

Pautado Cáncer de piel y melanoma

28 de agosto de 2026.

Dres. Krygier, Amarillo, Peña, Pereira, Figuera.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.

Presentación sujeta a normas de confidencialidad.



Agenda:

Viernes 21 de agosto:

- Actualización CHM 238
- Keynote 942
- Keyvibe 010
- Revisión sistemática y metanálisis: evaluación del beneficio en SV de la BGC
- MSLT-II actualización

Viernes 28 de agosto:

- M14-Tils
- Actualización C-144-01: Lifileucel
- Ignyte
- Matisse



The NEW ENGLAND
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2022

VOL. 387 NO. 23

Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab
in Advanced Melanoma

M.W. Rohaan, T.H. Borch, J.H. van den Berg, Ö. Met, R. Kessels, M.H. Geukes Foppen, J. Stoltenborg Granhøj, B. Nuijen, C. Nijenhuis, I. Jedema, M. van Zon, S. Scheij, J.H. Beijnen, M. Hansen, C. Voermans, I.M. Noringriis, T.J. Monberg, R.B. Holmstroem, L.D.V. Wever, M. van Dijk, L.G. Grijpink-Ongering, L.H.M. Valkenet, A. Torres Acosta, M. Karger, J.S.W. Borgers, R.M.T. ten Ham, V.P. Retèl, W.H. van Harten, F. Lalezari, H. van Tinteren, A.A.M. van der Veldt, G.A.P. Hospers, M.A.M. Stevensen-den Boer, K.P.M. Suijkerbuijk, M.J.B. Aarts, D. Piersma, A.J.M. van den Eertwegh, J.-W.B. de Groot, G. Vreugdenhil, E. Kapiteijn, M.J. Boers-Sonderen, W.E. Fiets, F.W.P.J. van den Berkmortel, E. Ellebaek, L.R. Hölmich, A.C.J. van Akkooi, W.J. van Houdt, M.W.J.M. Wouters, J.V. van Thienen, C.U. Blank, A. Meerveld-Eggink, S. Klobuch, S. Wilgenhof, T.N. Schumacher, M. Donia, I.M. Svane, and J.B.A.G. Haanen

Contexto:

Los pacientes con melanoma avanzado resistentes a los inhibidores de puntos de control inmunitario (como anti-PD-1 o anti-CTLA-4) o a las terapias dirigidas de BRAF/MEK disponen de opciones de tratamiento con una eficacia relativamente baja.

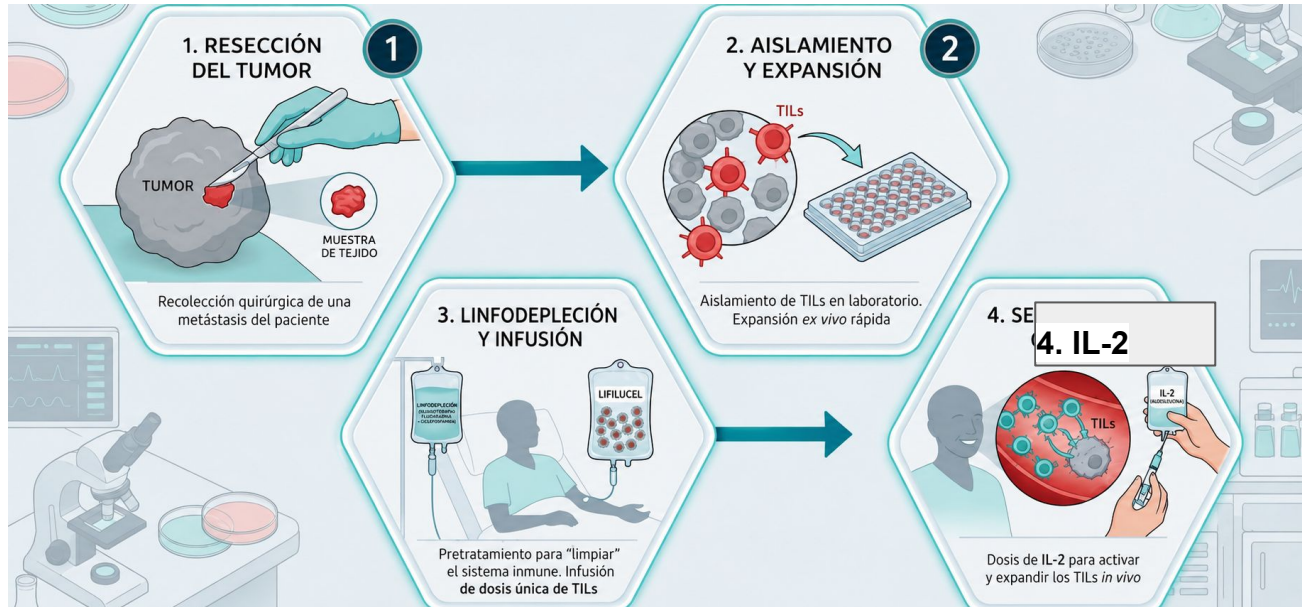
Solo entre el 4% y el 10% de estos pacientes presentan respuestas objetivas a la quimioterapia, con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 7 meses.

Entre el 36% y el 72% de los pacientes con melanoma avanzado presentan resistencia primaria a los inhibidores de puntos de control inmunitario. La resistencia a los inhibidores de BRAF/MEK se observa en aproximadamente el 24%-48% de los pacientes.

Si bien la resistencia primaria es menor en pacientes tratados con anticuerpos anti PD-1 más terapia con anti-CTLA-4, el 36% de los pacientes interrumpen el tratamiento debido a eventos adversos.

De aquellos con control inicial de la enfermedad, entre el 25% y el 40% desarrollan resistencia adquirida.

TIL (terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumores) es un tratamiento autólogo personalizado que implica el cultivo ex vivo y la expansión de células T residentes en el tumor y su posterior administración intravenosa tras quimioterapia linfodepletor preparatoria, apoyada por la administración de IL-2 para potenciar la expansión de las células y aumentar las respuestas antitumorales.



Un ensayo previo, fase II, de brazo único (LN-144) demostró que el 31,4% de los pacientes refractarios a anti-PD-1 responden a la terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumores (TIL).

Por tal motivo, surge la necesidad de este ensayo Fase III aleatorizado para comparar directamente la terapia TIL frente al estándar activo (Ipilimumab).

Diseño de estudio: Fase III, abierto, multicéntrico



POBLACIÓN

- 18 a 75 años
- Melanoma cutáneo estadio IIIC o IV, irresecable o metastásico, confirmado histológicamente
- ≥ 1 lesión resecable (en conjunto 2–3 cm de diámetro) para generación de TIL
- Enfermedad residual medible (RECIST v1.1)
- ECOG 0–1
- LDH ≤ 2 veces el límite superior del normal
- Se permitió 1 línea de tratamiento sistémico previa para esta etapa (excepto ipilimumab)



ALEATORIZACIÓN 1:1

Estratificada por:

- Estado de mutación BRAF V600
- Línea de tratamiento (0 vs 1 previa)
- Centro de tratamiento

R
1:1



OBJETIVO PRINCIPAL

SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN (SLP) (según RECIST v1.1)

Tiempo desde la aleatorización hasta la primera progresión de la enfermedad (progresión radiológica o inicio de tratamiento anticancerígeno posterior: terapia sistémica, radioterapia o cirugía) o fallecimiento.



BRAZO TIL (LINFOCITOS INFILTRANTES DE TUMORES) n=84



1. METASTASECTOMÍA

Extracción de lesión para obtención de TIL



2. EXPANSIÓN DE TIL

Expansión ex vivo de linfocitos infiltrantes de tumores



3. QUIMIOTERAPIA LINFODEPLETORA

- Ciclofosfamida 60 mg/kg/día IV x 2 días
- Fludarabina 25 mg/m²/día IV x 5 días



4. TRANSFERENCIA ADOPTIVA DE TIL

Dosis única IV
 5×10^9 a 2×10^{11}
TIL



5. INTERLEUCINA-2 (ALTA DOSIS)

600.000 UI/kg/dosis
IV cada 8 h
hasta máx. 15 dosis
(según protocolo)



BRAZO IPILIMUMAB n=84



Ipilimumab
3 mg/kg IV
cada 3 semanas
hasta máx. 4 dosis



La administración podía retrasarse o suspenderse ante efectos adversos, según protocolo.

No se permitían reducciones de dosis.

CRITERIOS DE VALORACIÓN SECUNDARIOS



SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

Según criterios de respuesta inmunológica



RESPUESTA OBJETIVA

Según RECIST v1.1 y criterios de respuesta inmunológica



RESPUESTA COMPLETA

Según RECIST v1.1 y criterios de respuesta inmunológica



SUPERVIVENCIA GLOBAL



CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD



SEGURIDAD

Características de la población:

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	TIL Group (N = 84)	Ipilimumab Group (N = 84)	Total (N = 168)
Sex — no. (%)			
Male	47 (56)	53 (63)	100 (60)
Female	37 (44)	31 (37)	68 (40)
Median age (range) — yr	59 (26–74)	59 (30–77)†	59 (26–77)
WHO performance-status score — no. (%)‡			
0	69 (82)	70 (83)	139 (83)
1	15 (18)	14 (17)	29 (17)
BRAF mutation status — no. (%)			
V600 mutation	37 (44)	36 (43)	73 (43)
Wild-type	47 (56)	48 (57)	95 (57)
Treatment center — no. (%)			
NKI	66 (79)	66 (79)	132 (79)
CCIT-DK	18 (21)	18 (21)	36 (21)
Disease stage at trial entry — no. (%)§			
Unresectable stage IIIC	2 (2)	2 (2)	4 (2)
Stage IV	82 (98)	82 (98)	164 (98)
M1a	13 (15)	18 (21)	31 (18)
M1b	7 (8)	17 (20)	24 (14)
M1c	56 (67)	40 (48)	96 (57)
Liver metastases	20 (24)	9 (11)	29 (17)
M1d	6 (7)	7 (8)	13 (8)

Lactate dehydrogenase level — no. (%)

≤ULN	67 (80)	70 (83)	137 (82)
1–2 × ULN	17 (20)	14 (17)	31 (18)

Smoking status — no. (%)

Yes	9 (11)	11 (13)	20 (12)
No	46 (55)	49 (58)	95 (57)

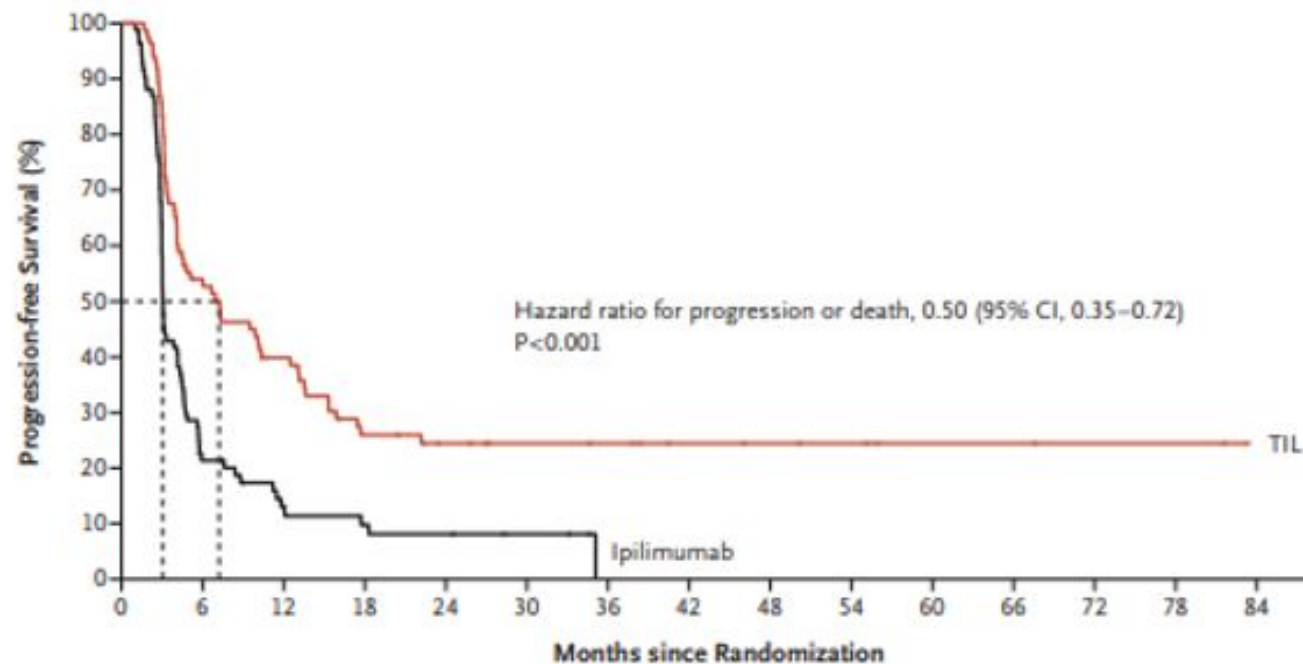
Previous systemic therapy — no. (%)

Yes	75 (89)	74 (88)	149 (89)
No	9 (11)	10 (12)	19 (11)

Type of previous systemic therapy — no. (%)

Adjuvant anti-PD-1 therapy	17 (20)	23 (27)	40 (24)
First-line anti-PD-1 therapy	56 (67)	49 (58)	105 (62)
Other	2 (2)	2 (2)	4 (2)

Resultados: supervivencia libre de progresión (RECIST)



No. at Risk

TIL	84	41	29	18	14	11	10	7	6	5	3	3	2	2	0
Ipilimumab	84	17	8	6	5	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0

