

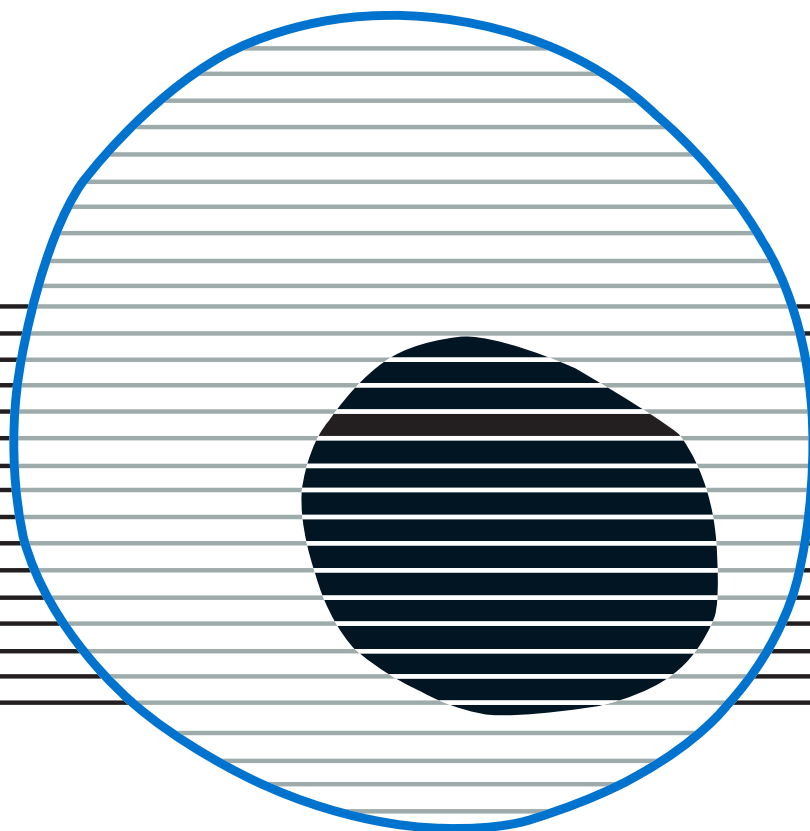
revisiones en

CÁNCER

MARZO • ABRIL 2024

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (II)

VOLUMEN 38. NÚMERO 2. PÁGS. 39-80



revisiones en CÁNCER

Director:

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

Redactor Jefe:

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

Consejo Editorial:

Dr. D. Emilio Alba (Madrid)	Dr. D. Enrique Grande (Madrid)
Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)	Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)
Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)	Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)
Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)	Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela)
Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia)	Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)
Dr. D. Carlos Camps (Valencia)	Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)
Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)	Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)
Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)	Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)
Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)	Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)
Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)
Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)	Dr. D. Javier Puente (Madrid)
Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)	Dr. D. Fernando Rivera (Santander)
Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)	Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)
Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)	Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)
Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)	Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)

© Copyright 2024. ARÁN EDICIONES, S. L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Publicación bimensual con 6 números al año

Esta revista se publica bajo licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).



La reutilización de los trabajos puede hacerse siempre y cuando el trabajo no se altere en su integridad y sus autores sean adecuadamente referenciados o citados en sucesivos usos, y sin derecho a la producción de obras derivadas.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

Esta publicación se encuentra indexada en: Scopus, EMBASE (Excerpta Médica), Latindex

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 64,00 € - Médicos Especialistas 95,00 € - Organismos y Empresas 152,00 €
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

C/ Orense, 11, 4.ª - 28020 Madrid - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87
Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com
Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35
<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Marzo • Abril 2024

