permeten que el mAb s'uneixi a dos antígens diferents a la vegada . Presenta dos objectius, un és la proteïna que està a les cèl·lules canceroses i l'altre és una proteïna de les cèl·lules immunitàries. Aquesta combinació permet que la cèl·lula immunitària i la cèl·lula cancerosa s'uneixin per augmentar la resposta immunitària i destruir les cèl·lules canceroses . (20)

Els mAbs més utilitzats pel tractament del HNSCC són el **Pembrolizumab i el Nivolumab** que són inhibidors del punt de control immunitari (ICI) i també s'utilitza el **Cetuximab** que és un mAb quimèric, de manera que a continuació s'expliquen aquests i algunes combinacions amb altres fàrmacs.

Inhibidors de punts de control immunitari

Els **inhibidors de punt de control immunitari (ICI)** són un tipus de mAb que bloquegen els punts de control immunitari del SI per augmentar la resposta de les cèl·lules contra el càncer i eliminar-lo. Els **punts de control** són una part del SI que eviten les respostes immunitàries augmentades, els tumors tenen la capacitat de modificar-los per disminuir les respostes immunitàries. Són fàrmacs que es poden usar **sols o en combinació** amb altres fàrmacs pel tractament de diferents tipus de càncers. (22)

Les principals molècules de les cèl·lules T que serveixen com a **molècules de punt de control immunològic** són:

❖ **PD-1 i PD-L1**

La **proteïna-1 de mort cel·lular programada (PD-1 o CD279)** és un receptor que s'expressa a les cèl·lules T activades, cèl·lules B, monòcits i alguns timòcits. (23) La unió de PD-1 amb els seus lligands inhibeix les cèl·lules T activades per evitar que augmentin la seva activitat, ja que provocarien inflamació i dany tissular. (24)

El **lligand de PD-1**, anomenat **PD-L1 (B7-H1/CD274)**, és una glicoproteïna transmembrana de tipus I formada per 290 aminoàcids que pertany a la família B7 d'immunoglobulines i està codificada en humans pel gen CD274. Les cèl·lules tumorals modifiquen l'expressió del **PD-L1** s'expressa en cèl·lules presentadores d'antígens endotelials, epitelial i limfòcits activats (23).

Algunes cèl·lules canceroses tenen grans quantitats de PD-1 o PDL-1, de manera que els anticossos monoclonals les bloquegen per augmentar la resposta immunitària contra les cèl·lules canceroses. Per això actualment ha augmentat l'ús de la immunoteràpia perquè presenta un elevat èxit clínic a les teràpies antitumorals. (25) Els **inhibidors del PD-1** són el **Pembrolizumab** i el **Nivolumab**, són anticossos monoclonals IgG4. (26)

❖ **CTLA-4**

El **limfòcit T citotòxic de l'antigen-4 (CTLA-4 o CD152)** està relacionat amb el CD28 i s'uneix als lligands B7 (CD80/CD86) situats a les cèl·lules presentadores d'antígens (APC) de la superfície dels limfòcits T citotòxics inhibint les cèl·lules T o es separa de les APC dels ganglis limfàtics. El CTLA-4 és imprescindible per controlar els limfòcits T, prevenir les respostes dels autoantígens i mantenir l'homeòstasi immunològica. (27)

Els **ICI que s'adhereixen al CTLA-4** estimulen l'activació i la proliferació de les cèl·lules T. (24) Els tractaments que estimulen la immunitat antitumoral mediada per les cèl·lules T són ideals per activar el SI adaptatiu, el qual produeix antígens receptors específics contra els antígens tumorals i generen memòria a llarg termini, de manera que redueix el risc de recidiva del tumor.(25)

2. OBJECTIUS

L'objectiu principal de l'estudi és realitzar una recerca bibliogràfica per actualitzar els coneixements sobre la **immunoteràpia del carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll recidivant o metastàtic (HNSCC R/M)** que no estan associats al virus del papil·loma humà (VPH-negatiu).

CRITERIS D'INCLUSIÓ

- Estudis en anglès
- Estudis principalment dels últims cinc anys (2018 – 2023), però l'he complementat amb alguns articles importants d'anys anteriors.
- Estudis en humans
- La majoria d'articles tenen un quartil 1 o 2 i el factor d'impacte superior a 3.
- Persones amb HNSCC R/M sense VPH

CRITERIS D'EXCLUSIÓ

- Estudis en català, castellà o altres idiomes
- Estudis que no siguin dels últims cinc anys: ≤ 2018
- Estudis d'un cas o opinions personals
- Estudis en animals o *in vitro*
- Articles incomplets
- Estudis que no estan relacionats llegint el títol i/o resum de la publicació.

OPERADORS BOOLEANS

Es van utilitzar els operadors booleans *AND* i *OR*, algunes de les combinacions que es van realitzar van ser:

- *Immunotherapy AND Head and neck cancer*
- *Immunotherapy AND HNSCC*
- *Immune checkpoint inhibitors AND head and neck squamous cell carcinoma*

3. DISSENY I METODOLOGIA

S'ha realitzat una revisió bibliogràfica narrativa mitjançant articles científics i revisions que tracten sobre la immunoteràpia i el carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll mitjançant les bases de dades PubMed i Scopus.

Principalment, es va fer una primera recerca a l'octubre 2022 amb l'objectiu d'obtenir informació sobre la immunoteràpia i el carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll. Les paraules clau que es van introduir van ser *immunotherapy*, *head and neck cancer*, *head and neck squamous cell carcinoma* i *HNSCC*, soles o combinades amb els operadors booleans *AND/OR*.

A continuació, es va fer una segona recerca a maig del 2023 per obtenir informació sobre altres estudis amb les mateixes paraules clau *immunotherapy*, *head and neck cancer*, *immune checkpoint inhibitors*, *head and neck squamous cell carcinoma* i *HNSCC*, soles o combinades amb els operadors booleans *AND/OR*.

També, es van analitzar les referències bibliogràfiques dels articles seleccionats per aconseguir els estudis importants per la revisió.

Finalment, es van seleccionar els següents inhibidors del punt de control immunitari per aquest estudi: el **Pembrolizumab**, **Pembrolizumab amb QT (platí i 5-fluorouracil)**, **Nivolumab**, **Nivolumab amb Ipilimumab** i el **Cetuximab combinat amb QT (platí i 5-fluorouracil)**.

La recerca es va fer en anglès amb els criteris d'inclusió corresponents i es van incloure els estudis des del 2018 fins a l'actualitat, però he complementat amb alguns articles rellevants d'anys anteriors. El software que s'ha utilitzat per realitzar les gestions bibliogràfiques ha sigut Mendeley.