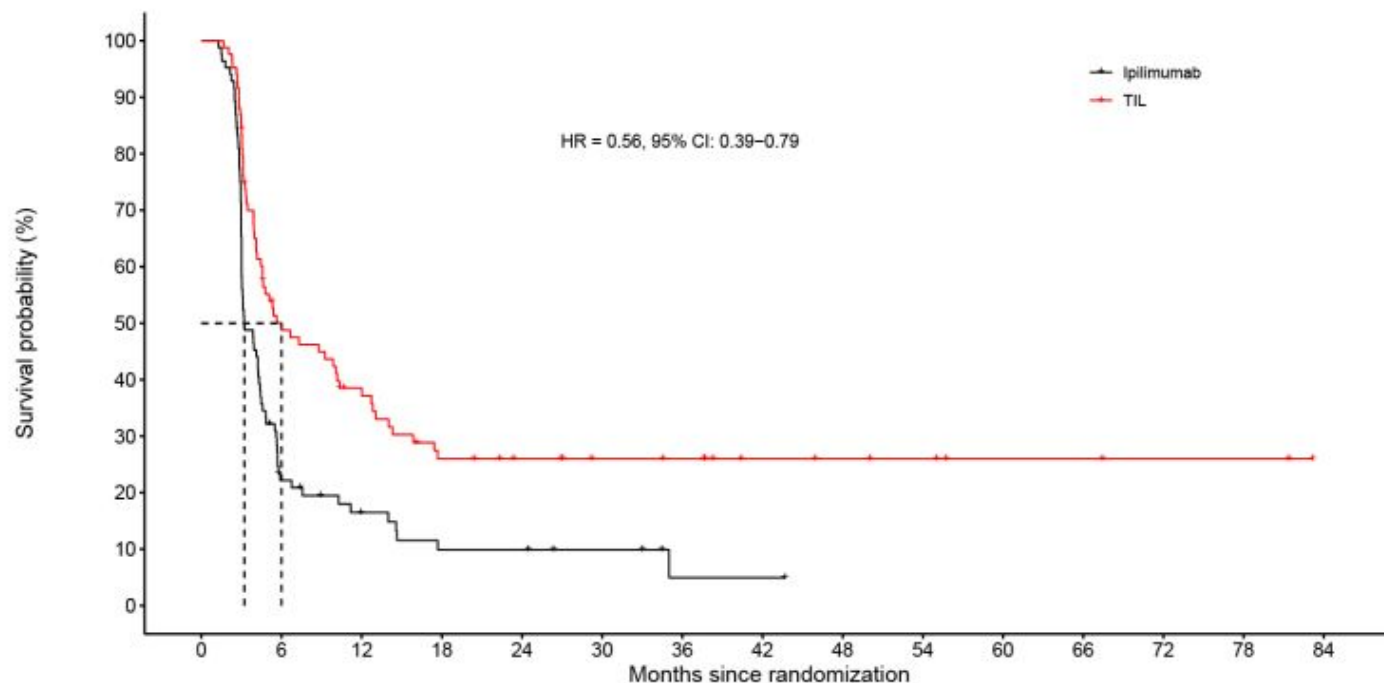
SLP:

Mediana de **7,2 meses** (IC 95% 4,2 a 13,1), **vs 3,1 meses** (IC del 95%, 3,0 a 4,3) con ipilimumab.

HR 0,50 (IC del 95%, 0,35 a 0,72)

Resultados: supervivencia libre de progresión (respuesta inmunológica)

Figure S4. Progression-free Survival According to immune-related Response Criteria.



Mediana de supervivencia libre de progresión fue de 6,0 meses en el grupo de TIL vs 3,2 meses en el grupo de ipilimumab

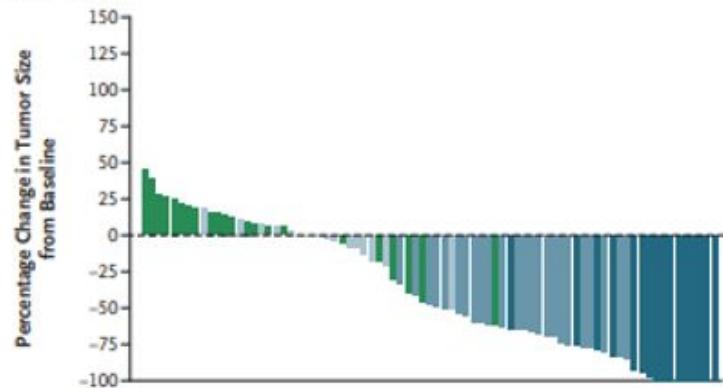
(HR 0,56; IC del 95%, 0,39 a 0,79)

Number at risk															
Ipilimumab	84	17	10	6	6	4	1	1	0	0	0	0	0	0	0
TIL	84	38	28	18	15	12	11	7	6	5	3	3	2	2	0

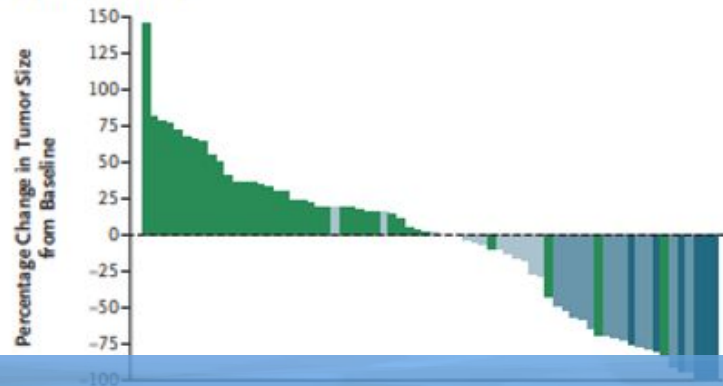
Resultados: respuesta objetiva (RECIST)

Best Overall Response: ■ Progressive disease ■ Stable disease ■ Partial response ■ Complete response

A TIL Group



B Ipilimumab Group

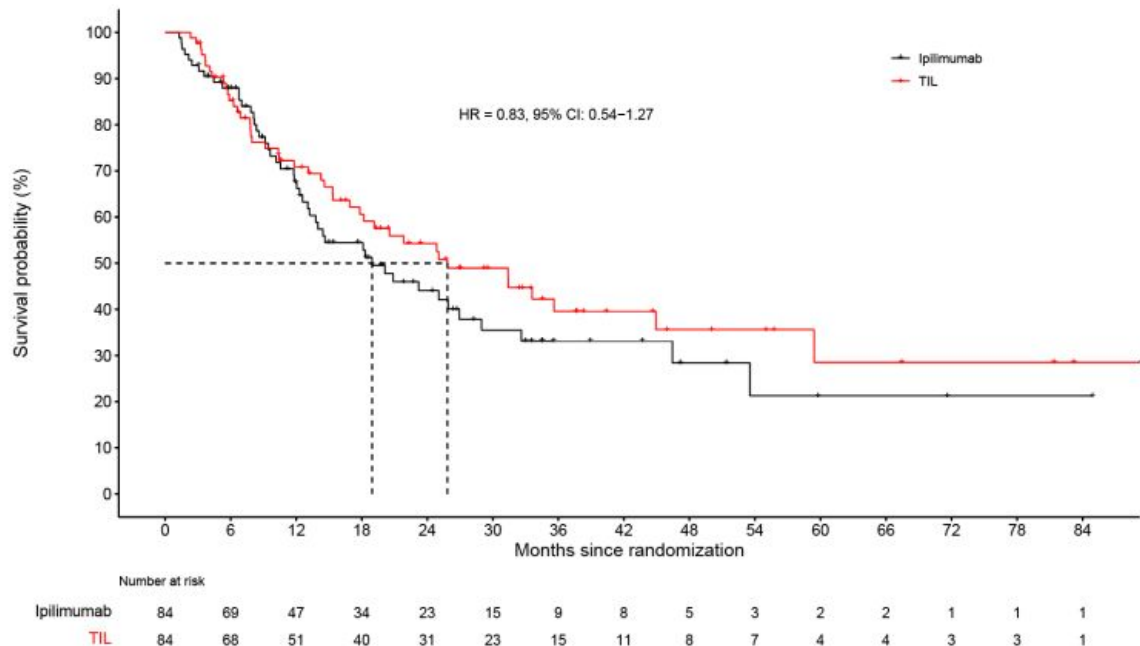


Fue del **49% en el grupo de TIL** (IC del 95%, 38 a 60) vs **21% en el grupo de ipilimumab** (IC del 95%, 13 a 32).

Se observaron respuestas completas en el 20% de los pacientes del grupo TIL y en el 7% de los del grupo ipilimumab.

Resultados: supervivencia global

Figure S8. Overall Survival.



Mediana de supervivencia global entre los pacientes del grupo **TIL fue de 25,8 meses** (IC del 95 %, 18,2 a NR), **vs 18,9 meses** (IC del 95 %, 13,8 a 32,6) **en el grupo de ipilimumab.** (HR 0,83; IC del 95 %, 0,54 a 1,27).

La supervivencia global a los 2 años fue del 54,3% en el grupo TIL y del 44,1% en el grupo de ipilimumab.

Terapias posteriores:

Table S3. Systemic Treatments Given After Disease Progression.

[illegible]

Resultados: seguridad

Table 3. Most Common Treatment-Related Adverse Events.*

Adverse Event	Chemotherapy		TIL Group (N=80)		Ipilimumab Group (N=82)	
	Any Grade	≥Grade 3	Any Grade	≥Grade 3	Any Grade	≥Grade 3
	number of patients (percent)					
Neutrophil count decreased	80 (100)	80 (100)	—	—	—	—
Platelet count decreased	73 (91)	71 (89)	—	—	—	—
Anemia	73 (91)	16 (20)	—	—	—	—
Nausea	69 (86)	2 (2)	41 (51)	0	30 (37)	2 (2)
Febrile neutropenia	69 (86)	69 (86)	59 (74)	59 (74)	—	—
White-cell count decreased	57 (71)	57 (71)	—	—	—	—
Fatigue	49 (61)	4 (5)	54 (68)	7 (9)	37 (45)	1 (1)
Hypophosphatemia	49 (61)	20 (25)	57 (71)	48 (60)	—	—
Alopecia†	37 (46)	0	—	—	—	—
Diarrhea	36 (45)	2 (2)	36 (45)	2 (2)	37 (45)	12 (15)
Hypocalcemia	36 (45)	1 (1)	29 (36)	0	—	—
Hypoalbuminemia	27 (34)	0	31 (39)	0	—	—
Vomiting	26 (32)	2 (2)	15 (19)	0	11 (13)	1 (1)
Headache	20 (25)	0	19 (24)	0	22 (27)	1 (1)
Hypokalemia	20 (25)	2 (2)	12 (15)	0	—	—
Elevated AST level	18 (22)	4 (5)	26 (32)	8 (10)	18 (22)	7 (9)
Rash	18 (22)	2 (2)	37 (46)	9 (11)	28 (34)	4 (5)
Weight gain	17 (21)	0	28 (35)	0	—	—
Elevated ALT level	14 (18)	7 (9)	25 (31)	8 (10)	22 (27)	8 (10)
Elevated alkaline phosphatase level	14 (18)	3 (4)	17 (21)	3 (4)	12 (15)	4 (5)
Anorexia	13 (16)	1 (1)	—	—	14 (17)	1 (1)
Dizziness	12 (15)	0	—	—	—	—
Increased γ-glutamyltransferase level	11 (14)	6 (8)	12 (15)	6 (8)	—	—
Fever	11 (14)	1 (1)	74 (92)	36 (45)	11 (13)	2 (2)

Dysgeusia	11 (14)	0	—	—	—	—
Hypomagnesemia	11 (14)	0	—	—	—	—
Dyspnea	10 (12)	2 (2)	63 (79)	15 (19)	—	—
Constipation	9 (11)	0	—	—	—	—
Edema limbs	8 (10)	0	23 (29)	0	—	—
Chills	—	—	67 (84)	6 (8)	—	—
Pruritus	—	—	—	—	34 (41)	0
Sinus tachycardia	—	—	40 (50)	1 (1)	—	—
Colitis	—	—	—	—	20 (24)	16 (20)
Abdominal pain	—	—	—	—	19 (23)	1 (1)
Hypotension	—	—	33 (41)	6 (8)	—	—
Malaise	—	—	—	—	13 (16)	0
Creatine kinase level increased	—	—	29 (36)	9 (11)	—	—
Dry mouth	—	—	—	—	9 (11)	0
Pulmonary edema	—	—	26 (32)	1 (1)	—	—
Capillary leak syndrome	—	—	24 (30)	1 (1)	—	—
Hypoxia	—	—	19 (24)	5 (6)	—	—
Hypertension	—	—	15 (19)	11 (14)	—	—
Myalgia	—	—	12 (15)	1 (1)	—	—
Blurred vision	—	—	9 (11)	0	—	—
Skin hypopigmentation	—	—	9 (11)	0	—	—

Conclusiones:

La supervivencia libre de progresión fue más del doble en el grupo de TIL que en el grupo de ipilimumab, y el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte fue un 50% menor.

El beneficio en PFS fue homogéneo e independiente de los factores de estratificación (estado mutacional de BRAF, línea previa).

El 49% de los pacientes del grupo de TIL presentó una respuesta objetiva, y el 20% logró una respuesta completa.