Sumario

Vol. 38

N.º 2

Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello <i>J. Gómez-Millán Barrachina, M. D. Toledo Serrano, N. Martín Romero, M. J. García-Anaya, J. A. Medina</i>	39
Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello <i>M. Aguado Sorolla, Ó. Gallego Rubio, A. López-Pousa</i>	47
Carcinoma escamoso localmente avanzado e irreseccable <i>J. J. Lambea Sorrosal, M. Zapata García, A. Moratiel Pellitero, K. A. Osorio Macassi, I. Pajares Bernad, I. Ruiz Moreno, S. Esteras Per</i>	54
Carcinoma escamoso de cabeza y cuello en pacientes no candidatos a platino <i>Z. Vidales Sepúlveda, M. Oliva</i>	60
Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica <i>M. Plana Serrahima, R. Mesía</i>	70

revisiones en

CÁNCER

March • April 2024

Summary

Vol. 38

No. 2

Role of radiotherapy in early head and neck cancer <i>J. Gómez-Millán Barrachina, M. D. Toledo Serrano, N. Martín Romero, M. J. García-Anaya, J. A. Medina</i>	39
Organ preservation in head and neck tumors <i>M. Aguado Sorolla, Ó. Gallego Rubio, A. López-Pousa</i>	47
Locally advanced and unresectable squamous cell carcinoma <i>J. J. Lambea Sorrosal, M. Zapata García, A. Moratiel Pellitero, K. A. Osorio Macassi, I. Pajares Bernad, I. Ruiz Moreno, S. Esteras Per</i>	54
Head and neck squamous cell carcinoma in patients not eligible for platinum <i>Z. Vidales Sepúlveda, M. Oliva</i>	60
Treatment of recurrent or metastatic disease <i>M. Plana Serrahima, R. Mesía</i>	70

Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello

Role of radiotherapy in early head and neck cancer

Jaime Gómez-Millán Barrachina, María Dolores Toledo Serrano, Nuria Martín Romero, María Jesús García-Anaya, José Antonio Medina

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga y Plataforma en Nanomedicina-IBIMA. Plataforma BIONAND. Málaga

Resumen

Palabras clave:

Cáncer de cabeza y cuello. Radioterapia. Radioterapia de intensidad modulada. Estadios iniciales. Tratamiento.

Los tumores precoces de cabeza y cuello tienen, en general, un buen pronóstico con un tratamiento adecuado. La radioterapia y la cirugía son los dos pilares básicos del tratamiento, con resultados similares en cuanto a control tumoral y supervivencia. Ante la ausencia de estudios aleatorizados, es necesario valorar distintos factores para hacer una correcta indicación terapéutica. Entre estos factores destaca la funcionalidad del órgano donde asienta el tumor tras el tratamiento, localización de la lesión, disponibilidad técnica y preferencias del paciente. En esta revisión se analizan las técnicas de tratamiento y resultados de los tumores más frecuentes del área de cabeza y cuello.

Abstract

Keywords:

Head and neck cancer. Radiotherapy. Intensity-modulated radiotherapy. Early stage. Treatment.

Radiotherapy and surgery are the two main treatments of early stages of head and neck cancer, with similar results in survival and tumour control. However, there are no randomized studies that compare these two treatments. It is necessary to evaluate different factors to choose between these two treatment options, such as the morbidity associated with each treatment, localization of the tumour, technical resources and patient preferences. In this review we analyze the treatment techniques and results of the most frequent tumours of the head and neck area.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Gómez-Millán Barrachina J, Toledo Serrano MD, Martín Romero N, García-Anaya MJ, Medina JA. Papel de la radioterapia en los estadios iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(2):39-46

DOI: 10.20960/revcancer.00070

Correspondencia:

Jaime Gómez-Millán Barrachina. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Campus de Teatinos, s/n. Puerto de la Torre. 29010 Málaga
e-mail: jaimegomezmillan@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los estadios iniciales en cáncer de cabeza y cuello comprenden los estadios I (T1N0M0) y II (T2N0M0), que representan el 30-40 % del total de los tumores de esta localización. En este grupo de pacientes la cirugía (CIR) y la radioterapia externa (RTE) obtienen tasas de control local y supervivencia similares, si bien no existen apenas estudios aleatorizados que investiguen esta cuestión. En la práctica clínica, la elección del tratamiento inicial debe realizarse considerando diversos factores como la localización de la lesión, la disponibilidad técnica, la experiencia del centro, el resultado funcional previsto y las preferencias del paciente (1). En general, se puede afirmar que la opción de tratamiento debe ser la que mejor resultado funcional y menor morbilidad ocasione. Asimismo, estos estadios deben tratarse con una sola arma terapéutica, ya que la combinación de tratamientos induce mayor morbilidad y peligra la funcionalidad del órgano.