4. RESULTATS

4.1. SELECCIÓ ELS PACIENTS INDICATS PELS ICI

Principalment, per seleccionar els pacients amb HNSCC R/M que estan indicats pel tractament amb ICI de l'anticòs PD-L1 (anti-PD-L1) s'han de realitzar **proves immunohistoquímiques** del biomarcador **PD-L1**. (28) Els **biomarcadors** són característiques moleculars, cel·lulars o genòmiques dels tumors que proporcionen informació per saber l'efectivitat del tractament escollit, obtenir una bona resposta terapèutica i disminuir els efectes secundaris.(29)

Puntuació positiva combinada (CPS) de PDL-1

La **puntuació combinada positiva (CPS) de PD-L1**, és a dir, el nombre de cèl·lules PD-L1 positives (cèl·lules tumorals, limfòcits i macròfags) dividit pel nombre total de cèl·lules tumorals multiplicat per 100 s'utilitza en els pacients amb HNSCC R/M. Quan el valor **CPS del PD-L1 és superior a 1 ($CPS \geq 1$)** es considera **positiu** i s'aconsegueix **major resposta** amb els inhibidors de punt de control immunitari (ICI). (28)

Els **estudis KEYNOTE** investiguen el Pembrolizumab en diferents tipus de tumors, com a tractament únic o combinat amb altres fàrmacs, són estudis finançats per la indústria farmacèutica Merck Sharp & Dohme.

El **KEYNOTE-048** és un estudi en fase 3 a 1.228 pacients amb HNSCC R/M de 200 hospitals en 37 països que van avaluar la **monoteràpia de Pembrolizumab** (anticòs contra el PD-1) **o amb QT** en comparació amb el **Cetuximab amb QT (platí i 5-fluorouracil)**. La **monoteràpia amb Pembrolizumab** va millorar la supervivència general amb el CPS de PD-L1 superior a 20 (14,9 mesos) i major a 1 (12,3 mesos), en canvi, el **Cetuximab amb QT** en la població de CPS superior a 20 (10,7 mesos) i en la CPS major a 1 (10,3 mesos) va obtenir resultats inferiors. (30)

El **Pembrolizumab amb QT** va millorar la SG en CPS ≥ 20 (14,7 mesos) i CPS ≥ 1 (13,6 mesos) en comparació amb el **Cetuximab amb QT** en la població de CPS ≥ 20 (11,0 mesos), en la CPS ≥ 1 (10,4 mesos) i en la població total (10,7 mesos). Com podem observar, es van obtenir millors resultats amb el Pembrolizumab i quan el CPS de PD-L1 era superior a 20. (30)

Càrrega mutacional tumoral (TMB)

La **càrrega mutacional tumoral (TMB) de PD-L1** és el nombre de mutacions que presenta un tumor el qual expressen PD-L1 s'utilitza quan el CPS no està disponible o en tumors estranys de HNSCC R/M. Quan **prova de TMB és superior a 10** es considera alta i és més eficaç pel tractament amb inhibidors de PD-1. (31)

Expressió de PD-1/PD-L1

L'únic biomarcador vàlid per seleccionar els pacients amb HNSCC R/M indicats per immunoteràpia és el **valor de PD-1 i PD-L1**, ja que està comprovat que els tumors amb nivells elevats de PD-1 i PD-L1 tractats amb anticòs monoclonal del PD-1 (anti-PD-1) o del PD-L1 tenen efectes perllongats. Tot i així, alguns pacients que no presenten PD-L1 també tenen beneficis amb aquests agents. (3)

L'estudi KEYNOTE-012 és un estudi retrospectiu que va avaluar el **Pembrolizumab** (inhibidor de PD-1) relacionat amb el valor de PD-L1 en 104 pacients amb HNSCC R/M. Va demostrar que el Pembrolizumab tenia més activitat en pacients amb alts nivells de PD-L1, ja que la supervivència general era major amb PD-L1 (10 mesos) i inferior quan no hi havia PD-L1 (5 mesos). També, la taxa de resposta era superior amb PD-L1 (21%) i menor quan no hi era (6%). (32)

4.2. TRACTAMENT DE PRIMERA LÍNIA PER PACIENTS AMB HNSCC R/M

El tractament de primera línia pels pacients tenen $CPS \geq 1$ amb HNSCC R/M és la **monoteràpia amb Pembrolizumab** o combinat **amb QT (Platí i 5-FU)**. En canvi, el tractament de primera línia pels pacients amb $CPS \leq 1$ és el **Pembrolizumab combinat amb QT (Platí i 5-FU)**. (30)

Pembrolizumab

L'estudi KEYNOTE-012 va avaluar que el 18% dels pacients van tenir una resposta general amb el **Pembrolizumab** (anticòs contra el PD-1), el 85% d'aquests van tenir una resposta superior a 6 mesos. La supervivència lliure de progressió va ser de 2 mesos i la supervivència dels pacients 12 mesos després va ser del 51%. (32)

L'estudi KEYNOTE-040 és un assaig clínic internacional en fase III aleatoritzat que es va realitzar en 97 centres mèdics en 20 països, el qual van analitzar el **Pembrolizumab** en

comparació amb el tractament estàndard (**Metotrexat, Docetaxel i Cetuximab**) a 495 pacients amb HNSCC R/M. El Pembrolizumab va augmentar la SG de 8,4 mesos i la duració de la resposta (18,4 mesos), en canvi, el tractament estàndard van tenir menor SG (6,9 mesos) i menys duració de la resposta (5,0 mesos). (33) El **Metotrexat** a dosis altes és un agent quimioteràpic que inhibeix el dihidrofolat reductasa (DHFR) pel càncer, però a dosis baixes és antireumàtic. (34) En canvi, el Docetaxel és un taxà que forma part dels agents quimioteràpics.(35)

