

revisión en

CÁNCER

**Preservación de órgano en
tumores de cabeza y cuello**

**Preservación de órgano en
tumores de cabeza y cuello**

10.20960/revcancer.00075

05/16/2024

Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello

María Aguado Sorolla, Óscar Gallego Rubio, Antonio López-Pousa
Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
(Barcelona)

Correspondencia: Antonio López-Pousa. Servicio de Oncología Médica.
Calle Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona
e-mail: onco.csf@gmail.com

DOI: 10.20960/revcancer.00075

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: se ha utilizado IA (ChatGPT) para ayudar en la traducción de alguna parte del texto.

RESUMEN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) representa un 5 % de todos los tumores y hasta en el 70 % de los casos se diagnostica en estadios localmente avanzados. La aproximación terapéutica actual apoya el uso de estrategias de preservación funcional de órgano. La quimioterapia concomitante con radioterapia (QTRTc) con esquema de cisplatino (CDDP) trisemanal a dosis altas es la más ampliamente usada. Se pueden valorar otras estrategias con distintas posologías de CDDP, esquemas con carboplatino (CBDCA) o cetuximab en función de las comorbilidades del paciente. Los esquemas con quimioterapia de inducción tienen un papel controvertido en la actualidad. Se han intentado estrategias de desescalada en tumores con virus del papiloma humano (VPH)

positivo, por el momento sin éxito. Actualmente se encuentran en estudio nuevas moléculas que puedan sumar beneficio a la QTRTc.

Palabras clave: Quimioterapia. Radioterapia. Inducción. Localmente avanzado. Cisplatino. Virus del papiloma humano.

ABSTRACT

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) accounts for 5 % of all tumors worldwide and the vast majority are diagnosed as locally advanced stages. The current therapeutic approach supports organ preservation strategies.

Concomitant chemotherapy with high-dose cisplatin (CDDP) plus radiation therapy (QTRTc) is the most widely used. Other strategies can be evaluated: changing CDDP dosage, carboplatin (CBDCA) schemas or cetuximab. Patient comorbidities should be considered. Induction chemotherapy poses as a controversy nowadays. De-escalation strategies have been studied for human papillomavirus (HPV) positive tumors, without impactful results. Novel molecules that could potentially amplify QTRTc responses are currently under study.

Keywords: Chemotherapy. Radiotherapy. Induction. Locally advanced. Cisplatin. Human Papillomavirus.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se diagnostica hasta en el 60-70 % de los casos como enfermedad locorregional avanzada (LA); que corresponde a estadio III y IV en tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores nasofaríngeos se estudian como patología distinta (1-3).

La introducción de obligatoriedad de estudio del virus del papiloma humano (VPH) ha modificado la estadificación de estos pacientes, con especial relevancia en la localización orofaringe. El VPH debe determinarse de manera dual: inmunohistoquímica con hallazgo de

proteína p16 y molecularmente a través del ADN VPH para filiar el genotipo.

La última edición del sistema de estadificación TNM (8.ª edición, 2017) reclasifica los tumores de orofaringe en función del estado de VPH. En los tumores VPH+ tan solo si cT4 o cN3 escalaremos hasta estadio III y se reserva el estadio IV únicamente para pacientes con diseminación a distancia. El resto de las localizaciones mantienen la estadificación anterior. En la cavidad oral, cT3 o cN1 se califican como estadio III y cT4 y cN2 como estadio IV. En orofaringe e hipofaringe VPH-; cN1 o cT3 computa como estadio III y a partir de cN2 o cT4, estadio IV. La laringe sigue la misma estadificación que estos últimos. A excepción de los VPH+, hablamos de estadio IV-C únicamente en presencia de lesiones a distancia.

En la actualidad, y pese a estas modificaciones, todos los tumores se agrupan dentro de las mismas estrategias terapéuticas y no existen tratamientos diferenciales entre tumores VPH+ y VPH- (1,3).

Clásicamente, la cirugía de entrada con posterior radioterapia era el tratamiento de elección de estos pacientes y ocasionaba en numerosas ocasiones pérdida de funcionalidad, alteraciones estéticas e impacto negativo en la calidad de vida. Actualmente, se prefiere optar por estrategias de preservación de órgano.

La preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello supone un esfuerzo multidisciplinar con empleo de radioterapia, quimioterapia y cirugías conservadoras que pretende conservar funcionalidad y calidad de vida sin compromiso en la supervivencia (4,5). Desde los años noventa se han investigado distintas opciones, con especial dedicación a la conservación de la función laríngea. Deben plantearse alternativas válidas a la laringectomía total (LT) en centros de experiencia, con valoración previa en el comité de tumores en pacientes seleccionados con cáncer de laringe e hipofaringe en estadios LA. Debemos tener en cuenta que la pérdida de funcionalidad debido a toxicidades del tratamiento puede existir en las estrategias de preservación y que puede conllevar complicaciones

graves como las neumonías broncoaspirativas de repetición. Por lo expuesto anteriormente, la supervivencia libre de disfunción (SLD), definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento conservador hasta el evento -LT o parcial, necesidad de traqueostomía o nutrición enteral, recaída local o a distancia o muerte-, supone el objetivo más importante (6). Deben tomarse en cuenta en la valoración inicial los factores dependientes del tumor (resecabilidad, localización, extensión locorregional), los factores dependientes del paciente (edad, comorbilidades, situación funcional basal) y las preferencias de este.

Actualmente existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con radioterapia (RT) o con quimioterapia (QT) combinada con RT como tratamiento radical, con unos resultados equivalentes a la cirugía y mejor funcionalidad. A lo largo de esta revisión se describirán las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad y se hará un breve repaso de los estudios con los resultados más importantes que apoyan el uso de estrategias de preservación laríngea (1,3).

OPCIONES TERAPÉUTICAS

Se dispone de varios enfoques terapéuticos multimodales no quirúrgicos distintos para los CECC-LA con intención de preservación de funcionalidad:

- Quimiorradioterapia concomitante.
- Quimioterapia de inducción previa a radioterapia radical.
- Quimioterapia adyuvante.
- Tratamiento secuencial: quimioterapia seguida de quimiorradioterapia concomitante.

El tratamiento combinado (QTRT) ha demostrado la superioridad en supervivencia global (SG) y en preservación de órgano frente a tratamientos radicales locales exclusivos (tanto RT como cirugía). Multitud de ensayos clínicos de fase III que apoyan estos datos (7-12)

se recogen en el metanálisis MACH-NC (13-15), con última revisión publicada en 2021.

En el MACH-NC (con primera publicación en 2000 y dónde se demostró que añadir QT al tratamiento local aumentaba la SG un 4 % a los 5 años -de 32 % a 36 %- con mayor beneficio en concomitancia) se recogieron datos de 107 ensayos aleatorizados que prácticamente incluían a 20 000 pacientes en todo el mundo y con un 90 % de enfermedad LA o metastásica. En estos ensayos se incluyeron tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe (exclusión de tumores de nasofaringe). En ellos, los pacientes eran asignados de manera aleatoria a recibir tratamiento local exclusivo frente a tratamiento combinado con quimioterapia; ya fuera con intención concomitante, de inducción o adyuvancia. Es importante remarcar que estos estudios fueron diseñados con anterioridad a la clasificación actual estratificada por VPH.

A continuación, se analizan los resultados de los distintos enfoques terapéuticos propuestos.

Quimiorradioterapia concomitante (QTRTc)

Con una mediana de seguimiento de 9,2 años y analizados 71 ensayos, se objetiva un aumento significativo de la SG en la rama de QTRTc (HR: 0,83; IC 95 %: 0,79-0,86) con un beneficio del 6,5 % a los 5 años y del 3,6 % a los 10 años. El beneficio viene derivado de la reducción de recaídas locorregionales, pese a no tener impacto en recidivas a distancia. Este beneficio disminuye a medida que nos encontramos en edades más avanzadas, con ausencia de beneficio en mayores de 70 años (HR: 0,97; IC 95 %: 0,81-1,16), probablemente por el impacto de la toxicidad asociada.