El avance en la última década en el tratamiento de estos tumores se ha producido en la disminución de la toxicidad y la mejora de la calidad de vida del paciente. Así, la microcirugía láser transoral (TLM) y la cirugía robótica ofrecen altas tasas de curación con mínima morbilidad (2). Por otro lado, las técnicas de radioterapia conformada mediante la modulación de la intensidad de la dosis (IMRT) permiten obtener alta tasa de control, con una morbilidad significativamente menor que la obtenida con técnicas más tradicionales como la radioterapia conformada con planificación en 3D (3), por lo que la utilización de la IMRT es cada vez más generalizada (4).

TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

La técnica más utilizada de tratamiento radioterápico es la RTE. Con respecto a la delimitación de volúmenes, la nomenclatura más utilizada fue descrita en la ICRU 50/62 y destacan los siguientes volúmenes:

1. GTV (*Gross Tumor Volume*): incluye el tumor primario macroscópico (GTV) y las adenopatías macroscópicamente afectadas por el tumor (GTV).
2. CTV (*Clinical Target Volume*): incluye las localizaciones susceptibles de contener enfermedad microscópica no detectable mediante examen físico o pruebas de imagen.

Actualmente, la fusión de la imagen del TAC con otras técnicas como la RMN o la PET permite delimitar los volúmenes tumorales con mayor precisión, disminuyendo la variabilidad en dicha delimitación entre los distintos oncólogos (4).

En lo referente a planificación y tratamiento, el requerimiento mínimo es la utilización de planificación en 3D, si bien la utilización de la IMRT está cada vez más generalizada, así como la utilización de sistemas de placas portales integradas en los aceleradores que permiten verificar la posición del paciente en la mesa de tratamiento en cada fracción de este (radioterapia guiada por imágenes, IGRT).

TUMORES DE LARINGE

Generalidades

Dentro de la laringe, los tumores de glotis, supraglotis y subglotis representan un 30-35 %, 60-65 % y 2 %, respectivamente, del total de los tumores laríngeos (6). En los tumores precoces de laringe, tanto la cirugía conservadora como la RTE pueden alcanzar tasas elevadas de curación en estadios tempranos, ya que obtienen tasas de supervivencia global y específica similares. De este modo, la supervivencia causa específica a 5 años con ambos tratamientos es mayor del 90 % en estadios I y del 80 %, aproximadamente, en estadios II (7). Al abordar el tratamiento de los tumores de laringe, es importante considerar las distintas funciones que realiza la laringe, como el mantenimiento permeable de la vía aérea, la oclusión de la vía aérea durante la deglución y la fonación. La preservación de la función laríngea es un objetivo fundamental del tratamiento, y es uno de los factores decisivos a la hora de considerar el tratamiento más apropiado (8). Para ello es fundamental considerar el tamaño y extensión de la lesión, la localización del tumor, la función pulmonar del paciente, la función deglutoria y la morbilidad esperable con cada tipo de tratamiento. Por otro lado, otros factores de importancia son las preferencias del paciente, la experiencia del médico y los recursos disponibles en cada centro.