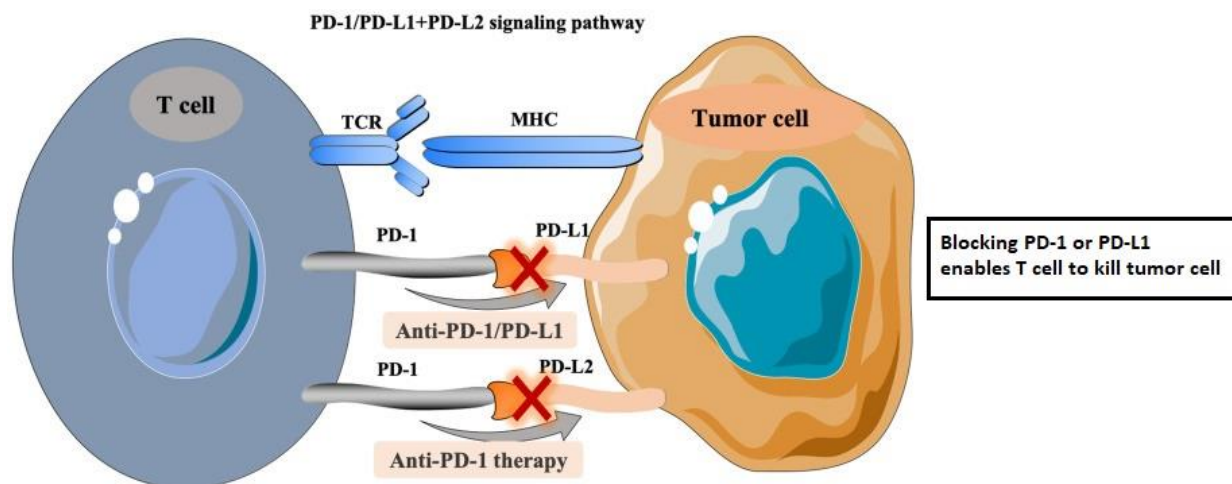


Figura 4. La cèl·lula T (*T cell*) es pot activar quan el receptor de les cèl·lules T (TCR) s'uneix a les proteïnes del complex major histocompatibilitat (MHC) de la cèl·lula tumoral (*tumor cell*), però es cèl·lules tumorals inactiven la cèl·lula T (*T cell*). El bloqueig del PD-1 o PD-L1 amb un inhibidor del punt de control immunitari (anti-PD-1/PD-L1) permet l'activació de les cèl·lules T i elimina les cèl·lules tumorals. (36)

Cetuximab

El **Cetuximab** és un mAb quimèric que actua a la via del **receptor del factor de creixement epidèrmic (EGFR)**, el qual controla el creixement cel·lular i la supervivència de les cèl·lules canceroses. (37) L'EGFR és una glicoproteïna del factor de creixement transmembrana que es sobreexpressa en el 84% dels tumors de les cèl·lules escamoses.(38)

4.3. TRACTAMENT DE SEGONA LÍNIA PER PACIENTS AMB HNSCC R/M

El **tractament de segona línia** per pacients amb HNSCC R/M que tenen resistència al platí està indicat la **monoteràpia de Pembrolizumab o Nivolumab**, independentment del valor de CPS. (33)

L'estudi **KEYNOTE-055** és un estudi en fase II en 228 pacients amb HNSCC R/M que tenien resistència al platí i al cetuximab, el qual va demostrar que el **Pembrolizumab** és un fàrmac segur i amb elevada activitat antitumoral. La supervivència lliure de progressió va ser de 2,1 mesos i la supervivència global va ser de 8 mesos. La taxa de resposta general va ser del 16% i la duració de la resposta va ser de 8 mesos. (39)

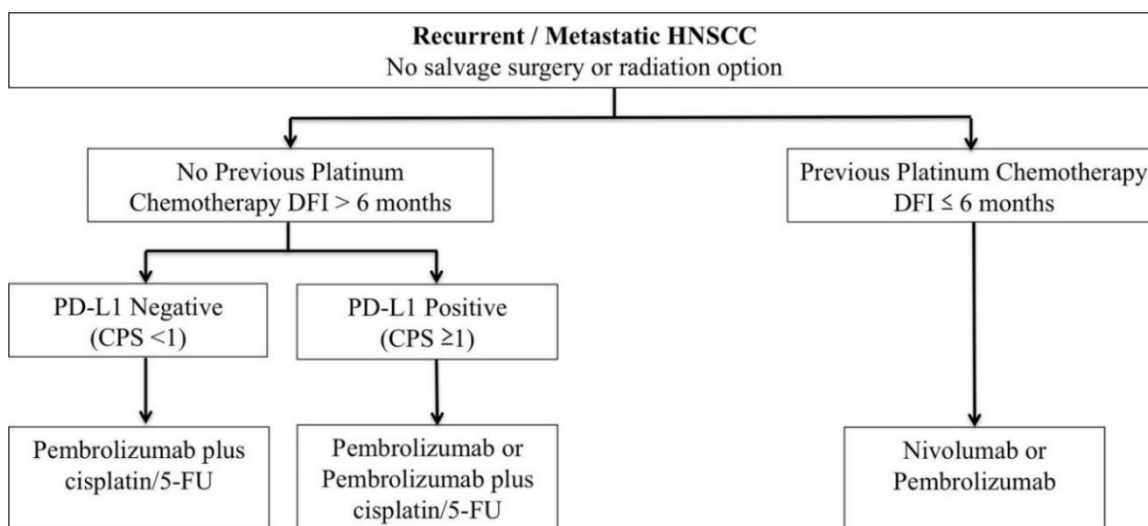


Figura 5. Esquema de les indicacions del tractament del HNSCC R/M. (31)

Nivolumab

El Nivolumab és un anticòs monoclonal IgG4 humà inhibidor del PD-1 humà que augmenta la immunitat antitumoral en diversos tipus de tumors. L'estudi **CheckMate 141** és un assaig clínic en fase III que es va realitzar a 66 hospitals en 15 països d'Amèrica del nord, Europa, Àsia i Amèrica del sud a 361 pacients amb HNSCC R/M després de sis mesos d'haver-se fet quimioteràpia amb platí. Es va comparar el **Nivolumab** entre la **teràpia estàndard com agent únic (Metotrexat, el Docetaxel o el Cetuximab)**. (40)

Es va concloure que el **Nivolumab** va millorar la supervivència global (7,5 mesos) amb major resposta (13,3%), més supervivència lliure de progressió al cap de sis mesos (19,7%) i millor qualitat de vida. En canvi, el **tractament estàndard** va tenir menor supervivència general (5,1 mesos), major toxicitat (35,1%), menor resposta al tractament (5,8%), menor supervivència lliure de progressió 6 mesos després (9,9%) i pitjor qualitat de vida. (41)

L'estudi **CheckMate 141**, després de dos anys, van veure que el **Nivolumab** va augmentar la supervivència general (16,9%) independentment del PD-L1 i va tenir major duració de la resposta (9,7 mesos). En canvi, el **tractament estàndard** va tenir menor supervivència general (6,0%) i menys duració de la resposta (4,0 mesos).(42)

Els **estudis CheckMate** investiguen el **Nivolumab** en diferents neoplàsies malignes, com a tractament únic o combinat amb l'Ipilimumab (inhibidor de CTLA-4), aquests estudis són finançats per la indústria farmacèutica Bristol-Myers Squibb (Nova York, EUA).