Lifileucel, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Metastatic Melanoma

C-144-01

Amod A. Sarnaik, MD¹; Omid Hamid, MD²; Nikhil I. Khushalani, MD¹; Karl D. Lewis, MD³; Theresa Medina, MD³; Harriet M. Kluger, MD⁴; Sajeve S. Thomas, MD⁵; Evidio Domingo-Musibay, MD⁶; Anna C. Pavlick, DO, MBA⁷; Eric D. Whitman, MD⁸; Salvador Martin-Algarra, MD, PhD⁹; Pippa Corrie, PhD, FRCP¹⁰; Brendan D. Curti, MD¹¹; Judit Oláh, MD, DSc¹²; Jose Lutzky, MD¹³; Jeffrey S. Weber, MD, PhD⁷; James M. G. Larkin, MD, PhD¹⁴; Wen Shi, MD, PhD¹⁵; Toshimi Takamura, BA, BS¹⁵; Madan Jagasia, MD¹⁵; Harry Qin, PhD¹⁵; Xiao Wu, PhD¹⁵; Cecile Chartier, PhD¹⁵; Friedrich Graf Finckenstein, MD¹⁵; Maria Fardis, PhD, MBA¹⁵; John M. Kirkwood, MD¹⁶; and Jason A. Chesney, MD, PhD¹⁷

③ Long-Term Efficacy and Safety of Lifileucel Tumor-Infiltrating Lymphocyte Cell Therapy in Patients With Advanced Melanoma: A 5-Year Analysis of the C-144-01 Study

Theresa Medina, MD¹ ; Jason A. Chesney, MD, PhD² ; Harriet M. Kluger, MD³ ; Omid Hamid, MD⁴ ; Eric D. Whitman, MD⁵ ; Mike Cusnir, MD⁶ ; Sajeve S. Thomas, MD⁷ ; Martin Wermke, MD⁸ ; Evidio Domingo-Musibay, MD⁹ ; Giao Q. Phan, MD¹⁰ ; John M. Kirkwood, MD¹¹ ; James Larkin, MD, PhD¹² ; Jeffrey Weber, MD, PhD¹³; Friedrich Graf Finckenstein, MD¹⁴ ; Jeffrey Chou, MD, PhD¹⁴ ; Brian Gastman, MD¹⁴; Xiao Wu, PhD¹⁴; Rana Fiaz, MD¹⁴ ; and Amod A. Sarnaik, MD¹⁵ ; for the C-144-01 Investigators

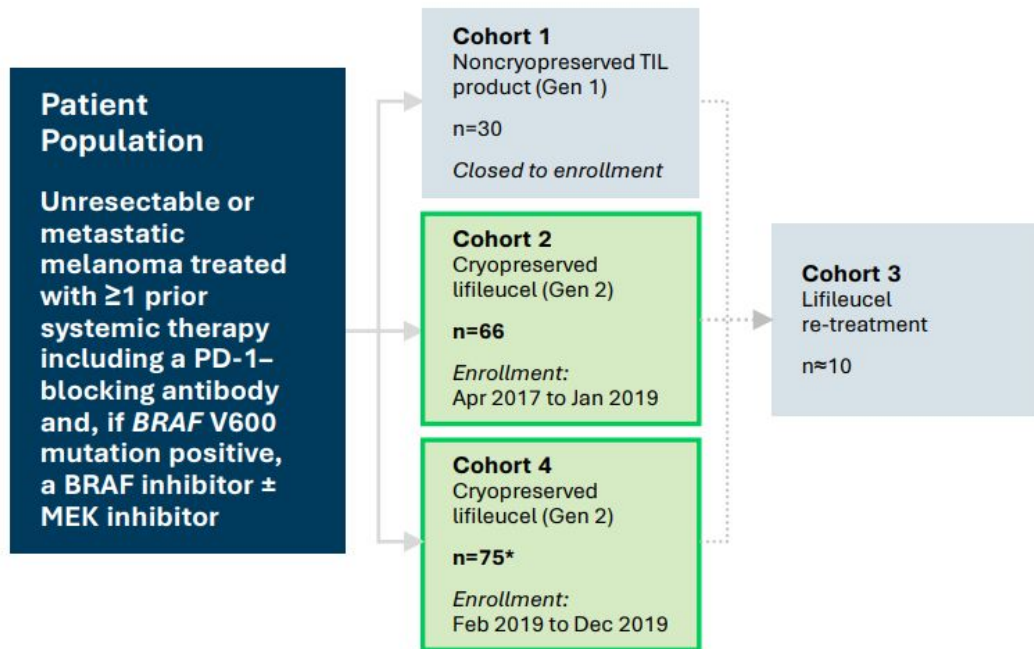
DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00765>

Lifileucel:

Es una inmunoterapia con células T autólogas derivadas de tumores, aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con melanoma avanzado (irresecable o metastásico) tras la terapia anti-PD-1/PD-L1 y un inhibidor de BRAF/MEK, si presentan mutación BRAF V600.

Diseño de estudio:

Fase II, multicéntrico



Key Endpoints

- Primary: ORR (IRC-assessed using RECIST v1.1)
- Secondary: DOR, PFS, OS, TEAE incidence and severity

Key Eligibility Criteria

- ≥1 tumor lesion resectable for TIL generation (≥1.5 cm in diameter) and ≥1 target tumor lesion for response assessment
- Age ≥18 years at time of consent
- ECOG performance status 0–1
- No limit on number of prior therapies

Treatment Regimen

- Lifileucel, a cryopreserved TIL cell therapy product, was used in Cohorts 2 and 4 and manufactured using the same 22-day Gen 2 process
- All patients received NMA-LD, a single lifileucel infusion, and up to 6 doses of high-dose IL-2

Data cutoff date: 15 July 2022

Eligibility and treatment were identical for Cohorts 2 and 4

*The planned sample size for Cohort 4 was 75 per statistical plan, but the Full Analysis Set, defined as patients who received lifileucel that met specification, consisted of 87 patients due to rapid enrollment.
DOR, duration of response; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; Gen, generation; IL-2, interleukin 2; IRC, Independent Review Committee; NMA-LD, nonmyeloablative lymphodepletion; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-1, programmed cell death protein 1; PFS, progression-free survival; RECIST, Response evaluation Criteria in Solid Tumors; TEAE, treatment-emergent adverse events; TIL, tumor-infiltrating lymphocytes.

Consideraciones metodológicas:

Luego de finalizado el tratamiento, las evaluaciones de eficacia se realizaron cada 6 semanas hasta el sexto mes y luego cada 3 meses durante máximo 5 años o hasta la progresión de la enfermedad o inicio de una nueva terapia. La supervivencia se evaluó cada 3 meses durante un máximo de 5 años o hasta el fallecimiento, lo que ocurriera primero.

La tasa de respuesta objetiva y la tasa de control de la enfermedad se evaluaron según el método de Clopper-Pearson.

La duración de la respuesta se determinó desde el momento en que se cumplieron los criterios de respuesta inicial (RECIST) para una respuesta completa o parcial hasta la progresión de la enfermedad o fallecimiento.

La supervivencia global se determinó desde la fecha de la infusión de lifileucel hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa.

La duración de la respuesta y la sobrevida global se determinaron mediante estimaciones de Kaplan-Meier.

Características de la población:

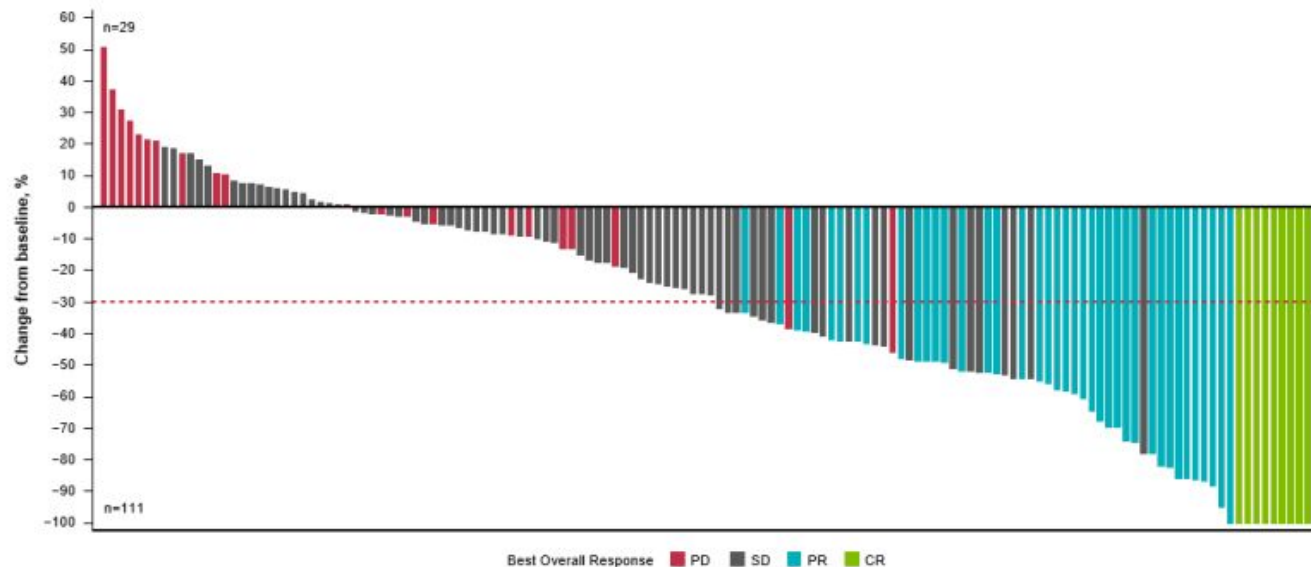
TABLE 1. Demographics and Baseline Disease Characteristics

Characteristic	Pooled Cohorts, 2 + 4 (N = 153)	All Responders (n = 48)	Responders With DOR ≥12 Months (n = 26)
Age, years, median (range)	56 (20-79)	55 (25-77)	55 (37-77)
Male, No. (%)	83 (54.2)	29 (60.4)	16 (61.5)
ECOG PS at screening, No. (%)			
0	104 (68.0)	32 (66.7)	17 (65.4)
1	49 (32.0)	16 (33.3)	9 (34.6)
Melanoma subtype, No. (%)			
Cutaneous	82 (53.6)	27 (56.3)	16 (61.5)
Mucosal	12 (7.8)	6 (12.5)	5 (19.2)
Acral	10 (6.5)	1 (2.1)	1 (3.8)
Other/unknown*	48 (31.4)	14 (29.2)	4 (15.4)
Melanoma stage at study entry, No. (%)			
IIIC	10 (6.5)	5 (10.4)	3 (11.5)
IV	143 (93.5)	43 (89.6)	23 (88.5)
BRAF mutation status, No. (%)			
V600E/K	41 (26.8)	13 (27.1)	9 (34.6)
Wild type	103 (67.3)	32 (66.7)	16 (61.5)
Other	6 (3.9)	2 (4.2)	0
Unknown	3 (2.0)	1 (2.1)	1 (3.8)
PD-L1 status, No. (%)			
TPS ≥1%	76 (49.7)	28 (58.3)	15 (57.7)
TPS <1%	32 (20.9)	11 (22.9)	8 (30.8)
Missing	45 (29.4)	9 (18.8)	3 (11.5)
Liver and/or brain lesions by IRC, No. (%)	72 (47.1)	19 (39.6)	10 (38.5)
Target lesion SOD, mm, median (range)	101.1 (13.5-552.9)	68.8 (13.5-552.9)	69.1 (17.8-190.1)
Baseline lesions in ≥3 anatomic sites, No. (%)	109 (71.2)	29 (60.4)	15 (57.7)
Baseline target and nontarget lesions, No. (%)			
≤3	36 (23.5)	18 (37.5)	12 (46.2)
>3	116 (75.8)	30 (62.5)	14 (53.8)
Missing	1 (0.7)	0	0
LDH level, No. (%)			
≤ULN	70 (45.8)	27 (56.3)	17 (65.4)
1-2 × ULN	54 (35.3)	18 (37.5)	8 (30.8)
>2 ULN	29 (19.0)	3 (6.3)	1 (3.8)

Number of prior systemic therapies, median (range)	3 (1-9)	3 (1-8)	3 (2-8)
Prior systemic therapies, No. (%)			
Anti-PD-1/PD-L1	153 (100)	48 (100)	26 (100)
Anti-CTLA-4	125 (81.7)	41 (85.4)	23 (88.5)
Anti-PD-1 plus anti-CTLA-4	82 (53.6)	22 (45.8)	11 (42.3)
BRAF ± MEK inhibitor	39 (25.5)	12 (25.0)	8 (30.8)
IL-2	13 (8.5)	4 (8.3)	3 (11.5)
Cumulative duration of prior anti-PD-1/PD-L1 therapy, months, median (range)	7.0 (0.7-75.8)	7.2 (1.4-54.4)	4.5 (1.4-54.4)
Resistance to prior anti-PD-1/PD-L1 therapy as defined by SITC criteria			
Primary resistance ^b	109 (71.2)	36 (75.0)	21 (80.8)
Secondary resistance ^c	41 (26.8)	12 (25.0)	5 (19.2)
Anatomic site of resection, No. (%)			
Lung	12 (7.8)	1 (2.1)	1 (3.8)
Liver	12 (7.8)	6 (12.5)	4 (15.4)
Other ^d	122 (79.7)	41 (85.4)	21 (80.8)
Total infused TIL viable cells, ×10 ⁶ , median (range)	21.1 (1.2-99.5)	30.0 (6.2-72.0)	30.9 (7.6-72.0)

Resultados: tasa de respuesta objetiva

A

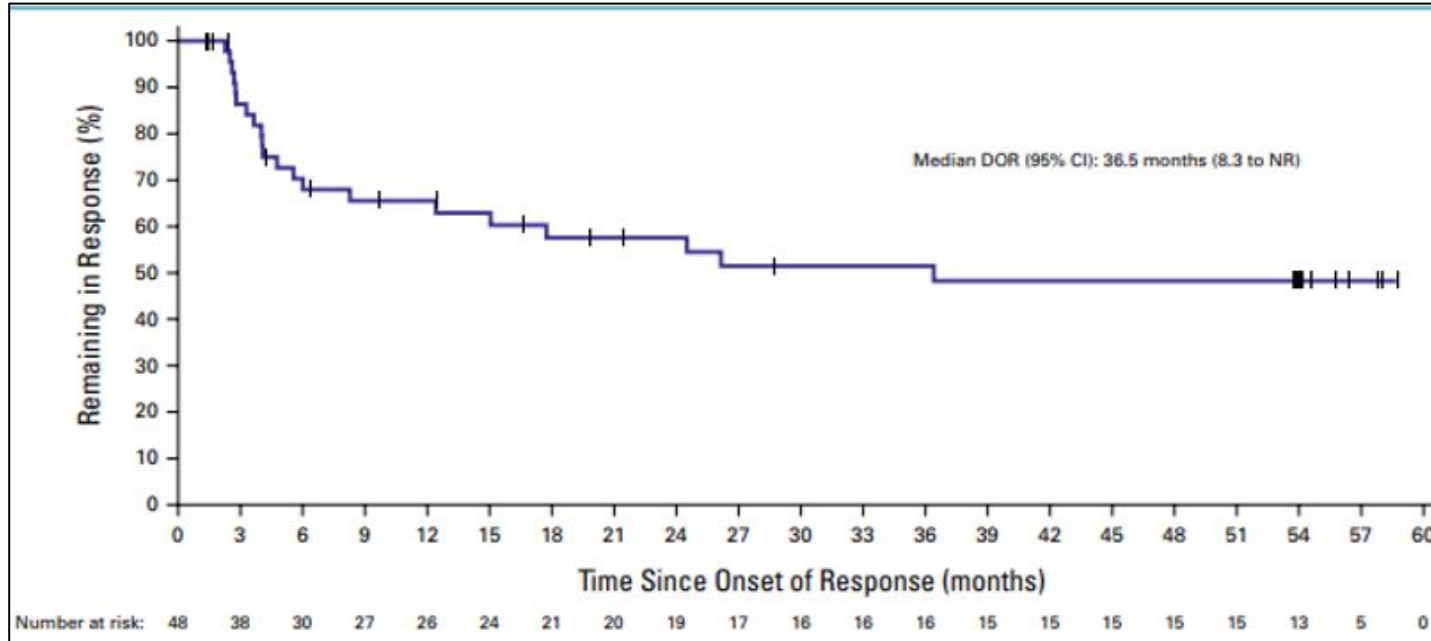


Tasa de respuesta objetiva (TRO): 31,4%

- Respuesta completa: 5,9% (9/153)
- Respuesta parcial: 25,5% (39/153)

79,3% de los pacientes presentaron reducciones de la carga tumoral.