Tumores de glotis

En general, la RTE y la cirugía con láser por vía transoral deben considerarse como tratamientos de elección. Los mejores resultados obtenidos con la resección láser se obtienen en aquellos tumores que afectan a la parte membranosa del tercio medio de la cuerda vocal (9). Sin embargo, tumores más extensos o con afectación de estructuras como la comisura anterior o posterior requieren resecciones de mayor cantidad de tejido, que obtienen una peor funcionalidad que la RTE. En general, la supervivencia global y cáncer específica con los tratamientos citados son del 95 % y 80 % (10). Es fundamental señalar que en los pacientes tratados con RTE, las interrupciones del tratamiento y la prolongación del tiempo total de tratamiento se asocian a un peor resultado (11).

Tumores de supraglotis

Al igual que en los tumores de glotis, en estos tumores la cirugía y la RTE obtienen tasas similares de control local, que oscilan entre el 90 % en estadios I y el 80 % en estadios II, con tasas de supervivencia global del 55-75 % debido a la imposibilidad para rescatar un porcentaje importante de recidivas (12). En los pacientes tratados con cirugía, la resección transoral con láser obtiene las mismas tasas de control local que la cirugía abierta supraglótica, con una morbilidad menor (13).

Debido a la rica irrigación linfática de la laringe supraglótica, existe alta probabilidad de diseminación linfática cervical en estos tumores, por lo que se recomienda el tratamiento electivo de los niveles ganglionares II, III y IV bilateral (14). Asimismo, la cirugía local debe acompañarse de una disección cervical funcional de dichos niveles.

Tumores de subglotis

Los tumores primarios de subglotis son infrecuentes y se presentan en estadios avanzados. La supervivencia global y libre de enfermedad de las series descritas oscila entre el 86 % y 71 % en estadios I y entre un 50 % y 42 % en estadios II (15). Debido a las altas tasas de recidiva local y a la baja supervivencia, el tratamiento de esta sublocalización es agresivo, por lo que se contempla la laringectomía total o parcial, junto con tiroidectomía y la disección ganglionar paratraqueal bilateral (14).

Volúmenes y técnicas de irradiación

En lo que respecta al tratamiento de los tumores glóticos, el CTV debe incluir como mínimo a la cuerda vocal afectada y extenderse a la cuerda contralateral con mayor o menor extensión en función de cada caso concreto (15); no está indicado el tratamiento del cuello. Por otro lado, en los tumores de supraglotis, el CTVII debe incluir a toda la laringe (16). En lo referente a la irradiación ganglionar, los tumores de supraglotis deben ser tratados incluyendo en el volumen profiláctico (CTVI) los niveles ganglionares II-III-IV. En los tumores de subglotis, la RT debe contemplar el tratamiento electivo de los niveles II, III, IV y VI (17).

En los tumores glóticos, estudios recientes han investigado su tratamiento mediante IMRT y IGRT, preservando la cuerda vocal contralateral a la afectada y las arterias carótidas, con el objeto de mejorar la funcionalidad de la cuerda vocal y de disminuir la incidencia de accidentes vasculares cerebrales. Los resultados de estos estudios concluyen con una distribución de dosis significativamente más favorable con IMRT (18-20).

Los tumores supraglóticos y subglóticos se tratan de manera electiva con IMRT o con IGRT. Estas técnicas consiguen irradiar el volumen que se va a tratar minimizando la toxicidad a regiones de la laringe no afectadas o estructuras adyacentes como los músculos constrictores, mucosa oral, glándulas parótidas y submandibulares, mandíbula, médula espinal y arterias carótidas.

Dosis y fraccionamiento

- En los carcinomas de glotis, estudios aleatorizados han mostrado que el control local con tratamientos hipofraccionados (fracciones mayores a 2 Gy) es superior a normofraccionados (fracciones de 2 Gy). Basándose en estos estudios, las dosis recomendadas son 63 Gy a 2,25 Gy por sesión en T1 y 65,25 a 2,25 Gy por sesión en T2 (21).
- En los tumores de supraglotis y subglotis el tratamiento comprende al tumor y los niveles ganglionares correspondientes, debido a la rica irrigación linfática que presentan ambas localizaciones. Un estudio reciente, que demostró una menor toxicidad crónica con IMRT frente a RT convencional con planificación en 3D, incluía un 32 % de pacientes con estadios precoces (22); la IMRT es el tratamiento más utilizado en estos tumores.