Nivolumab amb Ipilimumab

L'**Ipilimumab** és un mAb IgG1 humà que es dirigeix al CTLA-4, el qual estimula l'activació i la proliferació de les cèl·lules T efectores i evita la supressió de les cèl·lules T. (26) L'estudi **Checkmate 651** en fase III va avaluar el **Nivolumab amb Ipilimumab** en comparació amb el **règim EXTREME (Cetuximab+platí+5-fluorouracil)** a 947 pacients amb HNSCC R/M. Van concloure que el **Nivolumab amb Ipilimumab** va tenir una SG (13,9 mesos) semblant a la **teràpia EXTREME** (13,5 mesos). L'únic benefici del Nivolumab amb Ipilimumab és que presenta menys efectes secundaris greus (28,2%) en comparació amb el règim EXTREME (70,7%).(43)

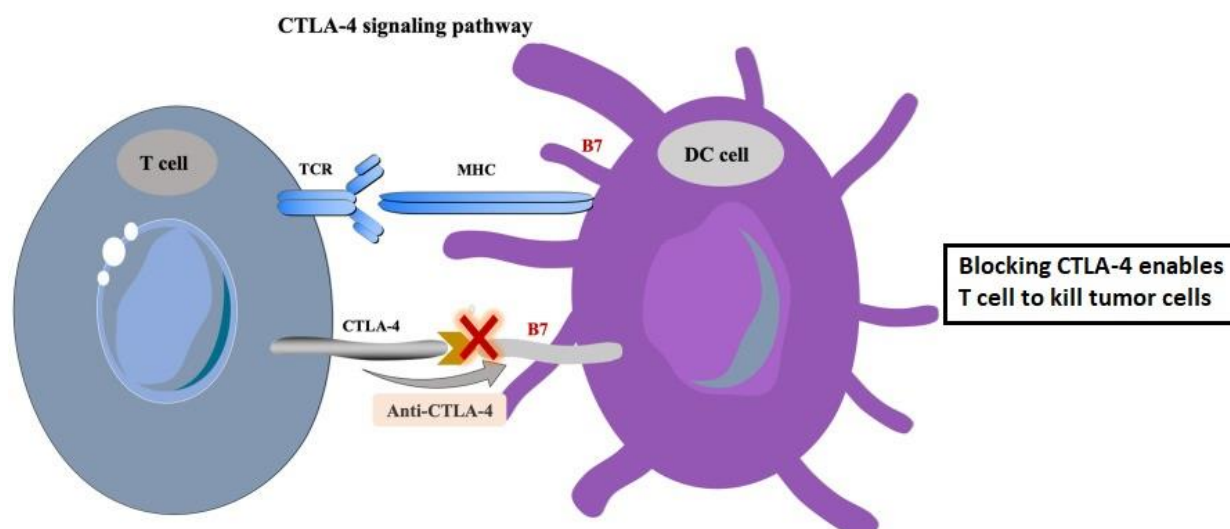


Figura 6. La cèl·lula T (T cell) es pot activar quan el receptor de les cèl·lules T (TCR) s'uneix a l'antigen i les proteïnes del complex major histocompatibilitat (MHC) s'uneixen a les proteïnes (B7) de la cèl·lula dendrítica (DC cell). La unió de les proteïnes del punt de control (B7) a la cèl·lula dendrítica (DC cell) amb el CTLA-4 inactiva la cèl·lula T (T cell) perquè no destrueixin les cèl·lules tumorals. El bloqueig de la unió de les B7 a CTLA-4 amb un inhibidor del punt de control immunitari (anti-CTLA-4) permet l'activació de les cèl·lules T i elimina les cèl·lules tumorals. (36)

4.4. IMMUNOTERÀPIA INDICADA PER CÀNCERS ESTRANYS DE CAP I COLL

Els **càncers estranys de cap i coll** està indicat el **pembrolizumab** quan hi ha recidiva o metàstasis amb TMB alta (44). Ambdós tractaments presenten major supervivència general, una resposta més llarga i un perfil de seguretat més favorable en comparació amb el **Cetuximab amb QT** en HNSCC R/M. (30)

Quimioteràpia amb Cetuximab - Règim EXTREME

El **règim EXTREME** és un assaig clínic en fase III a 80 centres d'Europa en 442 participants, va demostrar que l'addició de Cetuximab a la QT (platí i 5-FU) va augmentar la supervivència general (10,1 mesos), va perllongar la supervivència lliure de progressió (5,6 mesos) i va tenir més resposta (36%). En canvi, la **quimioteràpia** sola basada en platí (platí i 5-FU) va tenir menys supervivència general (7,4 mesos), menor supervivència lliure de progressió (3,3 mesos) i va disminuir la resposta (20%). (45)

El **Cetuximab** amb la QT basada en platí (cisplatí o carboplatí) i 5-fluorouracil (5-FU) va ser el tractament de primera línia en pacients amb HNSCC R/M aprovat per l'Associació Americana de Menjar i Fàrmacs (FDA) amb una supervivència general de deu mesos i elevada toxicitat, per això es van investigar altres alternatives terapèutiques amb millors resultats. (46)

L'**estudi GORTEC 2014-01 TPExtreme (TPEx)** és un estudi multicèntric en fase 2 que es va realitzar a 541 pacients amb HNSCC R/M de 68 centres hospitalaris de França, Espanya i Alemanya per comparar el **règim de quimioteràpia TPEx (docetaxel-platí-cetuximab)** amb el **règim EXTREME (5-fluorouracil-platí-cetuximab)**. No hi va haver millor supervivència general amb TPEx (14,5 mesos) en comparació amb EXTREME (13,4 mesos). Tot i així, el TPEx va ser més segur i podria ser una altra alternativa pel HNSCC R/M que no estan indicats pel tractament de primera línia amb Pembrolizumab.(47)

4.5. EFECTES SECUNDARIS I LIMITACIONS

Els inhibidors del punt de control immunitari tenen menys toxicitat i millor qualitat de vida en comparació amb la quimioteràpia. Els efectes adversos estan relacionats amb el sistema immunitari, de manera que poden afectar a qualsevol òrgan. (31) **A l'estudi KEYNOTE-012 i en el KEYNOTE-055**, el 63-64% dels pacients van tenir efectes adversos de qualsevol grau amb el **Pembrolizumab**, però només el 13-15% van ser greus (32,39).