Pese a analizarse diferentes esquemas de radioterapia con distintos fraccionamientos, no se objetivan diferencias en las tasas de SG. Este

dato lleva a sugerir la propuesta de esquemas hipofraccionados en aquellos pacientes más frágiles sin comprometer los resultados (14).

La decisión sobre qué esquema de tratamiento utilizar se ha analizado en diversos estudios. De los distintos esquemas de quimioterapia explorados, el esquema con mayor beneficio es cisplatino (CDDP) 100 mg/m² trisemanal hasta completar 9 semanas de concomitancia con supervivencias del 50 % a 3 años. Hasta el 50 % de los pacientes suspenden el tratamiento de forma prematura por la alta tasa de toxicidad tanto aguda como tardía (16,17). El esquema con CDDP 40 mg/m² semanal parece tener tasas similares de control locorregional y mejor tolerancia según los datos del estudio de no inferioridad conCERT (18), por lo que podría estar recomendado en pacientes más frágiles.

Pese a que la mayoría de los estudios no aclaran si el beneficio en supervivencia viene derivado de completar los 3 ciclos de QT o se da en todos los pacientes incluidos independientemente de la dosis, existen estudios que demuestran beneficio con 2 ciclos de cisplatino asociado a un tratamiento con RT acelerada (19,20).

El uso de carboplatino (CBDCA) semanal podría ser una opción en pacientes con estado general conservado, pero no elegibles para cisplatino. Existen estudios (21) que demuestran eficacia comparable en cáncer nasofaríngeo, pero los datos no resultan extrapolables a nuestro escenario. También se ha estudiado la combinación de CBDCA-5-fluorouracilo (5-FU) en el ensayo GORTEC 2007-01 (22) en comparación con esquemas con cetuximab en concomitancia con RT. Con una mediana de seguimiento de casi 5 años, se demuestra mayor supervivencia y control local a expensas de mayores toxicidades. En la actualidad, el esquema de combinación es muy poco utilizado.

Biorradioterapia (BRT)

Para aquellos pacientes que no cumplen criterios de elegibilidad para platino (insuficiencia cardíaca, ototoxicidad de grado 2 o mayor e insuficiencia renal con filtrado < 60), se puede plantear el uso del

anticuerpo monoclonal contra EGFR cetuximab. EGFR está altamente expresado en CECC y se asocia con peor pronóstico (1,3). Existen datos que apoyan el uso de anti-EGFR en este escenario.

Pese a que el papel de cetuximab como potenciador de respuesta a RT sola está bien definido y ha demostrado aumento de SG; no se han realizado estudios aleatorizados dirigidos a pacientes *unfit* para cisplatino ni se ha comparado de forma directa con esquemas de carboplatino. En el estudio multinacional de Bonner y cols. (23,24) publicado inicialmente en 2006 y con seguimiento posterior a 5 años, se incluyen 424 pacientes (pacientes con cavidad oral excluidos) aleatorizados a RT sola o a BRT con cetuximab 400 mg/m² inducción 1 semana previo a RT y posterior dosis de 250 mg/m² semanal. Se demuestra supervivencia a 3 años del 55 % (HR: 0,73) y unas tasas de control regional del 50 %. En estudios *post-hoc* se observa restricción de beneficio en pacientes menores de 65 años y ECOG PS ≤ 1 (en pacientes mayores se observa tendencia a beneficio de RT sola, pero no significativo). Además, se observa beneficio en pacientes VPH+ y VPH-. La dermatitis de G3-G4 fue la toxicidad más destacada.

Quimioterapia de inducción (QTI) previa a radioterapia radical

Se analizan 45 ensayos con una mediana de seguimiento de 5,7 años. No se demuestra beneficio en SG de la QTI en comparación con cirugía o radioterapia sola, independientemente del esquema de QT usado (HR: 0,96, IC 95 %: 0,90-1,01).