TUMORES DE OROFARINGE

Generalidades

Según la Red Española de Registros de Cáncer, los tumores de faringe y cavidad oral han tenido una incidencia en el año 2022 de 7779 casos (23). Aunque los tumores de orofaringe se relacionan epidemiológicamente con el tabaco y el alcohol, existe una incidencia creciente en tumores relacionados etiopatogénicamente con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), con mejor radiosensibilidad y pronóstico (24). Actualmente no existen diferencias en su abordaje terapéutico con respecto a los demás tumores no asociados a infección por VPH (25).

Los estadios I y II contemplan aquellos tumores menores de 4 cm, que no infiltran estructuras adyacentes, sin ganglios afectados. Estos tumores asientan en zonas con una rica irrigación linfática, por lo que existe riesgo de metástasis ganglionares ocultas en todos sus estadios, y se afectan con mayor frecuencia los niveles II y III, con tasas del 81 % y 23 %, respectivamente (26).

Aunque no existen estudios prospectivos que comparen ambos tratamientos, distintos estudios retrospectivos han mostrado que tanto la RTE como la cirugía obtienen tasas similares de control local y superviven-

cia, que oscilan entre el 52 % y el 90 %, respectivamente (27). Por tanto, la indicación del tratamiento debe contemplar la morbilidad prevista asociada a este. Así, la RT se recomienda en la mayoría de los casos como tratamiento inicial al preservar en mayor medida que la cirugía la funcionalidad de la orofaringe. Sin embargo, la cirugía mediante un abordaje transoral se asocia a una morbilidad significativamente menor que la abierta (28,29) y puede considerarse un tratamiento electivo en función de la extensión y localización de la lesión. Aunque algún estudio retrospectivo ha mostrado una mayor supervivencia en tumores precoces con cirugía transoral frente a RTQT, los sesgos existentes no han permitido dilucidar qué herramienta terapéutica es la más conveniente (30-32).

Volúmenes y técnicas de irradiación

El GTV incluye el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen, y el CTVI contempla un margen de 5 mm sobre el GTV. Deben respetarse las barreras naturales como el hueso, fascia muscular o cartílago (16). Con respecto al CTVII del tumor, el volumen debe incluir un margen de 5 mm sobre el GTV tumoral (16). Estudios recientes en tumores asociados al VPH han comparado la tasa de recidivas locales y eliminan el margen entre el GTV y el CTV frente a pacientes tratados con un margen de 0,5 cm; no se han encontrado diferencias significativas en las recidivas locales (33,34).

Con respecto al CTVII ganglionar, el volumen a irradiar con dosis profiláctica va a ser diferente en función de la localización; en general, se recomienda la irradiación de los niveles II, III y IV bilaterales. (35). Sin embargo, en situaciones específicas es adecuado el tratamiento ipsilateral del cuello, que favorece una menor incidencia de toxicidades y mayor calidad de vida. Los tumores candidatos a este tratamiento son fundamentalmente tumores lateralizados (NO-N1) con invasión mínima del paladar blando y de la base de la lengua, y se incluyen tumores lateralizados con afectación cervical N2A en casos seleccionados (34).

En lo referente a las técnicas de irradiación, la técnica más utilizada es la IMRT (22). La IMRT obtiene una distribución dosimétrica más conformada al tumor, y permite una mejor protección de las glándulas salivares, mandíbula, médula espinal y estructuras de la audición. Esto es especialmente importante en tumores precoces que son altamente curables y en tumores relacionados con HPV, que se presentan a menudo en pacientes más jóvenes con altas expectativas de supervivencia a largo plazo.