En canvi, a **l'estudi KEYNOTE-048** el 55% dels pacients van tenir efectes secundaris greus. (30) Els efectes secundaris més comuns del **Pembrolizumab** són la fatiga, anèmia, l'hipotiroïdisme, les nàusees, l'augment de l'AST i diarrea. (30,39) **L'estudi KEYNOTE-040** va demostrar que el més freqüent del **Pembrolizumab** va ser l'hipotiroïdisme (33%). (33) Els efectes adversos més freqüents del **Pembrolizumab i el Cetuximab associats amb QT** van ser l'anèmia i les nàusees, ambdós van tenir elevat risc d'efectes secundaris greus (85-83%). (30) Els efectes adversos més freqüents del **Cetuximab amb QT (platí i 5-FU)** i la **QT (platí i 5-FU)** van ser l'anèmia (13%/19%), neutropènia (22%/23%) i trombocitopènia (11%/11%) respectivament.

A l'estudi **Chackmate 141** i dos anys després, el Nivolumab va tenir menys toxicitat (13,1%-15,3%) en comparació amb el Metotrexat, Docetaxel o Cetuximab que van tenir major toxicitat (35,1%-36,9%). (41,42) El Nivolumab amb Ipilimumab va tenir menys efectes secundaris greus (28,2%) que el règim EXTREME (70,7%).(43)

Per altra banda, s'ha demostrat que els pacients amb HNSCC tenen grans repercussions psicològiques a causa de la desfiguració facial relacionada amb el tractament o l'alteració de la parla, la respiració o l'alimentació. (40) De manera que és imprescindible visitar els pacients durant el tractament i quan els pacients l'han finalitzat, per tractar els efectes secundaris, fer rehabilitació funcional i/o cures pal·liatives si és necessari. (7)

Taula 3. Fàrmacs d'immunoteràpia utilitzats a l'estudi i les seves característiques.

NOM CIENTÍFIC	NOM COMERCIAL	ORIGEN I ISÒTOP	TARGET	VIA D'ADMINISTRACIÓ	INDICACIONS	ANY DE LA PRIMERA APROVACIÓ-REGIÓ
CETUXIMAB (38)	Erbitux	IgG1 quimèric/humà	EGFR	Intravenosa	Càncer colorectal, càncer de cap i coll	2004-EE.UU., UE
PEMBROLIZUMAB (26)	Keytruda	IgG4 humà	PD-1	Intravenosa	Melanoma, càncer de cap i coll	2014- EEUU
NIVOLUMAB (40)	Opdivo	IgG4 humà	PD-1	Intravenosa	Melanoma, càncer de pulmó, càncer de cap i coll	2014- EEUU
IPIILIMUMAB (26)	Yervoy	IgG1 humà	CTLA-4	Intravenosa	Melanoma metastàtic	2011-EE.UU., UE

Taula 4. Resum dels estudis utilitzats en els resultats.

ESTUDI	FÀRMACS ESTUDIATS	RESULTATS	EFFECTES SECUNDARIS
KEYNOTE-048 (30)	Pembrolizumab (monoteràpia) o Pembrolizumab amb QT (Platí i 5-FU) vs. Cetuximab amb QT (Platí i 5-FU)	· Pembrolizumab va tenir SG més en CPS ≥ 20 (14,9 m), CPS ≥ 1 (12,3 m), una resposta més llarga i major seguretat vs Cetuximab amb QT. · Pembrolizumab amb QT va tenir més SG en CPS ≥ 20 (14,9 m) i CPS ≥ 1 (12,3 m), una resposta més llarga però la seguretat va ser semblant al Cetuximab amb QT. · Supervivència lliure progressió: · Pembrolizumab: (2,3–3,4 m), Pembrolizumab amb QT (4,9-5,8 m) i Cetuximab amb QT (5,0-5,2 m).	· Pembrolizumab: Fatiga, anèmia i hipotiroïdisme. ES Greus 55% · Pembrolizumab amb QT: Anèmia i nàusees. Més risc de d'anèmia, hipotiroïdisme i tos (vs. Cetuximab amb QT). ES Greus 85% · Cetuximab amb QT: Anèmia i nàusees. Més hipopotassèmia, hipomagnessèmia, erupció cutània i dermatitis acnèiforme. ES Greus 83%
KEYNOTE-012 (32)	Pembrolizumab	El 18% van respondre al Pembrolizumab, el 85% van durar més de 6 mesos. El 38% de supervivència global als 6 mesos. La taxa de resposta superior amb PD-L1 (21%) i menor quan no s'expressava (6%). La SG superior amb CPS de PD-L1 (10m), menor quan no (5m). CPS i la resposta dels ICI estan relacionats, no hi ha relació entre TPS i PD-L1. El Pembrolizumab va tenir més activitat antitumoral quan tenient elevat PD-L1.	64% Pacients van tenir algun efecte advers, només el 13% van ser efectes secundaris greus.

KEYNOTE-040 (35)	Pembrolizumab vs Tractament estàndard escollit per l'investigador (metotraxat, el docetaxel i el cetuximab)	El Pembrolizumab va augmentar la SG (8,4 m), en comparació amb el tractament estàndard (6,9m) independent de l'estat de VPH o el PD-L1. També presenta un perfil de seguretat favorable. La duració de la resposta va ser superior en el Pembrolizumab (18,4m), en comparació amb el tractament estàndard (5,0m).	El 63% pacients amb Pembrolizumab van tenir algun efecte secundari (més freqüent és l'hipotiroidisme), però només el 13% van ser greus. El 84% pacients amb el tractament estàndard van tenir efectes adversos (més freqüent la fatiga), però només el 36% van ser greus. El Pembrolizumab presenta menys efectes secundaris.
KEYNOTE-055 (39)	Pembrolizumab	Taxa de resposta general (16%), la duració de la resposta va ser de 8 mesos. El Pembrolizumab és segur i amb elevada activitat antitumoral. La supervivència lliure de progressió de 2,1m i la SG va ser de 8 mesos.	ES més comuns de qualsevol grau: fatiga, hipotiroidisme, nàusees, augment de AST i diarrea. El 65% van tenir algun efecte secundari, només el 15% ES greus.
CHACKMATE 141 (40)	Nivolumab vs. teràpia estàndard (Metotrexat, Docetaxel o Cetuximab).	Nivolumab va millorar la SG (7,5m) amb més tolerància, major resposta (13,3%), més supervivència lliure de progressió després de 6 mesos (19,7%) i millor qualitat de vida. Tractament escollit va tenir menys SG (5,1m), menys resposta al tractament (5,8%), menor supervivència lliure de progressió (9,9 %) i pitjor qualitat de vida. El Nivolumab va tenir més SG que el tractament estàndard el Metotrexat (4,6m), Docetaxel (5,8m) o Cetuximab (4,1m).	Nivolumab va tenir menys toxicitat (13,1%), en canvi el tractament escollit va tenir major toxicitat (35,1%).