Históricamente, se han realizado estudios que analizan esta estrategia o bien con dobletes (PF: CDDP-5-FU) o tripletes con platino (TPF: CDDP-5-FU-docetaxel). En 1991 se realiza el Estudio de Veteranos (VALGS) (25), que es el primer estudio prospectivo en analizar la QTI en doblete en tumores LA de laringe. Se demostró reducción de recidivas a distancia y un menor porcentaje de laringectomías de rescate, con una preservación funcional del 64 %. Posteriormente, también en régimen de doblete se realiza el estudio

EORTC 24891 publicado en 1996 (26), esta vez con inclusión de pacientes con tumores de hipofaringe. En este estudio de fase III de no inferioridad, los resultados de supervivencia fueron similares a los de tratamiento local directo, pero se vuelve a objetivar reducción de las recidivas metastásicas. El 35 % consiguió preservación laríngea funcional a los 5 años.

Se han realizado diversos estudios de fase III que analizan los tripletes (27-32). En el GORTEC 2000-2001 del grupo francés se comparó el tratamiento con TPF frente a PF seguido de RT o QRT en pacientes con CECC-LA de laringe o hipofaringe resecables. En ASCO 2015 (33) se mostraron los resultados actualizados con una tasa de preservación laríngea a 10 años del 70,3 % con triplete y del 46,5 % con doblete. Los resultados de supervivencia no consiguieron diferencias significativas. Contamos con otros dos estudios prospectivos publicados en 2007: EORTC 24971-TAX 323 (34) y el TAX 324 (35) que comparan TPF con PF seguido de tratamiento complementario con RT o QRT CBDCA semanal. Estos estudios vuelven a incidir en la superioridad de los tripletes, con tolerancias adecuadas.

En el metaanálisis MACH-NC se analizan también 8 estudios que incluyen un total > 1000 pacientes y que comparan de manera directa las dos estrategias descritas anteriormente. A los 9 años de seguimiento, se objetiva un aumento de la SG con la estrategia concomitante respecto a la inducción, con un beneficio absoluto a los 5 años de 6,2 % (HR: 0,84, IC 95 %: 0,74-0,95) y una disminución de la recaída local a los 5 años con un beneficio similar. Existen datos contradictorios en el estudio aleatorizado RTOG 91-11 de 2013 (28), que analiza resultados a largo plazo en pacientes con cáncer laríngeo y objetivó peor SG en pacientes con QTRTc frente a QTIT, probablemente derivado del aumento de muertes no relacionadas con cáncer en el primer grupo, atribuibles a toxicidades tardías a QTRTc.

Quimioterapia adyuvante

No se objetiva beneficio tras tratamiento con cirugía o radioterapia con una mediana seguimiento de 5 años y 14 estudios analizados (HR: 1,02, ICE 95 %: 0,92-1,13) en CECC-LA. Si llegara a realizarse, se recomienda el esquema CDDP 100 mg/m² trisemanal o CDDP 40 mg/m² con estudios que demuestran la no inferioridad del esquema semanal respecto al trisemanal: JCOG1008 (36) y conCERT (18).

Tratamiento secuencial (QTI → QTRTc)

Tras los resultados descritos previamente, se hipotetiza el potencial beneficio de un tratamiento secuencial con inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante. Se han realizado múltiples estudios que analizan el potencial beneficio de la combinación respecto a QTRTc sola. Los resultados de estos son contradictorios.

En el ensayo del Grupo Cooperativo Español de Cáncer de Cabeza y Cuello, con resultados definitivos publicados en 2021, se aleatorizaba a QTRTc sola o a QTIT con triplete seguido del mismo esquema de QTRTc. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en los *endpoints* de supervivencia y en el grupo de inducción hubo un mayor porcentaje de pacientes que no logró completar tratamiento por toxicidad (hasta 50 % de los pacientes). En aquellos pacientes que sí lograron finalizar el tratamiento completo, se objetiva un aumento significativo de SLP en inducción con TPF. Un estudio italiano de fase III (31) demuestra aumento de SG y PFS a los 3 años, así como también disminución de las laringectomías posteriores, sin diferencias en las tasas de recidiva a distancia. Cabe destacar que los esquemas de QTRTc usados en este ensayo eran PF o cetuximab de manera aleatoria, y el mayor beneficio se objetivaba en el grupo de cetuximab, lo que se traduce en inferioridad de los resultados de la terapia biológica frente a la quimioterapia, pero no necesariamente una superioridad de la inducción.