Dosis y fraccionamiento

Las dosis radicales en tumores precoces de orofaringe en el tumor primario pueden oscilar entre 66 y 74 Gy a 2 Gy por fracción, y en los niveles ganglionares electivos entre 45-50 Gy a 2 Gy por fracción, y son válidos los esquemas utilizados con IMRT que contemplan la irradiación simultánea del tumor y ganglios profílacticos con diferente fraccionamiento. En cuanto al fraccionamiento, diferentes estudios han mostrado que el hiperfraccionamiento aporta el mayor beneficio frente a otros fraccionamientos en términos de supervivencia y control locorregional (36). Por otro lado, estudios aleatorizados que incluyen en su mayoría estadios precoces de diferentes localizaciones han mostrado un mayor control locorregional con esquemas de RT moderadamente acelerada (acortamiento del tiempo total del tratamiento en 1 semana) frente al fraccionamiento convencional. Así, el estudio DAHANCA mostró un aumento en control locorregional y supervivencia libre de enfermedad del 12 % y 7 %, respectivamente, al comparar el fraccionamiento con 2 Gy durante 5 fracciones semanales frente a 2 Gy durante 6 fracciones semanales (37). Por tanto, parece claro que el tratamiento de los tumores precoces debe incluir preferentemente un esquema con fraccionamiento alterado.

TUMORES DE CAVIDAD ORAL

Los tumores de cavidad oral son poco frecuentes. Según la Red Española de Registros de Cáncer, los tumores de faringe y cavidad oral han tenido una incidencia en el año 2022 de 7779 casos (23). Los estadios precoces son aquellos que presentan tumores < 4 cm sin invasión de estructuras adyacentes y sin afectación ganglionar. El riesgo de afectación ganglionar al diagnóstico de estos tumores es muy variable; se estima entre un 6 y 36 % para carcinomas de lengua, y entre 20-60 % para carcinomas de suelo de boca, en función de que sean T1 o T2. Los niveles ganglionares más afectados son el II, el I y el III, por este orden (38).

Con respecto al tratamiento, la cavidad oral es una zona compleja, con distintas estructuras anatómicas con diferentes funciones que es necesario considerar a la hora de plantear el tratamiento más adecuado, teniendo en cuenta que tanto la enfermedad tumoral como los tratamientos pueden comprometer la funcionalidad y la estética en el paciente. Aunque no existen estudios aleatorizados que comparen estos tratamientos, la cirugía ofrece la mejor relación entre control tumoral y toxicidad. El papel de la RT se reservaría para pacientes que no se pueden intervenir o en los que quedaría una alteración funcional de relevancia, sobre todo en los tumores localizados en el triángulo retromolar (39).

Las ventajas de la cirugía son la inclusión de menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, menor duración de este, evitar el riesgo de toxicidad de la radiación y reservar la RT para el tratamiento de un segundo tumor primario. El pronóstico de estos tumores en estadios tempranos es muy bueno, con una supervivencia libre de recidiva a 10 años del 94 % y 78 % en estadios I y II, respectivamente (40).

Volúmenes y técnica de irradiación

En relación con los volúmenes de tratamiento, el GTV incluirá el tumor macroscópico demostrable por exploración o pruebas de imagen, el CTVI tumoral contemplará un margen alrededor del GTV de 5 mm, si bien algunos autores contemplan hasta 1 cm. Los volúmenes ganglionares electivos (CTVII) variarán en función de la estructura anatómica afectada por el tumor (41,42). Por otro lado, las estructuras laterales (lengua lateral, encía lateral, trigono) pueden tratarse mediante la irradiación de los niveles Ib, II y III homolaterales con el objetivo de preservar mayor cantidad de tejido sano de los efectos secundarios de las radiaciones.

Los resultados óptimos con RT exclusiva se consiguen incluyendo a la braquiterapia como parte del tratamiento, bien de manera exclusiva o como sobreimpresión tras RT externa, ya que permite obtener distribuciones de dosis altamente conformadas y homogénea (43), y preservar a las estructuras sanas de la toxicidad inducida por la radiación. En el caso de tumores del suelo de la boca se han descrito tasas de control local del 95 % y 88 % en estadios T1 y T2. Asimismo, en la lengua móvil se obtienen tasas de control local del 79-97 % en estadio I y del 65-95 % en estadio II (44).