CHACKMATE 141 (42) – 2 anys després	Nivolumab vs. teràpia estàndard (Metotrexat, Docetaxel o Cetuximab).	Nivolumab va augmentar la SG (16,9%) independentment del PD-L1 i van tenir major duració de la resposta (9,7m). El tractament escollit va tenir menor SG (6,0%) i menys duració de la resposta (4,0m).	Nivolumab van tenir menys efectes adversos greus (15,3%) i el tractament escollit en va tenir més (36,9%).
CHACKMATE 651 (43)	Nivolumab amb Ipilimumab vs Règim EXTREME (Cetuximab+Cisplatí/Carboplati + 5-Fluoracil)	El Nivolumab amb Ipilimumab van tenir una SG (13,9 m) semblant al règim EXTREME (13,5 m) en la població assignada a l'atzar. El Nivolumab amb Ipilimumab va tenir una SG en CPS ≥ 20 (17,6m) i CPS ≥ 1 (15,7m). El règim EXTREME va tenir una SG en CPS ≥ 20 (14,6m) i CPS ≥ 1 (13,2m).	El Nivolumab amb Ipilimumab va tenir menys efectes secundaris greus (28,2%), el règim EXTREME en va tenir més (70,7%).
Règim EXTREME (45)	Cetuximab amb QT (platí i 5-FU) vs QT (platí i 5-FU)	El Cetuximab amb QT (platí i 5-FU) va tenir més SG (10,1m), més supervivència lliure de progressió (5,6m) i més taxa de resposta (36%). La QT (platí i 5-FU) va tenir menys SG (7,4m), menys supervivència lliure de progressió (3,3m) i menys taxa de resposta (20%).	En el Cetuximab amb QT (platí i 5-FU) i la QT (platí i 5-FU) els més freqüents van ser anèmia (13%/19%), neutropènia (22%/23%) i trombocitopènia (11%/11%) respectivament. El Cetuximab amb QT va tenir 9 sepsis, i la QT sola 1 sepsis.
GORTEC 2014-01 TPExtreme (47)	Règim de quimioteràpia TPEx (docetaxel-plati-cetuximab) vs Règim EXTREME (5-fluoruracil- platí-cetuximab).	No va millorar la SG amb TPEx (14,5 m) i el EXTREME (13,4 m). El TPEx va tenir més seguretat.	El TPEx va tenir menys efectes adversos greus (81%) que el règim EXTREME (93%).

5. DISCUSSIÓ

En aquesta revisió bibliogràfica narrativa s'ha fet una recerca dels tractaments actuals d'immunoteràpia del carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll mitjançant articles científics i revisions. La malaltia normalment no està localitzada en una zona determinada i la majoria dels pacients presenten recidiva. És una malaltia curativa, però sovint es diagnostica en estat avançat i pot tenir greus repercussions. Un mètode eficaç per reduir-ne la incidència seria la disminució dels factors de risc, com la reducció del consum de tabac, millorar la salut bucal i la vacunació generalitzada VPH.

A l'inici, els pacients amb HNSCC R/M es tractaven amb el **règim EXTREME**, és a dir, **quimioteràpia (platí i 5-fluorouracil)** combinada amb **Cetuximab** (anticòs contra el receptor EGF). A l'estudi del règim EXTREME van obtenir millors resultats amb l'addició de Cetuximab a la quimioteràpia (platí i 5-fluorouracil) pel HNSCC R/M, encara que tingués elevats efectes adversos, es va convertir en el tractament de primera línia. (45)

L'any 2019, la **FDA i EMA** van aprovar el **Pembrolizumab** (anticòs contra el PD-1) com a tractament de primera línia en pacients amb HNSCC R/M que presentaven CPS de PD-L1 superior a 1%. (30) També, la **FDA** va aprovar el **Pembrolizumab amb QT (platí i 5-fluorouracil)** com tractament de primera línia independentment de PD-L1. **L'Associació de Medicina Europea (EMA)** restringeix el Pembrolizumab amb QT amb CPS $\geq 1\%$.(30)

L'estudi KEYNOTE-048, la monoteràpia amb **Pembrolizumab** i el **Pembrolizumab amb quimioteràpia (Platí i 5-FU)** van augmentar la supervivència general i el perfil de seguretat en pacients amb CPS PD-L1 de 20 o superior i CPS d'1 en comparació amb el **Cetuximab amb QT (Platí i 5-FU)**. Tot i això, aquest estudi no va presentar suficient evidència, tot i que ambdós tractaments van tenir bona supervivència. (30)

L'estudi KEYNOTE-012 i l'estudi KEYNOTE-055 van demostrar que el **Pembrolizumab** presenta una activitat antitumoral significativa, respostes perllongades i un bon perfil de seguretat en pacients amb HNSCC R/M. (32,39) **L'estudi KEYNOTE-040** també va augmentar la supervivència general i el perfil de seguretat amb el Pembrolizumab en comparació amb el **Metotrexat** (inhibidor del DHFR), el **Docetaxel** (taxà) o el **Cetuximab**. (33) Aquests estudis van aconseguir millors resultats quan hi havia major expressió de

CPS **PD-1 i PD-L1**, per això, és **l'únic biomarcador vàlid** pel tractament HNSCC R/M. (32,33,39)

Nivolumab (anticòs contra el PD-1) va perllongar la supervivència general, va presentar un bon perfil de seguretat i va tenir més efecte quan el CPD del PD-L1 era superior a 1 en pacients amb HNSCC R/M a **l'estudi Chackmate 141** en comparació amb el **tractament estàndard (Metotrexat, Docetaxel o Cetuximab)**. (40) Dos anys després, **l'estudi Chackmate 141 es va actualitzar** i es van confirmar els mateixos resultats. (42)

A **l'estudi Chackmate 651**, van avaluar que l'addició d'**Ipilimumab** (anticòs contra el CTLA-4) **amb el Nivolumab**, tot i que els resultats van ser semblants al **règim EXTREME** (5-fluorouracil-platí-cetuximab). L'únic benefici de l'Ipilimumab amb el Nivolumab és que té menys efectes adversos, aquests resultats poden estar afectats per algunes variables com el disseny de l'estudi o les diferències interindividuais dels pacients. (43)