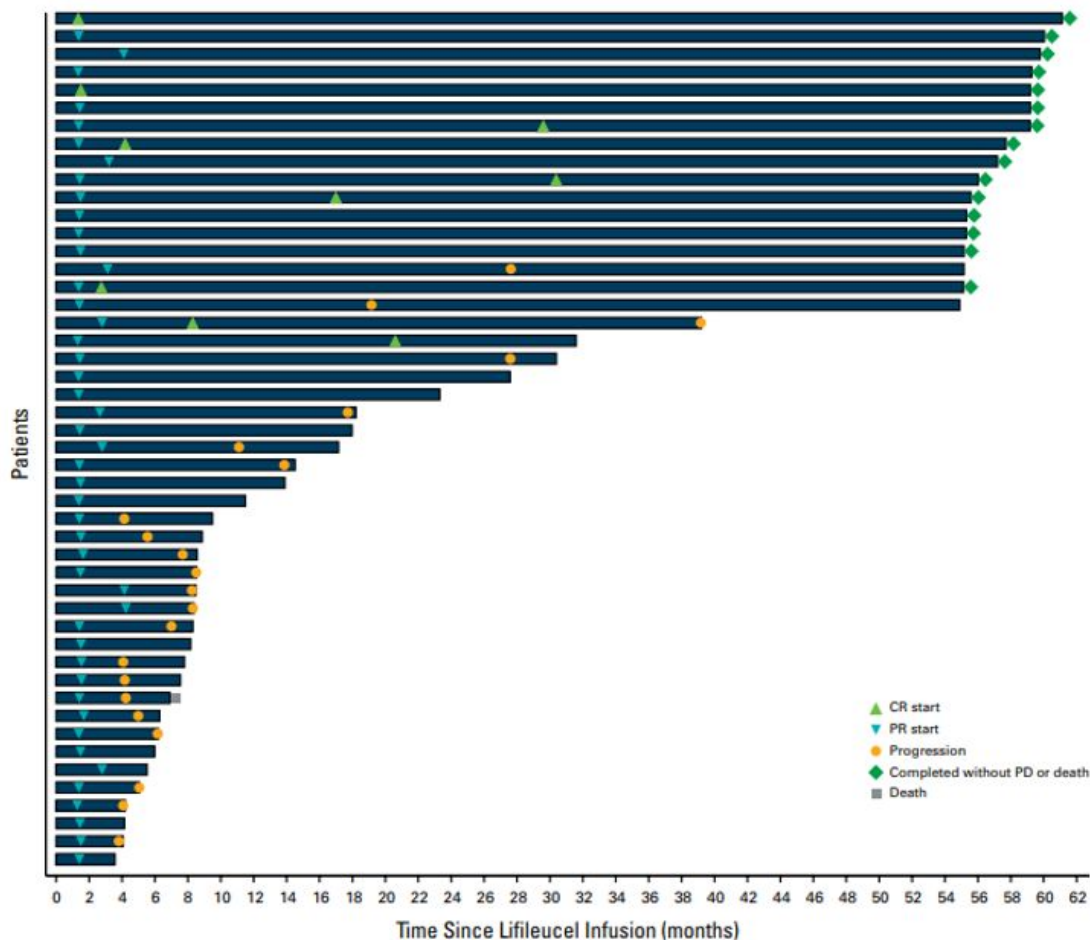
Resultados: duración de la respuesta



Tiempo medio hasta la respuesta: 1,4 meses.

Duración media de la respuesta: 36,5 meses (IC del 95 % 8,3 a NR)

Resultados: Duración de la respuesta

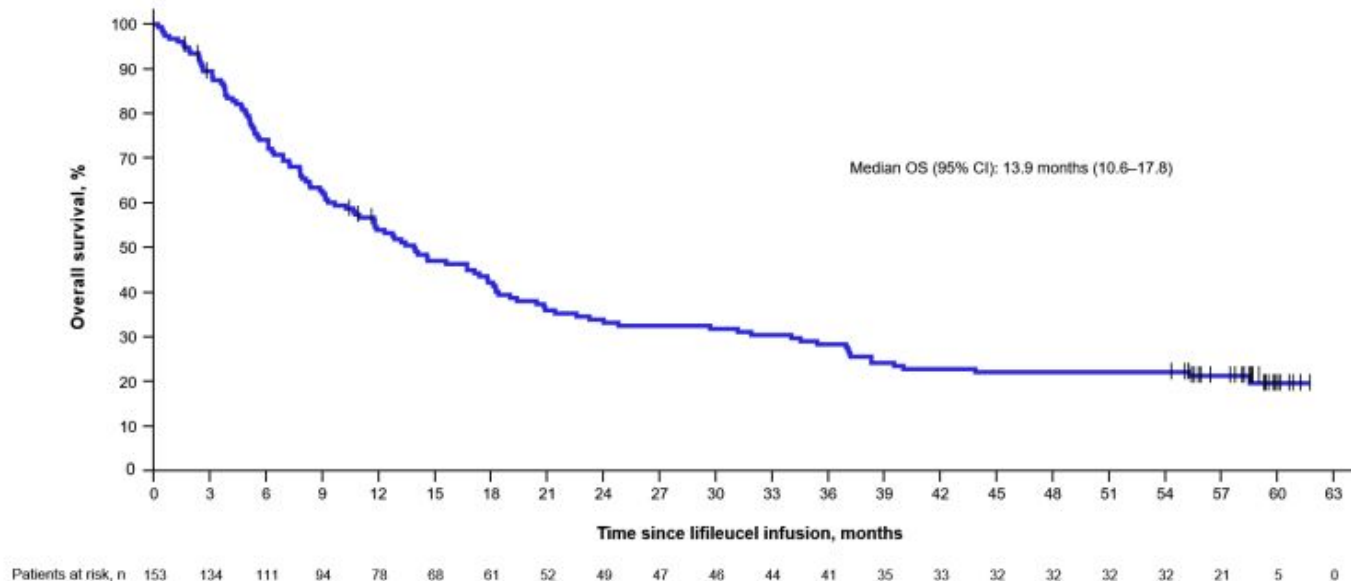


La respuesta más prolongada se mantuvo durante 58,7 meses.

El 31,3% (15/48) de los pacientes que respondieron completaron la evaluación a los 5 años con respuestas continuas de respuesta completa y respuesta parcial.

Resultados: sobrevida global

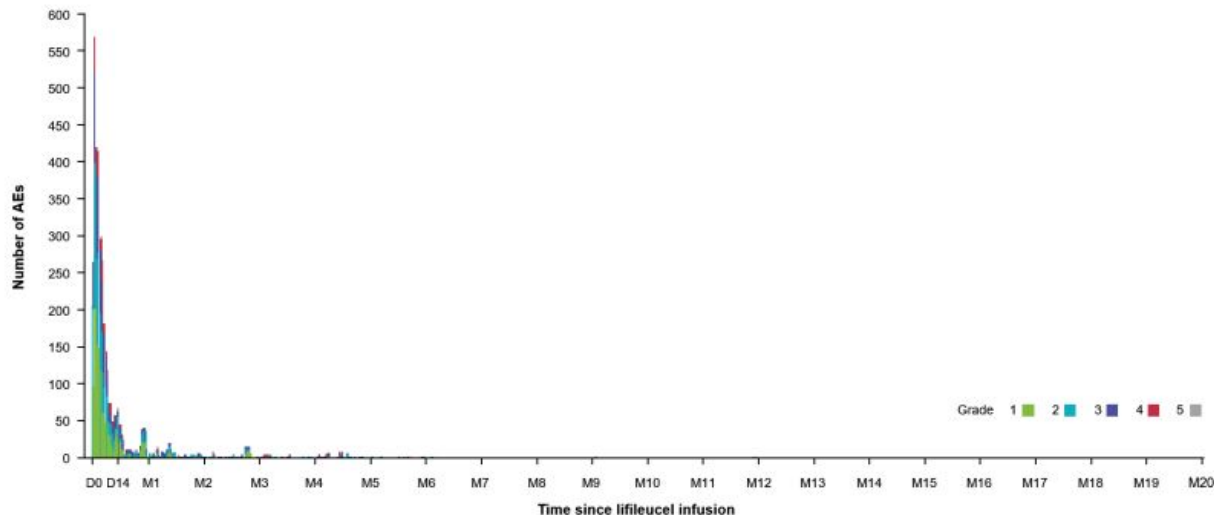
A



La mediana de la supervivencia global fue de **13,9 meses** (IC del 95%, 10,6 a 17,8) con una tasa de supervivencia global a 5 años del **19,7%**.

Resultados: incidencia y severidad de EA

Los EA fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido del esquema de linfodepleción previo y de IL-2 y disminuyeron rápidamente en las dos semanas posteriores a la infusión de lifileucel, sin EA nuevos ni de aparición tardía relacionados con el mismo.



5 muertes (3.2%) atribuidas al tratamiento (QT, IL-2 y Lifileucel): eventos cardiorrespiratorios e infecciones secundarias a la linfodepleción severa.

Todos los pacientes presentaron citopenias G3-4 debido a la QT previa, pero al mes la mayoría recuperó niveles normales.

Conclusiones de los autores:

La tasa de respuesta objetiva fue de 31,4% y la duración media de la respuesta de 36,5 meses con lifileucel.

Una sola dosis de lifileucel produjo respuestas duraderas y una tasa de supervivencia global a 5 años del 19,7%.

Se registraron 5 muertes relacionadas al tratamiento. No se registraron eventos adversos nuevos ni de aparición tardía relacionados con lifileucel.

Lifileucel proporciona una respuesta óptima cuando se administra poco después del fracaso del tratamiento con inhibidores anti-PD-1/PD-L1 o BRAF/MEK.

Cabe destacar que no hay un estudio fase III que evalúe este tratamiento en este escenario, y el TILVANCE-301 que evalúa el rol de lifileucel más pembrolizumab en primera línea está en desarrollo.

Propuesta de redacción:

- Terapia celular adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumor

La terapia adoptiva con linfocitos infiltrantes de tumor consiste en la expansión ex vivo de linfocitos T intratumorales, obtenidos de una metástasis resecada, y su reinfusión intravenosa tras quimioterapia linfodepletor no mieloablativa, seguida de interleuquina-2 en dosis altas. La expansión fuera del microambiente tumoral intenta revertir el estado de agotamiento y permite reinfundir millones de células con especificidad policlonal frente a los neoantígenos propios del paciente.

Dos ensayos han evaluado el rol de esta estrategia.

El ensayo M14TIL (The New England Journal of Medicine, 2022; 387: 2113-2125) es un estudio fase III aleatorizado, académico, sin financiamiento de la industria, realizado en dos centros europeos, con fabricación celular en los propios centros, bajo la normativa de medicamentos de terapia avanzada. Se aleatorizaron 168 pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIC irresecable o IV a recibir TIL o ipilimumab 3 mg/kg por hasta cuatro dosis. Se admitía una sola línea sistémica previa, con exclusión explícita de ipilimumab. El 86% tenía enfermedad refractaria a anti-PD-1. Con un seguimiento mediano de 33 meses, la SLP mediana fue de 7,2 meses con TIL vs 3,1 meses con ipilimumab (HR 0,50; IC 95%, 0,35-0,72; $p < 0,001$), con tasa de SLP a 6 meses de 52,7% vs 21,4%. La TRO fue de 49% frente a 21% y la de respuesta completa de 20% vs 7%. La SG mediana fue de 25,8 vs 18,9 meses, sin significación estadística (HR 0,83; IC 95%, 0,54-1,27), con SG a 2 años de 54,3% frente a 44,1%. Los eventos adversos relacionados al tratamiento grado 3 o superior alcanzaron al 100% de los pacientes tratados con TIL frente al 57% con ipilimumab, con neutropenia grado 3 o 4 en la totalidad, neutropenia febril en el 86% y síndrome de fuga capilar en el 30%. Sin embargo, los eventos adversos serios relacionados fueron menos frecuentes con TIL (15% frente a 27%), no se registraron muertes relacionadas al tratamiento.