Los tumores de cavidad oral precoces permiten una irradiación electiva ganglionar ipsilateral, excepto para aquellos tumores localizados en estructuras centrales como la encía anterior, el suelo de la boca y la punta de la lengua. Este volumen de tratamiento permite preservar las estructuras glandulares contralaterales y gran parte de la mucosa de la cavidad oral, con la consiguiente disminución de efectos tóxicos (45).

En lo referente a técnicas de irradiación, pueden utilizarse técnicas de irradiación conformada con planificación en 3D y técnicas de IMRT. Esta última ha demostrado inducir menor xerostomía que la planificación en 3D, sobre todo en casos más avanzados (22).

Dosis y fraccionamiento

Las dosis y el fraccionamiento son similares a otras localizaciones tratadas con IMRT, si bien hay que considerar

una reducción en la dosis de RTE en aquellos casos en los que va a realizarse tratamiento posterior (20-30 Gy) con implante intersticial.

TUMORES DE HIPOFARINGE

Los tumores de hipofaringe representan el 6 % de los tumores de cabeza y cuello (46,47). La hipofaringe tiene un abundante drenaje linfático; estos tumores presentan un alto riesgo de afectación ganglionar (40-70 %), principalmente en los niveles II y III y en menor grado retrofaringeos, IV y V. Asimismo, el espacio poscricicoideo drena también hacia el nivel VI o paratraqueal anterior.

Aunque en la actualidad no hay estudios aleatorizados que comparen la RTE y la cirugía en estadios precoces, la radioterapia se considera a menudo como el tratamiento de elección al permitir la preservación de la función del órgano y tratar la enfermedad subclínica ganglionar con una sola técnica. En recientes revisiones se ha objetivado un aumento de su uso en detrimento de la cirugía radical, sin impacto negativo sobre la supervivencia (47). Por otro lado, la TLM o la cirugía robótica (TORS) son técnicas válidas en pacientes bien seleccionados (tumores limitados a la hipofaringe, sin afectación en profundidad o de espacio poscricicoideo ni afectación ganglionar), aunque a menudo precisa de tratamiento adyuvante con RT por imposibilidad de obtener márgenes libres o incertidumbre acerca de los márgenes, presencia de ganglios positivos ocultos o invasión perineural o linfovascular. Las cifras de control local a 5 años oscilan desde el 74-90 % en T1 al 59-79 % en T2.

Volúmenes y técnica de irradiación

El GTVp es el volumen tumoral macroscópico. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV (15). Con respecto al CTVII, en los tumores del seno piriforme deben irradiarse el seno piriforme y las paredes faríngeas, desde el límite inferior de la nasofaringe hasta el cartílago cricoides, así como la hemilaringe homolateral. En los tumores del área poscricicoidea el CTVII debe incluir a ambos senos piriformes y paredes faríngeas, incluyendo la laringe, con los mismos límites superior e inferior.

En cuanto al tratamiento electivo de los niveles ganglionares, el CTVII debe incluir los niveles II, III, IV y los ganglios retrofaringeos bilaterales, así como el nivel VI si existe afectación del área poscricicoidea.

Con respecto a la técnica de irradiación, se aconseja el uso de IMRT porque reduce significativamente la xerostomía.

tomía e impacta positivamente sobre la calidad de vida (22). Un estudio reciente en fase I-II investigó en tumores de hipofaringe, laringe y orofaringe sin afectación clínica cervical (cNO) la irradiación cervical selectiva guiada por la técnica de ganglio centinela. Tras realizar un SPECT/CT después de la inyección de un nanocoloide con ^{99m}Tc alrededor del tumor, se procedió a irradiar selectivamente las cadenas afectadas. Los resultados objetivaron una única recidiva regional en territorio no irradiado, así como mejoría significativa de la calidad de vida en los pacientes tratados con esta técnica en comparación con la técnica convencional de irradiación bilateral (48).