Actualment, no hi ha cap estudi que compari el Pembrolizumab amb el Nivolumab, però podem veure que l'estudi **KEYNOTE-040** té semblances a l'estudi **Chackmate 141**, ja que els dos estudis comparen el **Pembrolizumab o el Nivolumab** amb el **Metotrexat, el Docetaxel o el Cetuximab** en pacients amb HNSCC R/M. El Nivolumab va presentar major supervivència general, però no és significatiu perquè van utilitzar diferent posologia amb el Docetaxel i podria variar els resultats. La supervivència un any després va ser semblant amb el Pembrolizumab (37%) que amb el Nivolumab (36%). (33,40)

El règim de quimioteràpia TPEX (docetaxel-platí-cetuximab) no va aconseguir grans diferències comparat amb el **règim EXTREME**. L'únic benefici del **Docetaxel** (taxà) va ser que té menys efectes adversos, en aquest cas podria ser degut a que el mecanisme d'acció del Docetaxel amb el platí i el Cetuximab és més favorable i menys agressiu. (47)

Les principals limitacions d'aquest estudi és que hi ha molts articles amb diversos fàrmacs i combinacions, però no hi ha suficient evidència científica perquè s'aprovin per la FDA o les dades obtingudes no són representatives per la població. També, hi ha factors tumorals i personals que poden variar els resultats del tractament. Tot i així, l'èxit dels inhibidors de punt de control ha impulsat a augmentar la investigació en els pacients amb HNSCC R/M per augmentar la supervivència i millorar la qualitat de vida dels pacients combinant la immunoteràpia amb tractaments més precisos.

6. CONCLUSIÓ

- Actualment, els **valors de PD-1 i PD-L1** són els **únics biomarcadors vàlids** per seleccionar els pacients que indicats al tractament d'immunoteràpia en HNSCC R/M, ja que els tumors tractats amb anticòs monoclonal del PD-1 o del PD-L1 tenen major resposta del tractament i efectes perllongats.
- La **monoteràpia amb Pembrolizumab o Pembrolizumab amb quimioteràpia (Platí i 5-fluorouracil)** és el tractament de primera línia pels pacients tenen CPS de PD-L1 ≥ 1 amb HNSCC R/M, **quan el CPS ≤ 1** , el tractament de primera línia és el **Pembrolizumab amb quimioteràpia (Platí i 5- fluorouracil)**.
- La **monoteràpia de Pembrolizumab o Nivolumab** és el **tractament de segona línia** per pacients amb HNSCC R/M que tenen resistència al platí, independentment del valor de CPS.
- El **Cetuximab amb quimioteràpia (platí i 5-fluorouracil)** va ser el tractament estàndard de primera línia en pacients amb HNSCC R/M, però presenta elevada toxicitat, per això s'està investigant altres alternatives amb millors resultats.
- Els **inhibidors del punt de control immunitari** tenen menys toxicitat i millor qualitat de vida en comparació amb la quimioteràpia. Tot i així, s'estan realitzant diversos assajos clínics per potenciar i perllongar aquest tractament.

7. CONCLUSIONS

- **PD-1 and PD-L1** expressions are the only **official biomarkers** used to select the appropriate patients for immunotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Tumours treated with monoclonal antibodies targeting PD-1 and PD-L1 have shown better results and durable effects.
- When CPS of PD-L1 is higher than one, **Pembrolizumab monotherapy or Pembrolizumab with chemotherapy (platinum and 5-fluorouracil)** is the first line treatment for patients with R/M HNSCC. When combined positive score (CPS) is lower than one, the first line treatment is **Pembrolizumab with chemotherapy (platinum and 5- fluorouracil)**.
- **Pembrolizumab monotherapy or Nivolumab** is the second line treatment for patients with R/M HNSCC and platinum resistance, regardless of CPS value.
- **Cetuximab with chemotherapy (platinum and 5- fluorouracil)** used to be the standard first-line treatment for R/M HNSCC patients, but it is associated with significant toxicity.
- **Immune checkpoint inhibitors** have lower toxicity and can improve quality of life compared with chemotherapy. Nonetheless, ongoing clinical trials are being conducted to further develop this treatment.

8. ABREVIATURES

- **5-FU:** *5-fluorouracil*/5-fluoruracil
- **Ab:** *Antibody*/Anticòs
- **ADA:** *Antidrug antibody*/Anticòs antidrogues
- **ADCC:** *Antibody-dependent cellular cytotoxicity*/Citotoxicitat cel·lular que depèn dels anticossos
- **ADCP:** *Antibody-dependent cellular phagocytosis*/Fagocitosi cel·lular que depèn dels anticossos
- **ADN:** *deoxyribonucleic acid*/àcid desoxiribonucleic
- **AJCC:** *American Joint Committee on Cancer*/Comitè Americà Conjunt del Càncer
- **Anti-PD-1:** *programmed cell death protein-1 antibodies*/anticòs de mort cel·lular programada de la proteïna-1
- **Anti-PD-L1:** *programmed death protein 1 ligand-1 antibodies*/anticòs mort cel·lular programada de la proteïna-1 del lligand- 1
- **ASCO:** *American Society of Clinical Oncology*/Societat Americana d'Oncologia Clínica
- **ASR:** *Age-standardized rate*/Taxa d'incidència estandarditzada per edat
- **CD28:** *cluster of differentiation 28*/cúmul de diferenciació 28
- **CD80:** *cluster of differentiation 80*/cúmul de diferenciació 80
- **CDC:** *Complement-dependent cytotoxicity*/Citotoxicitat que depèn del complement
- **Cèl·lules NK:** *natural killer cell*/cèl·lules natural killer
- **Cèl·lules T:** *thymus cells*/cèl·lules derivades del tim
- **QT:** *chemotherapy*/quimioteràpia
- **CPS:** *combined positive score*/puntuació combinada positiva
- **CTLA-4:** *cytotoxic T-lymphocyte antigen-4*/antigen-4 associat al limfòcit T-citotòxic
- **EGFR:** *Epidermal Growth Factor Receptor*/Receptor del factor de creixement epidèrmic
- **EMA:** *European Medicine Agency*/Associació de Medicina Europea
- **FDA:** *U.S. Food and Drug Administration*/Associació Americana de Menjar i Fàrmacs