Propuesta de redacción:

El estudio C-144-01 evaluó lifileucel, un producto de linfocitos infiltrantes de tumor de fabricación centralizada, aprobado por la FDA mediante aprobación acelerada en 2024 para melanoma avanzado tras progresión a anti-PD-1 y, si corresponde, a terapia dirigida (Journal of Clinical Oncology, 2021; 39: 2656-2666). Se trata de un ensayo fase II, abierto, de un solo brazo. En el análisis a cinco años sobre 153 pacientes tratados (Journal of Clinical Oncology, 2025; 43: 3565-3572), la tasa de respuesta objetiva evaluada por comité independiente fue de 31,4%, con 5,9% de respuestas completas, y la duración mediana de la respuesta de 36,5 meses. La sobrevida global mediana fue de 13,9 meses y la tasa de sobrevida a cinco años de 19,7%. La mortalidad atribuible al tratamiento fue de 3,2% y se atribuyó a la linfodepleción y a la interleuquina-2, no a los linfocitos infundidos.

Conclusiones. La terapia con linfocitos infiltrantes de tumor constituye la evidencia con mayor jerarquía disponible en terapia celular para tumores sólidos. Su aplicación requiere metastasectomía, capacidad de fabricación celular bajo normativa de terapias avanzadas o acceso a un producto comercial, internación prolongada y soporte de cuidados intensivos. No es una conducta implementable en nuestro medio en la actualidad. Se menciona por ser única en su área y creemos que aplica para el caso de pacientes derivables a centros con programa de terapia celular luego de progresión a las terapias aprobadas consideradas estándar.

⑥ RP1 Combined With Nivolumab in Advanced Anti-PD-1 – Failed Melanoma (IGNYTE)

Michael K. Wong, MD, PhD, FRCPC¹ ; Mohammed M. Milhem, MBBS² ; Joseph J. Sacco, PhD, MBChB, FRCP^{3,4} ; Judith Michels, MD, PhD⁵ ; Gino K. In, MD, MPH⁶; Eva Muñoz Couselo, MD, PhD⁷ ; Dirk Schadendorf, MD⁸ ; Georgia M. Beasley, MD⁹ ; Jiaxin Niu, MD, PhD¹⁰ ; Bartosz Chmielowski, MD, PhD¹¹ ; Trisha M. Wise-Draper, MD, PhD¹² ; Tawnya Lynn Bowles, MD¹³ ; Katy K. Tsai, MD¹⁴ ; Céleste Lebbé, MD, PhD¹⁵ ; Caroline Gaudy-Marqueste, MD, PhD¹⁶; Mark R. Middleton, PhD, FRCP¹⁷ ; Aglaia Skolariki, MD¹⁷; Adel Samson, PhD, MBChB¹⁸; Jason A. Chesney, MD, PhD¹⁹ ; Ari M. VanderWalde, MD²⁰ ; Yousef Zakharia, MD² ; Kevin J. Harrington, PhD, MBBS²¹ ; Elizabeth Appleton, PhD, MBChB²¹; Praveen K. Bommarreddy, PhD, MS, BPharm²² ; Junhong Zhu, PhD²²; Marcus Viana, MD²²; Jeannie W. Hou, MD²²; Robert S. Coffin, PhD²²; and Caroline Robert, MD, PhD²³ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01346>

Estudio de un solo brazo. Fase II.

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-01346>

RP1 vusolimogene oderparepvec

Es una inmunoterapia oncolítica de nueva generación, que se administra de manera intratumoral.

RP1 está diseñada a partir de una cepa clínica del virus del herpes simple tipo 1 (HSV-1) que fue seleccionada por su mayor actividad oncolítica.

RP1 expresa el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y la glucoproteína fusogénica del virus de leucemia de gibón con la secuencia R eliminada (GALV-GP-R-) para mejorar la actividad oncolítica directa, promover la muerte celular inmunogénica y aumentar el efecto antitumoral sistémico general.

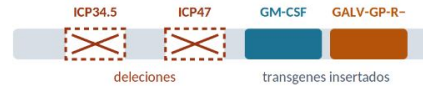
RP1 (vusolimogene oderparepvec)

Inmunoterapia oncolítica intratumoral: de la construcción del virus al efecto en lesiones no inyectadas

1 La construcción



Cepa clínica HSV-1 RH018A
ADN doble cadena, envoltura lipídica

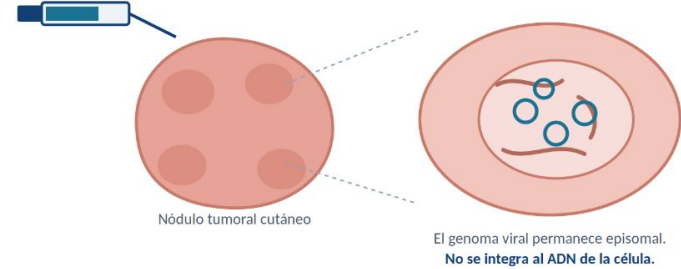


ICP34.5 – el virus pierde la capacidad de replicar en célula normal. La célula tumoral, con la vía del interferón defectuosa, sí lo deja replicar.

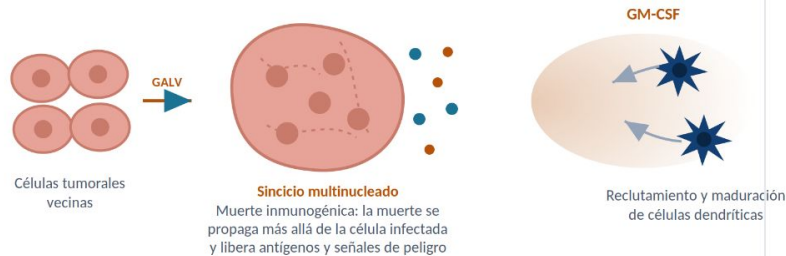
ICP47 – se destraba la presentación antigénica.

Timidina quinasa intacta: sensible a aciclovir.

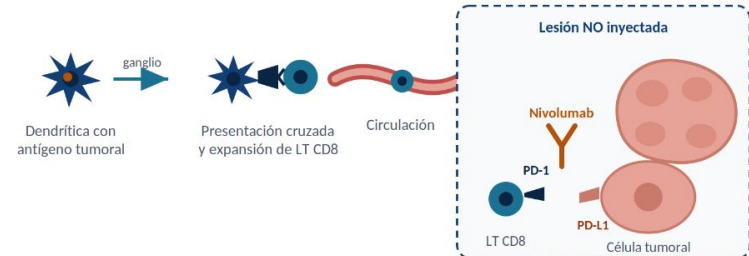
2 Inyección intratumoral y replicación selectiva



3 Fusión celular y muerte inmunogénica



4 Presentación cruzada y efecto sistémico



OPTIM: talimogene laherparepvec en melanoma avanzado

Andtbacka RHI y col. J Clin Oncol 2015; 33: 2780-2788. Fase III, aleatorizado 2:1, abierto, n = 436

DISEÑO

Población melanoma irresecable estadio IIIB, IIIC, IVM1a, M1b o M1c, con lesiones inyectables

Aleatorización 2:1 a T-VEC (n = 295) frente a GM-CSF (n = 141)

T-VEC intralesional, hasta 4 mL. Primera dosis 10⁶ UFP/mL, a las 3 semanas 10⁸ UFP/mL y luego cada 2 semanas

GM-CSF 125 µg/m² subcutáneo, 14 días de cada 28

Época reclutamiento 2009-2011. Ningún paciente había recibido anti-PD-1

RESULTADOS

Desenlace	T-VEC	GM-CSF
Respuesta duradera (primario)	16,3%	2,1%
Respuesta objetiva	26,4%	5,7%
Respuesta completa	10,8%	0,7%
Sobrevida global mediana	23,3 m	18,9 m

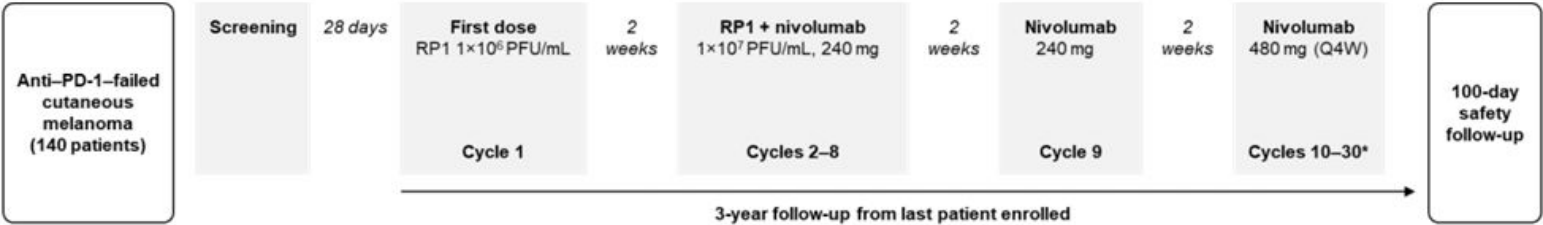
Sobrevida global HR 0,79 (IC 95%, 0,62-1,00); p = 0,051.No alcanzó significación estadística.

Subgrupo IIIB, IIIC y IVM1a SG 41,1 frente a 21,5 meses; HR 0,57 (0,40-0,80). Proviene de un subanálisis publicado aparte (Onco Targets Ther 2016), no del artículo primario.

Qué dejó OPTIM. Fue el primer ensayo fase III positivo de una inmunoterapia oncolítica y llevó al primer producto aprobado de esa clase. Documentó respuestas en lesiones no inyectadas, que es la prueba de concepto del efecto sistémico. Lo que no dejó fue evidencia de beneficio en sobrevida, ni una respuesta aplicable al paciente que hoy progresa a un anti-PD-1.

Diseño del estudio

FIG S1. IGNYTE study design.



Tumor response assessment: Radiographic imaging at baseline, every 8 weeks from first dose, and every 12 weeks after confirmation of response

Primary objective	Safety and efficacy using mRECIST ¹ 1.1 by independent central review (also assessed by RECIST 1.1)
Secondary objective	• ORR by investigator assessment (mRECIST¹ 1.1) • DOR, CR rate, and PFS by central and investigator assessment; 1-year and 2-year OS
Key eligibility	Anti-PD-1-failed advanced melanoma; measurable disease; adequate organ function; no prior oncolytic therapy; ECOG performance status 0–1
Criteria for prior anti-PD-1-failure	Confirmed progression while being treated with at least 8 weeks of anti-PD-1 therapy, alone or in combination; anti-PD-1 must be the last prior therapy. Patients on prior adjuvant therapy must have confirmed progression <u>while being treated with</u> adjuvant treatment (PD can be confirmed by biopsy)

Se requería al menos un tumor medible según RECIST 1.1 y lesiones inyectables de al menos 1 cm en su diámetro más largo.

Características de la población:

Characteristic	All Patients (N = 140)
Age, years, median (range)	62.0 (21.0-91.0)
≥65	57 (40.7)
Male sex	95 (67.9)
White race	103 (73.6)
Stage	
IIIB/IIIC/IVM1a	72 (51.4)
IVM1b/c/d	68 (48.6)
<i>BRAF</i> status	
Wild-type <i>BRAF</i>	87 (62.1)
Mutant <i>BRAF</i>	53 (37.9)
LDH level	
LDH ≤ULN	92 (65.7)
LDH >ULN	47 (33.6)
LDH ≥2 × ULN	9 (6.4)
LDH unknown	1 (0.7)

PD-L1 tumor expression	
Positive (≥1%)	44 (31.4)
Negative (<1%)	79 (56.4)
Undetermined or missing	17 (12.1)
Prior therapy	
Anti-PD-1	
Anti-PD-1 only as adjuvant therapy	36 (25.7)
Anti-PD-1 other than as adjuvant therapy	104 (74.3)
Anti-CTLA-4	
Anti-PD-1 combined with anti-CTLA-4	61 (43.6)
Anti-PD-1 treated with anti-CTLA-4 sequentially	4 (2.9)
Wild-type <i>BRAF</i> and received combination anti-PD-1 and anti-CTLA-4	37 (26.4)
Received <i>BRAF</i> /MEK therapy	17 (12.1)
Other disease characteristics	
Primary resistance to prior anti-PD-1 ^a	92 (65.7)
Secondary resistance to prior anti-PD-1 ^{b,c}	48 (34.3)

Resultados:

BOR	All Patients (N = 140)	Prior Anti-PD-1	
		Without Anti- CTLA-4 ^b (n = 75)	With Anti- CTLA-4 (n = 65)
CR, No. (%)	21 (15.0)	16 (21.3)	5 (7.7)
PR, No. (%)	25 (17.9)	13 (17.3)	12 (18.5)
SD, No. (%)	31 (22.1)	16 (21.3)	15 (23.1)
PD, No. (%)	54 (38.6)	28 (37.3)	26 (40.0)
NE, No. (%)	9 (6.4)	2 (2.7)	7 (10.8)
ORR (95% CI)	32.9 (25.2 to 41.3)	38.7 (27.6 to 50.6)	26.2 (16.0 to 38.5)

La mediana de seguimiento en el análisis primario fue de 15,5 (0,5-47,6) meses.