En el ensayo DeCIDE (30), con un seguimiento de hasta 3 años no hubo diferencias significativas en SG o SLP. Se incluyeron pacientes

muy localmente avanzados (hasta N3) con el objetivo de demostrar reducción de lesiones a distancia en el grupo inducción. Pese a existir disminución de la progresión metastásica, no se logró una reducción de la mortalidad global.

La función de la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante supone todavía un tema controvertido por los resultados dispares. Los ensayos en los que se analizan estas estrategias tienen diseños, elección de tratamiento e inclusión de poblaciones distintos que hacen difícil la comparación entre ellos. La diferencia entre tumores VPH+ y VPH- no está bien definida, pues muchos de los estudios se realizaron con anterioridad a la obligatoriedad en la determinación de este y a la nueva estadificación. Actualmente la elección del tratamiento más adecuado debe ser individualizado. En general, se asume que la mejor aproximación terapéutica es la QTRTc, excepto en pacientes muy *fit* con muy alto riesgo de recidiva local o a distancia.

PAPEL DE LA CIRUGÍA

En diversos trabajos se ha estudiado el papel de la disección cervical, con especial interés en sus resultados tras QTRTc (37-40) y con disparidad de resultados. En la actualidad, se reserva para pacientes con enfermedad residual radiológica confirmada. La cirugía del tumor primario se debería considerar en pacientes con respuestas pobres tras QTI o con enfermedad residual tras QTRT.

RADIOTERAPIA

Resulta esencial la planificación multidisciplinar antes del inicio del tratamiento. Es importante tener en cuenta las comorbilidades del paciente, con especial atención al perfil nutricional, signos de disfagia y potenciales problemas dentarios.

En el metaanálisis MARCH (41) se incluyeron 33 estudios con casi 11 500 pacientes y se comparaban distintos tipos de esquemas de RT. La estrategia hiperfraccionada resultó en mejor control local y SG. Los

regímenes de RT acelerada no tuvieron beneficios significativos. Dos estudios aleatorizados (42-43) no objetivan beneficio en el fraccionamiento de RT en combinación con QT. Actualmente la RT normofraccionada sigue siendo la de primera elección.

PAPEL DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) Y POSIBLE DESESCALADA DE TRATAMIENTO

Los tumores asociados al VPH albergan mejor pronóstico que aquellos asociados a exposición al tabaco y alcohol. Por este motivo se han planteado estrategias de desescalada de tratamiento en estos pacientes, con resultados pobres hasta el momento. Actualmente, la recomendación tanto en pacientes VPH+ como en VPH- es el uso de CDDP en combinación con RT, si el perfil del paciente lo permite (1,3). El uso de esquemas QTRT con CBDCA también puede ser recomendable. El cetuximab constituye el régimen radiosensibilizador con menor preferencia, pero su comparación con esquemas de carboplatino no se ha realizado en población VPH+. Sí existe evidencia comparativa entre CDDP y cetuximab en esta población (al contrario que en población VPH- exclusiva, donde no se ha analizado). El ensayo De-ESCALaTE HPV (44) incluyó 334 pacientes con CEEC-LA de bajo riesgo (VPH+, no fumadores) y se comparó BRT con cetuximab frente a QTRT estándar con CDDP (dosis de 100 mg/m² trisemanal). Con una mediana de seguimiento de 4,5 años, se objetivó un descenso de SG (78 % frente al 85 % a los 5 años; HR: 1,45, IC 95 %: 1,03-2,04). Además, se confirma también una SLP inferior y un mayor fracaso locorregional (17 % a los 5 años con cetuximab; HR: 2,05, IC 95 %: 1,35-3,10) con resultados de seguridad similar en los dos grupos.

En el ensayo de fase III ARTSCAN III (45) se planteó un diseño similar al estudio previamente descrito, pero en el brazo CDDP se usaban dosis de 40 mg/m² semanales. El 90 % de los pacientes incluidos tenían cáncer de orofaringe VPH+. El ensayo fue terminado de manera temprana con mayores tasas de recaída local (hasta 23 % en

el grupo de cetuximab; HR: 2,49; IC 95 %: 1,33-4,66) y una tendencia al empeoramiento de los datos de SG. La tasa de recaídas a distancia era similar en los dos grupos.