- **HNSCC:** *head and neck squamous cell carcinoma*/carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll
- **HNSCC R/M:** *recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma*/carcinoma de les cèl·lules escamoses de cap i coll amb recidiva o metàstasi
- **ICI:** *immune checkpoints inhibitors*/inhibidors del punt de control immunitari
- **IFN:** *interferon- γ* /interferó- γ
- **IgG:** *gamma immunoglobulin*/gamma-immunoglobulines
- **mAb:** *monoclonal antibody*/anticòs monoclonal
- **SG:** *overall survival*/supervivència general
- **PD-1:** *programmed cell death protein-1*/mort cel·lular programada de la proteïna-1
- **PD-L1:** *programmed death protein 1 ligand-1*/mort cel·lular programada de la proteïna-1 del lligand-1
- **RT:** *radiotherapy*/radioteràpia
- **SI:** *immune system*/sistema immunitari
- **TMB:** *tumour mutational burden*/càrrega mutacional del tumor
- **TPEX:** *TPExtreme*/TPExtreme
- **UICC:** *International Union for Cancer Control*/ Unió Internacional del Control del Càncer
- **Via EGFR:** *epidermal growth factor receptor*/receptor del factor de creixement epidermal
- **VPH:** *Human papillomavirus*/Virus del papil·loma humà

9. BIBLIOGRAFIA

1. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, Dabney R, Gan G, Jordan, Richard, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;41:1132–46.
2. Lamont RJ, Fitzsimonds ZR, Wang H, Gao S. Role of *Porphyromonas gingivalis* in oral and orodigestive squamous cell carcinoma. *Periodontology 2000*. 2022;89: 154–65.
3. Gavrielatou N, Doumas S, Economopoulou P, Foukas PG, Psyrri A. Biomarkers for immunotherapy response in head and neck cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2020;84.
4. Bhatia A, Burtneß B. Treating Head and Neck Cancer in the Age of Immunotherapy: A 2023 Update. *Drugs*. 2023;83(3):217–48.
5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3):209–49.
6. Global Cancer Observatory. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. <https://gco.iarc.fr>.
7. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. *Nature Research*. 2020;6.
8. Napier SS, Speight PM. Natural history of potentially malignant oral lesions and conditions: An overview of the literature. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2008;37:1–10.
9. Yi CH, Zhai Q, Wang BY. Updates on immunohistochemical and molecular markers in selected head and neck diagnostic problems. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141(9):1214–35.
10. Zanoni DK, Patel SG, Shah JP. Changes in the 8th Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging of Head and Neck Cancer: Rationale and Implications. *Current Oncology Reports*. 2019;21.
11. Vivekanandhan S, Bahr D, Kothari A, Ashary MA, Baksh M, Gabriel E. Immunotherapies in rare cancers. *Molecular Cancer*. 2023;22.
12. Kaidar-Person O, Gil Z, Billan S. Precision medicine in head and neck cancer. *Drug Resistance Updates*. 2018;40:13–6.
13. Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: The cancer-immunity cycle. *Immunity*. 2013;39:1–10.

14. Abbott M, Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019;35.
15. Oiseth SJ, Aziz MS. Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead. *J Cancer Metastasis Treat*. 2017;3(10):250.
16. *Molecular Oncology: Underlying Mechanisms and Translational Advancements*. Springer International Publishing; 2017.
17. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, Adaptive, and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy. *Cell*. Cell Press; 2017;168 707–23.
18. Bayer V. An Overview of Monoclonal Antibodies. *Seminars in Oncology Nursing*. 2019;35.
19. Buss NAPS, Henderson SJ, McFarlane M, Shenton JM, De Haan L. Monoclonal antibody therapeutics: History and future. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12:615–22.
20. Wang Z, Wang G, Lu H, Li H, Tang M, Tong A. Development of therapeutic antibodies for the treatment of diseases. *Molecular Biomedicine*. 2022;3.
21. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurologia*. 2011;301–6:26.
22. Parmar K, Mohamed A, Vaish E, Thawani R, Cetnar J, Thein KZ. Immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: An updated review. *Cancer Treatment and Research Communications*. 2022;33
23. Mei Z, Huang J, Qiao B, Lam AK yin. Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *International Journal of Oral Science*. Springer Nature; 2020:12.
24. Xu Y, Fu Y, Zhu B, Wang J, Zhang B. Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors-Related Toxicities. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
25. J. Delves P, J. Martin S, R. Burton D, M. Roitt I. Roitt's Essential - Immunology. Thirteen edition. *Essentials*. WILEY Blackwell. 2012;167–317.
26. Naimi A, Mohammed RN, Raji A, Chupradit S, Yumashev AV, Suksatan W, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Communication and Signaling*. BioMed Central 2022:20.
27. Zhu S, Zhang T, Zheng L, Liu H, Song W, Liu D, et al. Combination strategies to maximize the benefits of cancer immunotherapy. *Journal of Hematology and Oncology*. 2021:14.

28. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, Dabney R, Gan G, Jordan ; Richard, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022;41:1132–46.
29. Normanno N, Apostolidis K, de Lorenzo F, Beer PA, Henderson R, Sullivan R, et al. Cancer Biomarkers in the era of precision oncology: Addressing the needs of patients and health systems. Vol. 84, *Seminars in Cancer Biology*. 2022;293–301.
30. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1915–28.
31. Cramer JD, Burtneß B, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions. *Oral Oncology*. 2019;99.
32. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer*. 2018;119(2):153–9.
33. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;393(10167):156–67.
34. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. Elsevier Masson s.r.l. 2019;301–7(86).
35. Ma Z, Zhang W, Dong B, Xin Z, Ji Y, Su R, et al. Docetaxel remodels prostate cancer immune microenvironment and enhances checkpoint inhibitorbased immunotherapy. *Theranostics*. 2022;12(11):4965–79.
36. Zeng Z, Yang B, Liao ZY. Current progress and prospect of immune checkpoint inhibitors in hepatocellular carcinoma (Review). *Oncol Lett*. 2020 Oct 1;20(4).
37. Ayati A, Moghimi S, Salarinejad S, Safavi M, Pouramiri B, Foroumadi A. A review on progression of epidermal growth factor receptor (EGFR) inhibitors as an efficient approach in cancer targeted therapy. *Bioorganic Chemistry*. Academic Press Inc. 2020;99.
38. Herbst RS. Review of epidermal growth factor receptor biology. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):21–6.

39. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu S V., Gilbert J, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: Results from a single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(14):1542–9.
40. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, Colevas AD, Fayette J, Licitra L, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1104–15.
41. 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. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1856–67.
42. 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.
43. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. *J Clin Oncol*. 2022;41:2166–80.
44. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1353–65.
45. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck i A, Rotte y S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359.
46. De Azevedo J, Mourtada J, Bour C, Devignot V, Schultz P, Borel C, et al. The EXTREME Regimen Associating Cetuximab and Cisplatin Favors Head and Neck Cancer Cell Death and Immunogenicity with the Induction of an Anti-Cancer Immune Response. *Cells*. 2022;11(18).
47. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bou zid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(4):463–75.

48. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneß B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *J Immunother Cancer*. 2019;7(1).