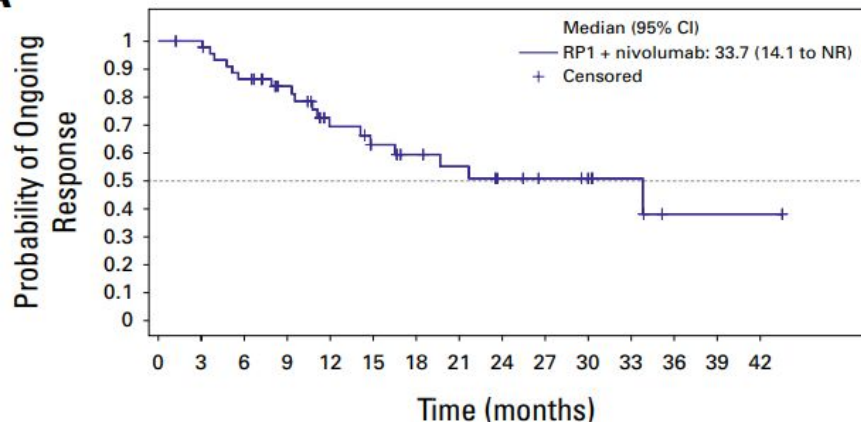
Resultados:

La mediana de seguimiento en el análisis primario fue de 15,5 (0,5-47,6) meses

Stage		Anti-PD-1 Resistance		Anti-PD-1 Adjuvant		BRAF		PD-L1 Expression ^a	
IIIB/IIIC/ IVM1a (n = 72)	IVM1b/c/d (n = 68)	Primary (n = 92)	Secondary (n = 48) ^c	Yes (n = 36)	No (n = 104)	Mut (n = 53)	WT (n = 87)	Pos. (n = 44)	Neg. (n = 79)
17 (23.6)	4 (5.9)	16 (17.4)	5 (10.4)	11 (30.6)	10 (9.6)	8 (15.1)	13 (14.9)	11 (25.0)	10 (12.7)
12 (16.7)	13 (19.1)	16 (17.4)	9 (18.8)	5 (13.9)	20 (19.2)	10 (18.9)	15 (17.2)	12 (27.3)	9 (11.4)
17 (23.6)	14 (20.6)	15 (16.3)	16 (33.3)	8 (22.2)	23 (22.1)	17 (32.1)	14 (16.1)	7 (15.9)	19 (24.1)
25 (34.7)	29 (42.6)	39 (42.4)	15 (31.3)	11 (30.6)	43 (41.3)	15 (28.3)	39 (44.8)	11 (25.0)	36 (45.6)
1 (1.4)	8 (11.8)	6 (6.5)	3 (6.3)	1 (2.8)	8 (7.7)	3 (5.7)	6 (6.9)	3 (6.8)	5 (6.3)
40.3 (28.9 to 52.5)	25.0 (15.3 to 37.0)	34.8 (25.1 to 45.4)	29.2 (17.0 to 44.1)	44.4 (27.9 to 61.9)	28.8 (20.4 to 38.6)	34.0 (21.5 to 48.3)	32.2 (22.6 to 43.1)	52.3 (36.7 to 67.5)	24.1 (15.1 to 35.0)

Resultados:

A

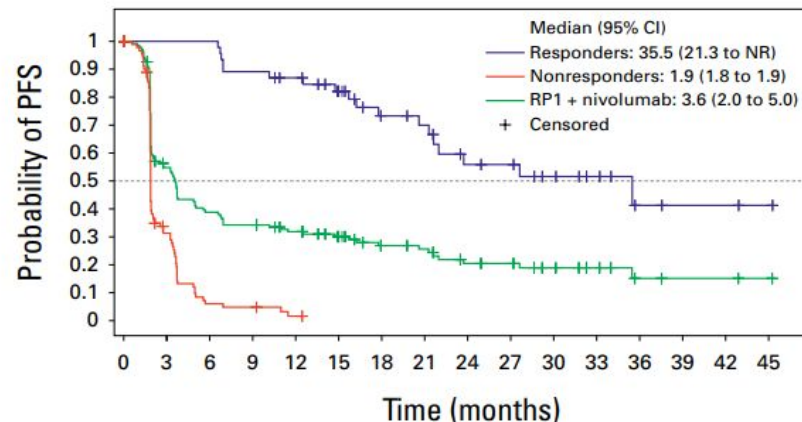


Number at risk:

RP1 + nivolumab	46	45	38	31	22	18	15	13	10	8	6	4	1	1	1
RP1 + nivolumab	46	45	38	31	22	18	15	13	10	8	6	4	1	1	1

La mediana de la DOR fue de 33,7 (14,1 hasta no alcanzado [NR]) meses, con el 69,5% de las respuestas en curso a 1 año después del inicio de la respuesta.

B

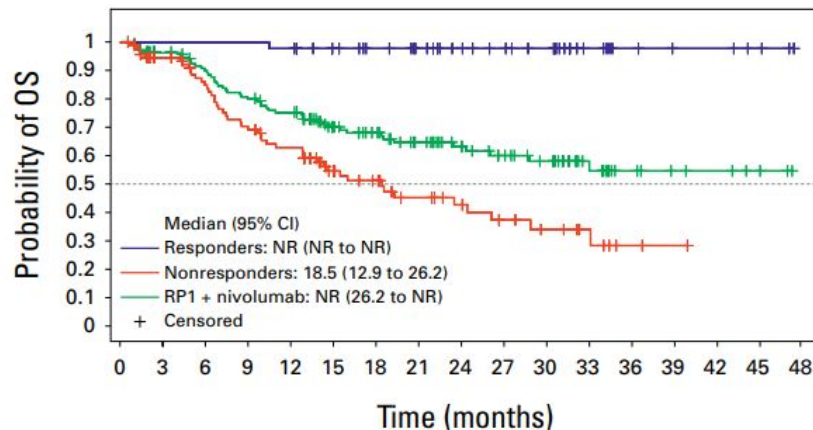


Number at risk:

	46	46	46	41	38	31	23	21	15	14	10	7	3	2	2	1
Responders	46	46	46	41	38	31	23	21	15	14	10	7	3	2	2	1
Nonresponders	94	26	5	4	1	0										
RP1 + nivolumab	140	72	51	45	39	31	23	21	15	14	10	7	3	2	2	1

La mediana de la SLP para todos los pacientes fue de 3,6 meses.
 35,5 meses para los que respondieron y 1,9 meses para los que no respondieron.

C



Number at risk:

Responders	46	46	46	46	45	39	35	31	26	23	20	11	7	5	5	3	0
Nonresponders	94	81	70	58	50	34	28	21	17	12	9	6	2	1	0		
RP1 + nivolumab	140	127	116	104	95	73	63	52	43	35	29	17	9	6	5	3	0

La mediana de SG no fue alcanzada para los respondedores y de 18,5 meses para los no respondedores.

TABLE S4. Summary of Responses by Injection Type by RECIST 1.1.

Confirmed BOR, No. (%)	Superficial Only (n = 104)	Visceral and Deep (n = 22)	Visceral and Deep Plus Superficial (n = 14)
CR	18 (17.3)	3 (13.6)	0
PR	13 (12.5)	6 (27.3)	6 (42.9)
SD	19 (18.3)	8 (36.4)	4 (28.6)
PD	46 (44.2)	5 (22.7)	3 (21.4)
NE	8 (7.7)	0	1 (7.1)
ORR, No. (%)	31 (29.8)	9 (40.9)	6 (42.9)

Las respuestas se dieron tanto en las lesiones inyectadas como en las no inyectadas con una frecuencia, profundidad, durabilidad y cinética similares.

Efectos adversos:

El 90 % (126/140) de los pacientes experimentaron al menos un TRAE de cualquier grado y el 12,9 % (18/140) experimentaron un TRAE de grado ≥ 3 .

Los TRAEs de todos los grados más comunes que ocurrieron en más del 20% de los pacientes fueron fatiga (32,9%), escalofríos (32,1%), fiebre (30,7%) y náuseas (22,1%).

No se registraron muertes relacionadas con el tratamiento.

Event	All Patients (N = 140)	
	Any Grade, No. (%)	Grade ≥ 3 , No. (%)
Any TRAEs	126 (90.0)	18 (12.9)
TRAEs occurring in $\geq 5\%$ of patients		
→ Fatigue	46 (32.9)	1 (0.7)
→ Chills	45 (32.1)	0
→ Pyrexia	43 (30.7)	0
→ Nausea	31 (22.1)	0
Influenza-like illness	25 (17.9)	0
Injection-site pain	21 (15.0)	0
Diarrhea	20 (14.3)	1 (0.7)
Vomiting	19 (13.6)	0
Headache	18 (12.9)	0
Pruritus	18 (12.9)	0
Asthenia	14 (10.0)	1 (0.7)
Arthralgia	10 (7.1)	1 (0.7)
Decreased appetite	9 (6.4)	1 (0.7)
Myalgia	9 (6.4)	0
Cough	8 (5.7)	0
Rash	8 (5.7)	0
Injection-site reaction	7 (5.0)	0
Vitiligo	7 (5.0)	0

Conclusión de los autores:

En conclusión, RP1 combinado con nivolumab demostró respuestas clínicamente significativas y duraderas con un perfil de seguridad favorable en pacientes con melanoma avanzado que progresó mientras recibían un régimen que contenía anti-PD-1.

Propuesta de redacción:

El estudio IGNYTE (Journal of Clinical Oncology, 2025; 43: 3589-3599) evaluó RP1 (vusolimogene oderparepvec), una inmunoterapia oncolítica de administración intratumoral en combinación con nivolumab.

Es una cohorte fase II de un solo brazo, que incluyó 140 pacientes con melanoma cutáneo estadio IIIB a IV irresecable y progresión confirmada durante al menos ocho semanas de tratamiento con un régimen que incluyera anti-PD-1 como última terapia previa. Se requería al menos una lesión medible por RECIST 1.1 y lesiones inyectables de 1 cm o más. El objetivo primario fue la tasa de respuesta objetiva por revisión central independiente ciega con RECIST 1.1 modificado.

La tasa de respuesta objetiva confirmada por RECIST 1.1 fue de 32,9% (IC 95%, 25,2-41,3), con 15,0% de respuestas completas. Las respuestas se observaron con frecuencia, profundidad, duración y cinética similares en lesiones inyectadas y no inyectadas, incluidas las viscerales. La mediana de la duración de la respuesta fue de 33,7 meses. Las tasas de supervivencia global a uno y dos años fueron de 75,3% y 63,3%. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron de grado 1 o 2 en el 77,1% y de grado 3 o 4 en el 12,9%.

Conclusión. RP1 combinado con nivolumab muestra actividad clínicamente relevante y duradera, con toxicidad baja, en una población con necesidad terapéutica no cubierta. La evidencia es de fase II sin control, por lo que aguardamos los resultados del ensayo confirmatorio IGNYTE-3 (NCT06264180).



Neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in resectable cutaneous squamous cell carcinoma: a randomized phase 2 trial

Received: 9 December 2024

Accepted: 5 August 2025

Published online: 8 October 2025

Sabine E. Breukers¹, Joleen J. H. Traets², Stan W. van Dijk¹, Mercedes Machuca Ostos^{2,3,4}, Itske Fraterman⁵, Robert D. Crommelin¹, Hedda van der Hulst¹, Xiaohang Qiao², Thomas Boere¹, Lonke V. van de Poll-Franse⁵, Valesca Retèl^{5,6}, Vincent van der Noort⁷, Joris L. Vos⁸, Alexandra G. L. Toppenberg¹, Martijn van der Heijden¹, Francesco Missale¹, Fons Balm¹, Michiel van den Brekel¹, Richard Dirven¹, M. Baris Karakullukcu¹, Luc Karssemakers¹, W. Martin C. Klop¹, Peter J.F.M. Lohuis¹, Willem H. Schreuder^{1,9}, Ludi E. Smeele^{1,9}, Lilly-Ann van der Velden¹, Elsemieke Plasmeijer¹⁰, Laura A. Smit¹¹, Jan Paul de Boer¹², Arash Navran¹³, Bram Westerink¹⁴, Petra K. de Koekkoek-Doll¹⁴, Jonas Castelijns¹⁴, Maurits Wondergem¹⁵, Wouter V. Vogel¹⁵, Anke Kuijpers¹⁶, Winan J. van Houdt¹⁶, Suzanne Onderwater¹², Esther Maas-Bannink¹², Sten Cornelissen¹⁷, Annegien Broeks¹⁷, Bernard M. Tijink¹⁸, Lot A. Devriese¹⁹, Remco de Bree¹⁸, Christian U. Blank^{12,20,21}, Ton N. Schumacher^{3,4,22}, Daniela S. Thommen^{3,4}, John B.A.G. Haanen^{3,12,20} & Charlotte L. Zuur^{1,2,23} ✉

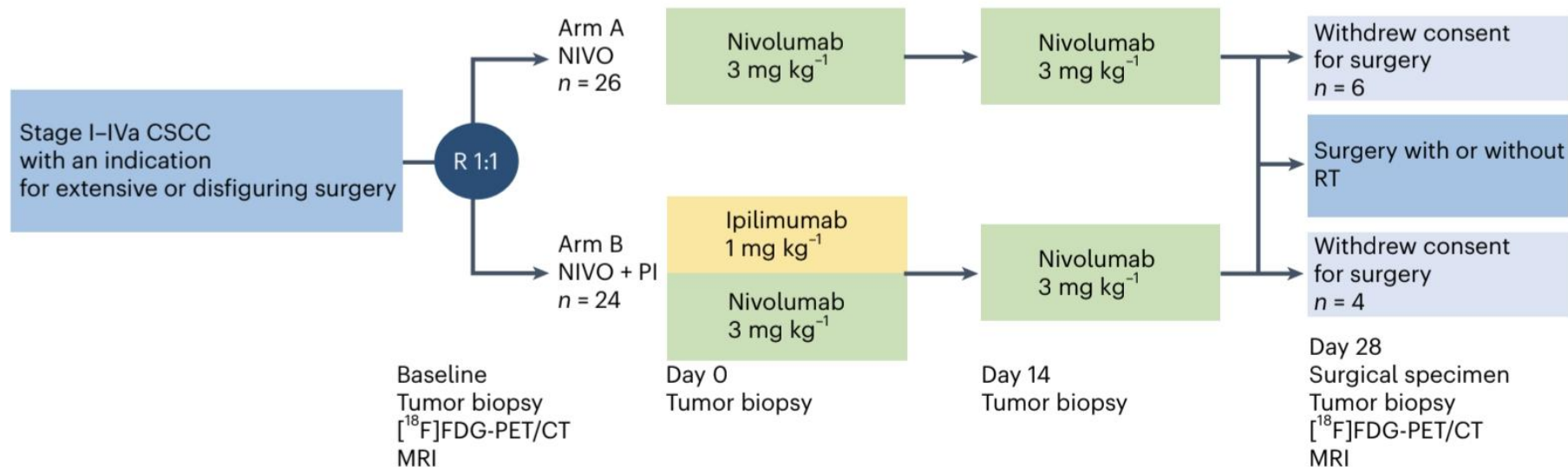
Contexto:

Se ha demostrado que el carcinoma escamoso es altamente sensible al bloqueo neoadyuvante del punto de control inmunitario anti-PD-1.