CONCLUSIONES Y NUEVOS HORIZONTES

Las principales guías clínicas actuales y la evidencia científica abogan por estrategias de preservación de órgano en CECC-LA (estadio III/IV). Los tumores de nasofaringe no están incluidos en los estudios revisados y por lo tanto conforman guías clínicas específicas no revisadas en este capítulo. A falta de nuevos estudios que demuestren lo contrario, la aproximación terapéutica actual es la misma independientemente del estado de VPH.

Las estrategias actuales incluyen QTRTc, QTI previa a RT radical y QTI previa a QTRTc. Tras la revisión de los datos descritos parece que la aproximación más correcta actualmente es la QTRTc con regímenes de CDDP (preferencia por esquema trisemanal con CDDP 100 mg/m², pese a que el esquema semanal de 40 mg/m² aporta datos de supervivencia similares a expensas de menor toxicidad). La QTI no parece tener beneficio claro respecto a QTRTc y debería reservarse para casos muy concretos; con especial atención a la secuencialidad QTI → QTRTc en aquellos pacientes con tumores de muy alto riesgo y sospecha de posible recaída a distancia rápida (por ejemplo, cN2c-N3 o cT4). El esquema con tripletes de platino TPF es el más usado en la inducción.

El uso de BRT con cetuximab tiene beneficio respecto a RT sola, pero los resultados son más pobres comparado con esquemas de CDDP. El beneficio de cetuximab es destacable en aquellos pacientes no elegibles para platino, pese a que el beneficio en pacientes mayores de 70 años o con ECOG mayor a 1 no está demostrado. En estos pacientes deberíamos considerar tratamiento local exclusivo, ya que las potenciales toxicidades del tratamiento combinado pueden impactar en los resultados de supervivencia.

La RT normofraccionada debería ser la de elección, aunque actualmente hay estudios que apoyan el uso de RT hiperfraccionada. La cirugía ganglionar cervical tras el tratamiento con QTRTc no está indicada a excepción de enfermedad residual confirmada. Podemos optar por rescate de tumor primario si la respuesta a la QTI ha sido muy pobre.

La personalización del tratamiento en función de su localización, situación basal y comorbilidades resulta esencial. Es importante la presentación de los casos en un comité multidisciplinar donde estén representadas todas las especialidades que participan en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello. Solamente con un esfuerzo conjunto podremos asegurar el enfoque más adecuado para cada uno de nuestros pacientes.

En la actualidad existen varias vías de investigación para conseguir aportar mayor beneficio a un tratamiento que se ha mantenido inamovible durante prácticamente los últimos 20 años. La introducción de inmunoterapia en concomitancia con QTRT por el momento ha resultado fallida y ha tenido resultados negativos tanto con avelumab (46) como con pembrolizumab (47). Combinaciones de QTRT con cetuximab tampoco han demostrado por el momento beneficio (48,49).

El xevinapant o Debio 1143 es un tratamiento oral que actúa como antagonista de las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP) con datos prometedores en un estudio de fase II recientemente publicado en 2023 (50). Añadir xevinapant al tratamiento estándar de QTRTc con CDDP a altas dosis aumentó la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global, con beneficio mantenido a los 3 años (control locorregional del 78 % y reducción del riesgo de progresión del 67 %). Además, se observó reducción del riesgo de mortalidad a los 5 años a la mitad, con beneficio mantenido en todos los subgrupos de pacientes. El perfil de seguridad es similar a QTRTc exclusiva, pero con casi el 90 % de efectos adversos de G3 y hasta un 50 % de

mucositis y disfagia de G3. Actualmente se encuentra en marcha el estudio de fase III que aportará datos maduros.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 3.2024). Available from: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
2. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):913-921. DOI: 10.1007/s12094-020-02533-1
3. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 5):184-6. DOI: 10.1093/annonc/mdq185
4. Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3269-76. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2929
5. Mesía R, Pastor M, Cruz JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12:742-8.
6. Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ preservation for advanced larynx cancer: issues and outcomes. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3262-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.2978
7. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Wolf GT, Fisher SG, Hong WK, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685. DOI: 10.1056/NEJM199106133242402
8. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:1592. DOI: 10.1200/JCO.1994.12.8.1592

9. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;91:2081-6. DOI: 10.1093/jnci/91.24.2081
10. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2009;349:2091-8. DOI: 10.1056/NEJMoa031317
11. Wong SJ, Harari PM, Garden AS. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. *Cancer* 2011;117(8):1769-86. DOI: 10.1002/cncr.25721
12. Al-Sarraf. The role of concurrent chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancers: a review. *Gulf J Oncolog* 2007Jul;(2):8-16.
13. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949.
14. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
15. Lacas B, Carmel A, Landais C, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
16. Laszlo A, Rosset A, Hermann F, et al. T.i.d. radiotherapy with or without alternating chemotherapy in patients with a locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An

- analysis of late toxicity. *Cancer Radiother* 2001;52:130-7. DOI: 10.1016/s1278-3218(01)00085-3
17. Chen LY, Huang CC, Tsou Ya, et al. Prognostic factor of severe complications in patients with hypopharyngeal cancer with primary concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2015;35(3):1735-41.
 18. Sharma A, Kumar M, Bhasker S, et al. An open-label, noninferiority phase III RCT of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (ConCERT trial). *J Clin Oncol* 2022;40:16S.
 19. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858-66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925
 20. Bourhis J, Sire C, Graff P. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145-53. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1
 21. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43:1399. DOI: 10.1016/j.ejca.2007.03.022
 22. Tao Y, Auperin A, Sire C, et al. Improved Outcome by Adding Concurrent Chemotherapy to Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-01 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018;JCO2017762518. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.2518

23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
24. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0
25. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group; Gregory T Wolf, Susan Gross Fisher, Waun Ki Hong, et al. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90. DOI: 10.1056/NEJM199106133242402
26. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9. DOI: 10.1093/jnci/88.13.890
27. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martínez Trufero, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-45. DOI: 10.1200/JCO.2004.00.1990
28. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-52. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.6097
29. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck

- cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1
30. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.6309
 31. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017;28:2206-12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299
 32. Geoffrois L, Martin L, De Raucourt D, et al. Induction Chemotherapy Followed by Cetuximab Radiotherapy Is Not Superior to Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Carcinomas: Results of the GORTEC 2007-02 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:3077-88. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.2591
 33. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of GORTEC 2000-01: A multicentric randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without docetaxel, for larynx preservation. *J Clin Oncol* 2015;33;15(Supl):6002. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15_suppl.60
 34. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;25;357:1695-704.
 35. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15. DOI: 10.1056/NEJMoa071028
 36. Kiyota N, Tahara M, Mizusawa J, et al. Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2022;40(18):1980-90. DOI: 10.1200/JCO.21.01293
 37. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for

- advanced head-and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1418-23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.004
38. Hitchcock YJ, Bentz BG, Sharma PK, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy or chemoradiation for base of tongue cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:422-7. DOI: 10.1016/j.otohns.2007.03.008
39. Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC, et al. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck* 2006;28(12):1099-105. DOI: 10.1002/hed.20479
40. Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, et al. Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132(5):526-31. DOI: 10.1001/archotol.132.5.526
41. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1221-37. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30458-8
42. Bourhis J, Sire C, Graff P, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145-53. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70346-1
43. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858-66. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925
44. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, et al. Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label

- randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2019;393:51-60. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32752-1
45. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39(1):38-47. DOI: 10.1200/JCO.20.02072
46. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3
47. Machiels J, Tao Y, Burtness B, et al. Primary results of the phase III KEYNOTE 412 study: Pembrolizumab (pembro) with chemoradiation therapy (CRT) vs placebo plus CRT for locally advanced (LA) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2022;33(Suppl 7):S808-S869.
48. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, et al. Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014;32:2940-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5633
49. Caudell JJ, Torres-Saavedra PA, Rosenthal DI, et al. Long-Term Update of NRG/RTOG 0522: A randomized phase 3 trial of concurrent radiation and cisplatin with or without cetuximab in locoregionally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;116(3):533-43. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.12.015
50. Xu-Shan S, Thao Y, LeTourneau C, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomized, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1173-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30327-2