Estudios previos en CSCC localmente avanzado y resecable demostraron que 6 o 12 semanas de cemiplimab neoadyuvante indujeron respuestas patológicas mayores (MPR) del 75% y 64%, respectivamente, acompañadas de una sobrevida favorable.

Sin embargo, la eficacia y seguridad del tratamiento neoadyuvante con anti-PD-1 combinado con anti-CTLA-4 no había sido evaluada aún.

Diseño del estudio



OP: Tasa de respuesta patológica
OS: SG, SLR, seguridad, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Análisis exploratorios: evaluación del cambio en TLG mediante ^{18}F -FDG-PET/TC como biomarcador precoz de respuesta patológica a la ITNA.
Medición de biomarcadores tumorales mediante biopsias seriadas

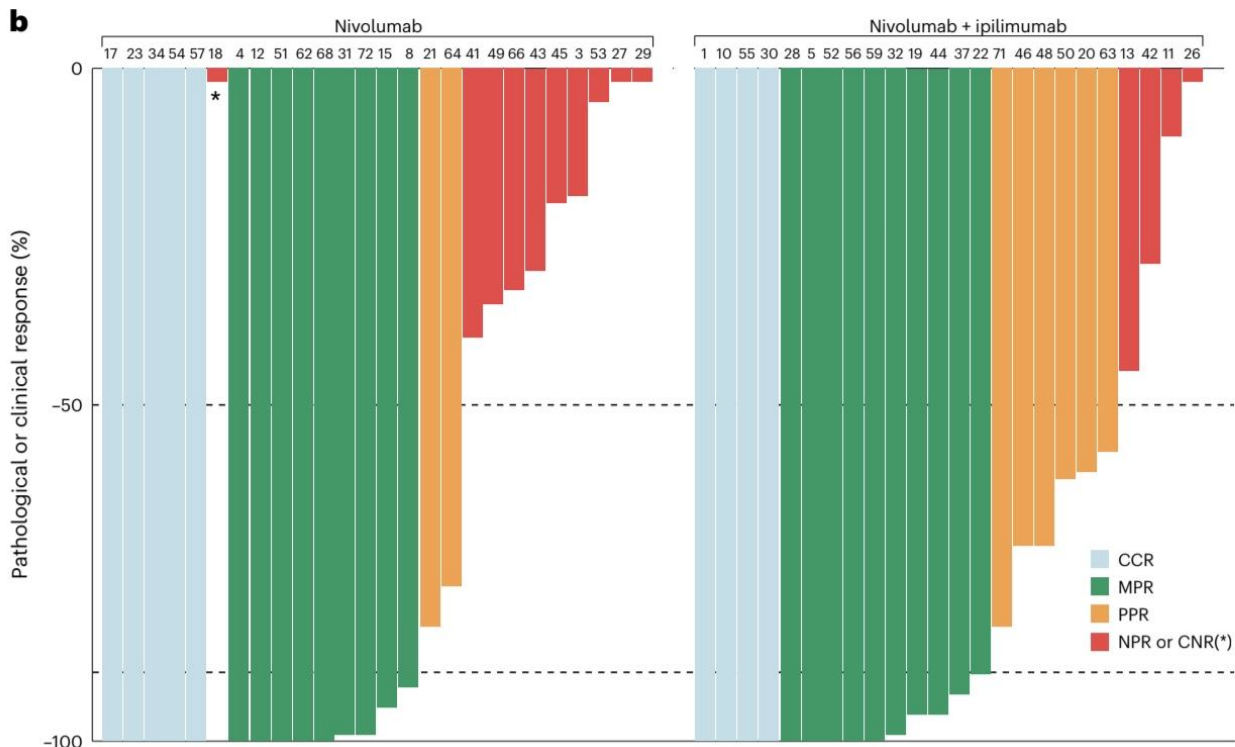
Características de los pacientes y del tumor:

Table 1 | Patient demographics and tumor characteristics (n=50)

	Total n=50	NIVO n=26	NIVO+IPI n=24
→ Median age, years (range)	76 (32–92)	77 (32–83)	76 (67–92)
Sex, n (%)			
→ Male	41 (82)	23 (85)	18 (78)
Female	9 (18)	4 (15)	5 (22)
Tumor site, n (%)			
→ Head and neck region	45 (90)	23 (88)	22 (92)
Other body sites	5 (10)	3 (12)	2 (8)
Clinical TNM stage, n (%)			
T1–4 N0–3 M0	34 (68)	16 (62)	18 (75)
Tx N1–3 M0	16 (32)	10 (39)	6 (25)
Clinical disease stage (AJCC, 8th edn), n (%)			
I–II	3 (6)	1 (4)	2 (8)
→ III–IVa	47 (94)	25 (96)	22 (92)

Percentages may not add up to 100 due to rounding. AJCC 8th edn, American Joint Committee on Cancer Guidelines, 8th edn.

Respuesta patológica en la pieza quirúrgica:



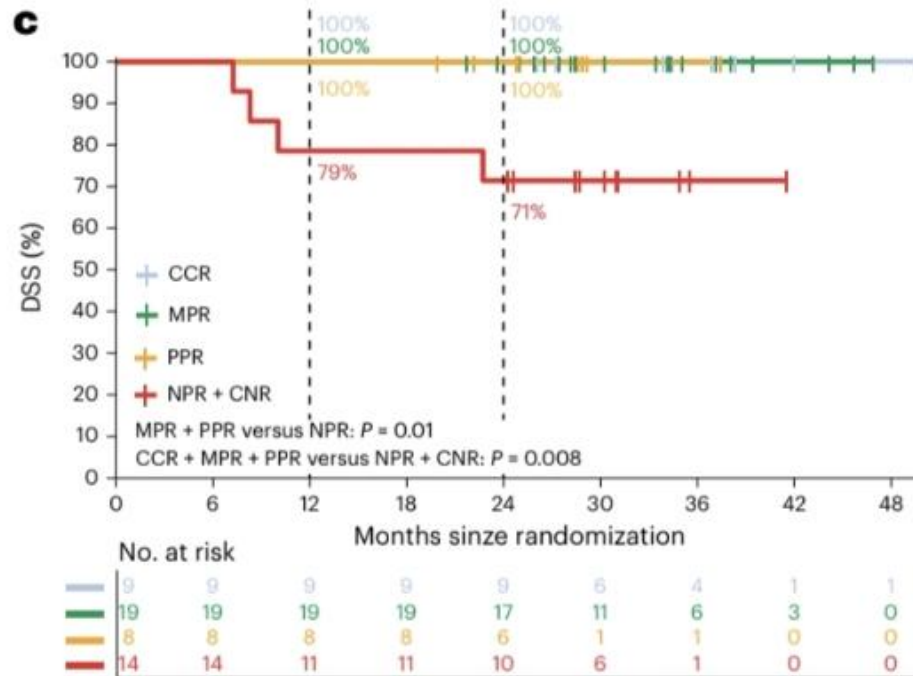
	Nivolumab (20)	Nivolumab-Ipi limumab (20)
MPR	9	10
PPR	2	6

Tasas de respuesta patológica totales del 55% para Nivolumab y 80% Nivolumab-Ipilimumab.

- De los 10 pacientes que rechazaron la cirugía: 1 recibió RT y falleció a los 4 meses; los otros 9 (5 tratados con NIVO y 4 con NIVO + IPI) alcanzaron una CCR entre 2 y 10 meses después del inicio del tto NA, sin cirugía, RT ni ciclos adicionales de inmunoterapia.

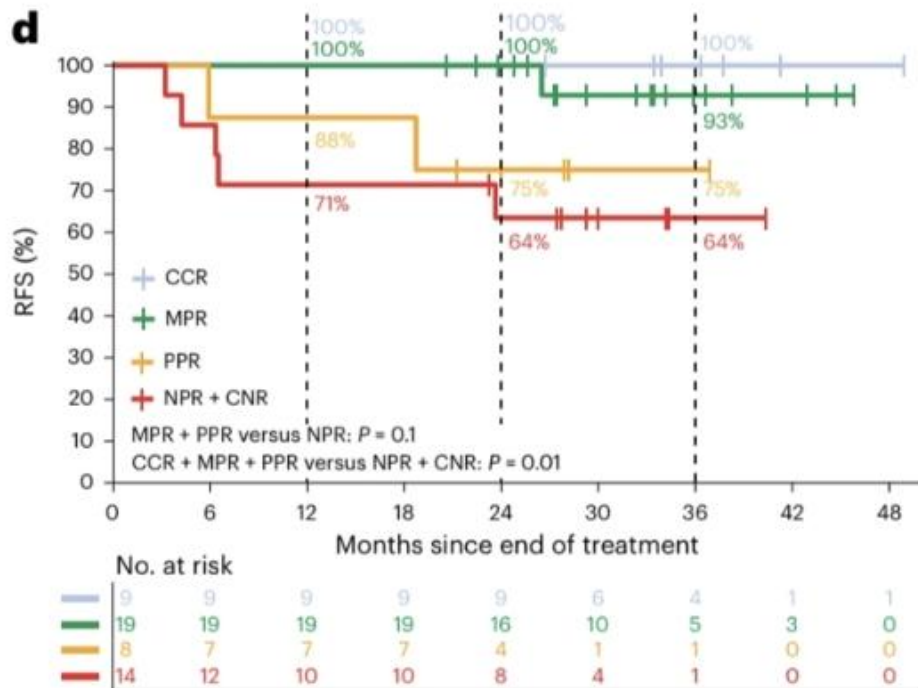
Sobrevida específica de enfermedad a 2 años:

En MPR o PPR
del 100%



Sobrevida libre de recurrencia a 2 años:

MPR 100%
PPR 75%

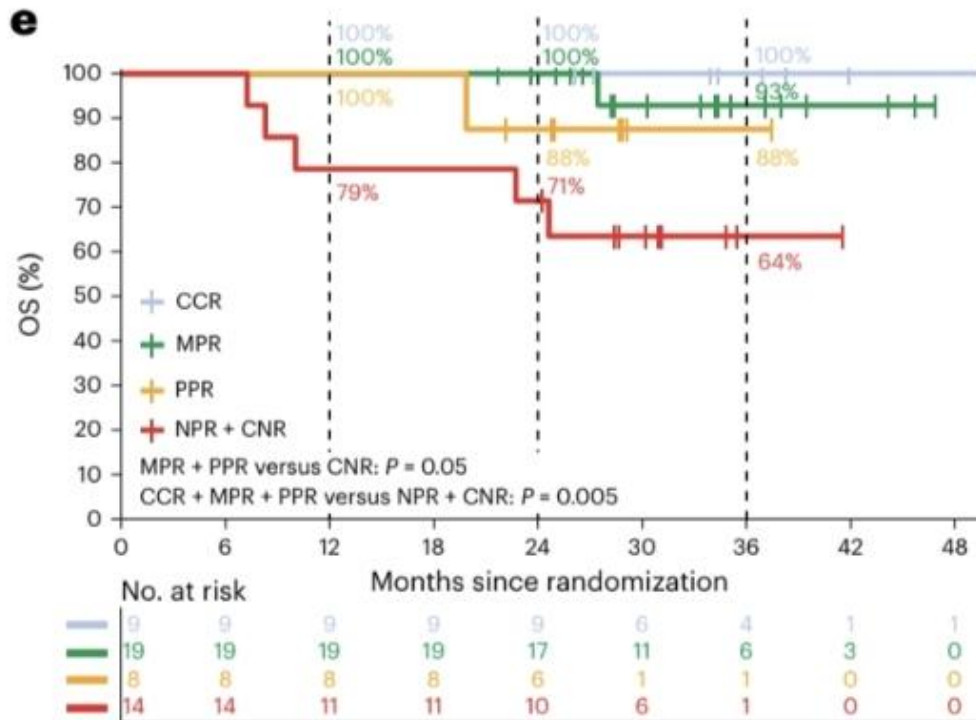


Sobrevida global a 2 años:

100% para MPR

88% para PPR

*2 de 27 (7%) pacientes
respondedores fallecieron
por causas no
relacionadas con el
cáncer.



Efectos adversos inmuno relacionados:

- 3 pacientes no recibieron el 2do ciclo debido a EAir grado 2 (2) o progresión de la enfermedad (1)
- No hubieron EAir G4-5, tampoco que retrasaran la qx

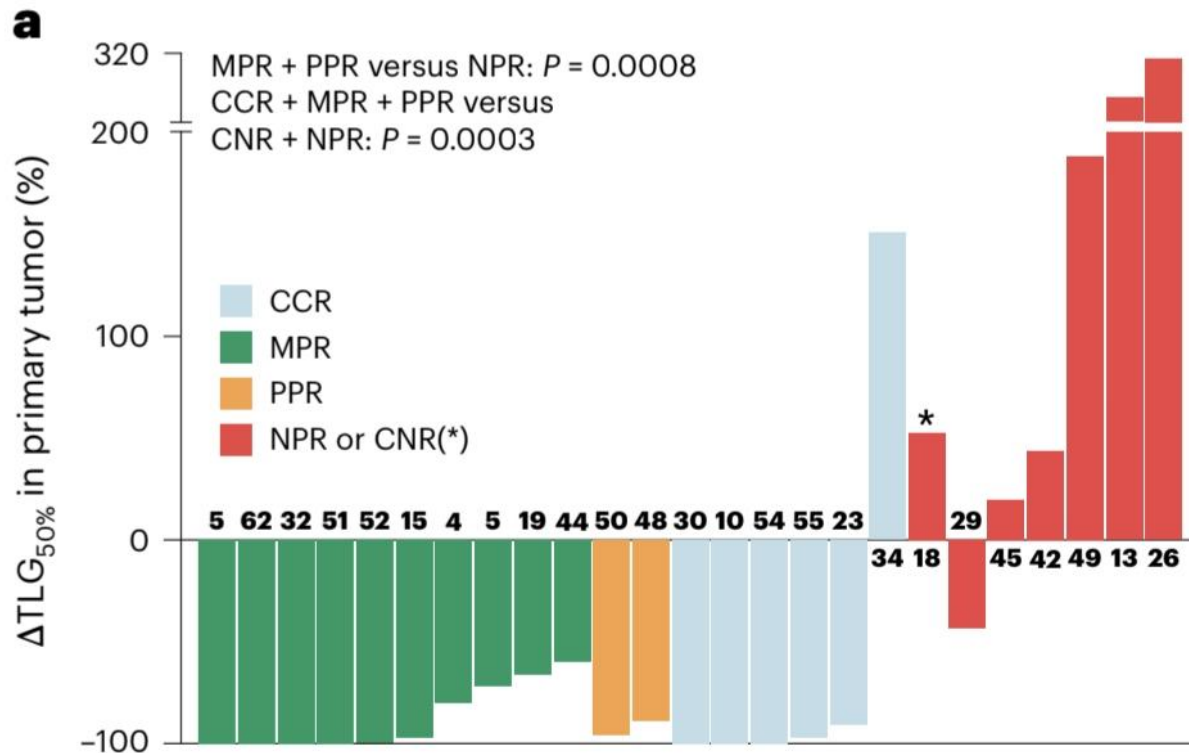
Table 2 | Immune-related adverse events

	Total n=50		NIVO n=26		NIVO+IPI n=24	
	Any grade	Grade 3	Any grade	Grade 3	Any grade	Grade 3
Immune-related toxicity (CTCAE v5.0), n (%)	42 (84)	5 (10)	21 (81)	3 (12)	19 (79)	2 (8)
Fatigue	23 (46)	–	14 (54)	–	9 (38)	–
Infusion reaction	9 (18)	–	4 (16)	–	5 (21)	–
Dry mouth	3 (6)	–	1 (4)	–	2 (8)	–
Hot flushes	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Dysgeusia	1 (2)	–	1 (4)	–	–	–
Dry skin	3 (6)	–	2 (8)	–	1 (4)	–
Pruritus	15 (30)	1 (2)	6 (23)	1 (4)	9 (38)	–
Toxicoderma	7 (14)	–	4 (16)	–	3 (12)	–
Bullous pemphigoid	2 (4)	1 (2)	1 (4)	–	1 (4)	1 (4)
Exacerbation of prurigo nodularis	1 (2)	1 (2)	1 (4)	1 (4)	–	–
Exacerbation of psoriasiform dermatitis	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Abdominal pain	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Diarrhea	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Colitis	5 (10)	–	1 (4)	–	4 (17)	–
Gastritis	3 (6)	–	2 (8)	–	1 (4)	–
(Oral) mucositis	1 (2)	–	1 (4)	–	–	–
Hepatitis	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Asymptomatic increased pancreatic enzymes	7 (14)	2 (4)	2 (8)	1 (4)	5 (21)	1 (4)
Asymptomatic increased liver enzymes	4 (8)	–	2 (8)	–	2 (8)	–
Sarcoid-like reaction	9 (18)	–	2 (8)	–	7 (29)	–
Pneumonitis	3 (6)	1 (2)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	–
Dyspnea	1 (2)	–	1 (4)	–	–	–
Eosinophilia	2 (4)	–	2 (8)	–	–	–
Hyperphosphatemia	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Hypoalbuminemia	1 (2)	–	1 (4)	–	–	–
Hypocalcemia	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Hypothyroidism due to thyroiditis	2 (4)	–	1 (4)	–	1 (4)	–
Watery eyes	2 (4)	–	2 (8)	–	–	–
Blurred vision	4 (8)	–	4 (16)	–	–	–
Headache	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–
Restlessness	2 (4)	–	1 (4)	–	1 (4)	–
Myalgia	2 (4)	1 (4)	1 (4)	–	1 (4)	1 (4)
Peripheral neuropathy	4 (8)	–	2 (8)	–	2 (8)	–
Arthralgia	5 (10)	–	4 (16)	–	1 (4)	–
Arthritis	1 (2)	–	–	–	1 (4)	–

irAEs are at least possibly related to neoadjuvant treatment according to CTCAE v5.0, per neoadjuvant treatment and for the whole trial population. One patient can have more than one irAE. No grade 4-5 irAEs were observed. In patient MAT no. 27, surgery was postponed for 2 months due to cardiac co-morbidities deemed not related to the study treatment.

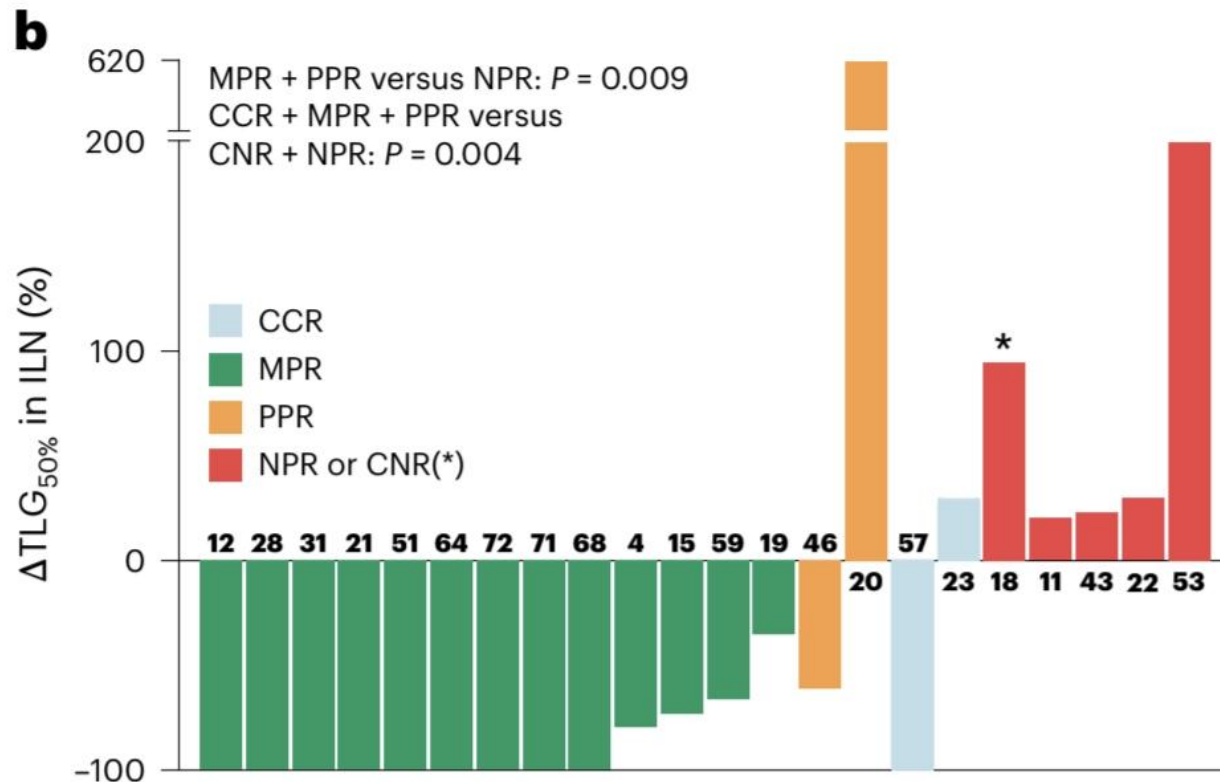
Respuesta a la IT por FDG- PET/TC en el tumor primario

Una disminución del TLG_{50%} en el tumor primario identificó la respuesta con una sensibilidad del 94%, una especificidad del 86% y una exactitud del 92%

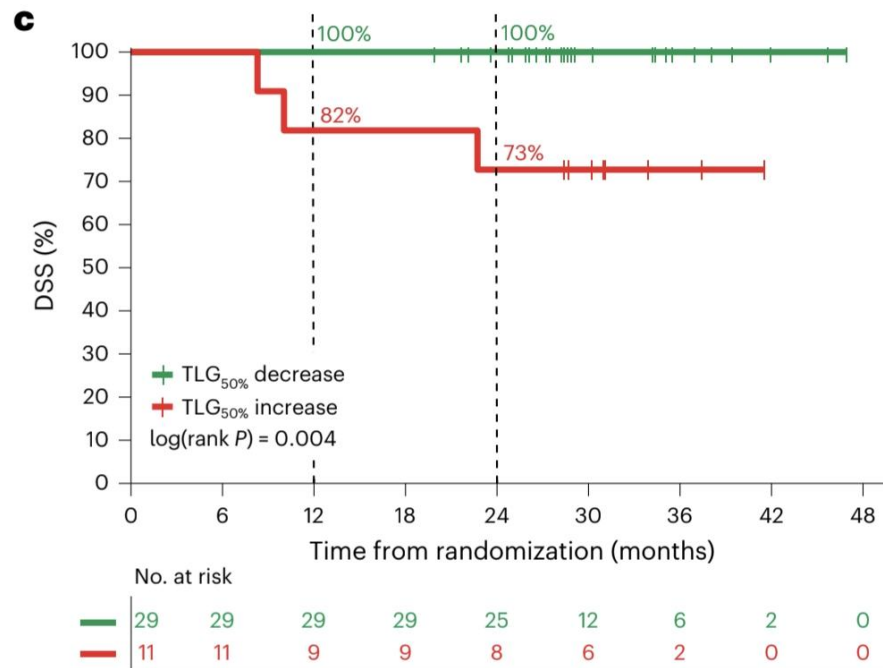


Respuesta a la IT por FDG- PET/TC en GL +

Una disminución del TLG_{50%} en el ILN identificó la respuesta con una sensibilidad del 88%, una especificidad del 100% y una exactitud del 91%



La disminución del TLG50% durante el tratamiento se asoció con una sobrevida específica de la enfermedad a los 2 años del 100%



Conclusiones de los autores:

El tratamiento neoadyuvante con nivolumab o nivolumab-ipilimumab dio lugar a elevadas tasas de respuesta patológica, de 55% y 80%, respectivamente, en pacientes con carcinoma escamoso candidatos a cirugía extensa con intención curativa, con o sin radioterapia adyuvante.

La respuesta patológica mayor (MPR) fue del 45% con nivolumab y 50% con nivolumab + ipilimumab.

La obtención de una PPR o MPR en los pacientes tratados con nivolumab o nivolumab ipilimumab en régimen neoadyuvante se asoció a una excelente sobrevida específica de la enfermedad a largo plazo del 100%.

9 pacientes lograron respuesta clínica completa y preservación duradera del órgano, por lo que decidieron no realizar la cirugía ni la radioterapia inicialmente planificadas. A los 2 años, la sobrevida específica por enfermedad fue del 100% en estos pacientes.

La toxicidad inmunomediada grado 3 fue relativamente baja y no produjo retrasos quirúrgicos.

La reducción precoz de la TLG en FDG-PET/TC después de la inmunoterapia permitió identificar con elevada precisión a los pacientes respondedores, lo que plantea la posibilidad de utilizar PET, como herramienta para seleccionar pacientes para una futura desescalada del tratamiento.

Propuesta de redacción:

El ensayo MATISSE evaluó inmunoterapia neoadyuvante de curso ultracorto en la misma población (Nature Medicine, 2025; 31: 4055-4064). Se trata de un estudio fase II, multicéntrico, aleatorizado 1:1 pero explícitamente no comparativo, en el que se incluyeron 50 pacientes con carcinoma escamocelular cutáneo estadio I a IVa, primario o recurrente, resecable y con indicación de cirugía extensa o desfigurante. La mediana de edad fue de 76 años, el 90% tenía el tumor en cabeza y cuello y el 94% presentaba estadio clínico III a IVa. Los pacientes recibieron nivolumab 3 mg/kg en las semanas 0 y 2, con o sin ipilimumab 1 mg/kg en la semana 0, seguidos de cirugía con o sin radioterapia adyuvante en la semana 4. El objetivo primario fue la tasa de respuesta patológica en la pieza quirúrgica. En los 40 pacientes operados, la mayor respuesta patológica se alcanzó en 9 de 20 (45%) con nivolumab y en 10 de 20 (50%) con la combinación; la respuesta patológica parcial, en 2 de 20 (10%) y 6 de 20 (30%), respectivamente, con lo que la tasa de respuesta patológica total fue de 55% y 80%. Se obtuvieron márgenes microscópicamente negativos en el 85% de los pacientes y se omitió la radioterapia adyuvante en cinco pacientes con respuesta patológica completa. La respuesta patológica mayor o parcial se acompañó de una sobrevida específica de enfermedad del 100% a dos años, con un seguimiento mediano de 31 meses. La toxicidad inmunorrelacionada grado 3 fue del 12% con nivolumab y del 8% con la combinación, sin retrasos quirúrgicos, complicaciones quirúrgicas inesperadas, muertes relacionadas al tratamiento ni tumores que progresaran a enfermedad irreseccable en la semana 4. Diez pacientes optaron por no realizar la cirugía, de los cuales, nueve alcanzaron remisión clínica completa y permanecían libres de enfermedad con un seguimiento mediano de 34 meses. Ocho de esos nueve, ya presentaban respuesta clínica parcial en la semana 4.

Creemos que tanto la combinación como la monodroga, dos ciclos preoperatorios, son opción a considerar en pacientes con carcinoma escamocelular locorregionalmente avanzados, donde la cirugía generaría comorbilidad significativa.

¡Gracias!