Dosis y fraccionamiento

Los pacientes con tumores de hipofaringe deben tratarse con IMRT, al preservar en mayor medida la irradiación de las glándulas salivares. Un esquema utilizado en muchos centros es la aplicación empleando una dosis de 54 Gy en 30 fracciones sobre volumen electivo y 65,10 Gy sobre volumen macroscópico mediante *boost* concurrente (22).

TUMORES DE NASOFARINGE

Los tumores de nasofaringe se diagnostican en estadios localmente avanzados por su localización profunda. Por su baja accesibilidad y alta radiosensibilidad, la radioterapia se considera el tratamiento de elección en esta patología y la cirugía queda reservada para la persistencia de enfermedad o rescate de recaídas ganglionares cervicales tras el tratamiento actínico.

Debido a la rica irrigación linfática, el 85 % de los casos presentarán afectación ganglionar al diagnóstico y frecuentemente de forma bilateral. La diseminación ganglionar sigue una distribución craneocaudal ordenada. Los niveles II y retrofaringeos son los más afectados (49). Con las técnicas actuales, diferentes estudios retrospectivos han reportado en estos tumores tasas de supervivencias causa específica por encima del 95 % en estadios I y II (50-52).

Volúmenes y técnica de irradiación

El GTV lo constituye el volumen tumoral macroscópico visible en la exploración o las pruebas de imagen y los ganglios clínicamente o radiológicamente afectados. El CTVI incluye un margen de 5 mm sobre el GTV, si bien hay autores que solo añaden este margen cuando la imagen ofrece poca definición (16). El CTVII del tumor debe incluir

al CTVI junto a áreas de riesgo de enfermedad microscópica local a valorar en función de la localización y extensión tumoral (nasofaringe completa, fosa pterigoidea, espacio parafaríngeo, seno esfenoidal, 1/3 posterior a los senos maxilares y 1/3 posterior al seno etmoidal) (15) y niveles ganglionares bilaterales (53) (niveles II, III, IV, V, retrofaringeos). Un estudio aleatorizado reciente comparó la irradiación de todos los niveles cervicales con irradiación de las cadenas más superiores (retrofaringeos, niveles II, III, VA), y se objetivó una supervivencia libre de recidiva similar, con una menor toxicidad en el brazo investigacional. Este resultado necesita ser confirmado antes de poder ser considerado como estándar (54).

La IMRT constituye la técnica de elección en estos tumores. Aunque no existen ensayos aleatorizados que comparen IMRT con radioterapia conformada en 3D, sí se ha demostrado que la primera preserva la función salival y mejora la calidad de vida en estadios precoces comparado con RT convencional (55). Asimismo, un estudio aleatorizado ha mostrado un aumento de supervivencia global con IMRT respecto a la radioterapia convencional 2D (79,6 % frente a 67,1 % a 5 años, $p = 0,001$), con una reducción también significativa de la toxicidad tanto aguda como crónica en favor de la IMRT (56). Por otro lado, la eficacia y baja toxicidad de la IMRT en el tratamiento de estos tumores se demostró en el estudio no aleatorizado RTOG 0225 (57).

Dosis y fraccionamiento

Existen distintos esquemas de dosis y fraccionamientos con técnica de IMRT. El esquema utilizado en el MSKC incluye la irradiación del PTVI con 70 Gy a 2,12 Gy por fracción, y el PTVII con 59,4 Gy a 1,8 Gy por fracción de manera simultánea en los dos volúmenes (16). Sin embargo, no existe actualmente un esquema de elección en IMRT de cabeza y cuello, aunque existen diferentes opciones válidas (22).

BRAQUITERAPIA

La braquiterapia (BT) es una técnica de irradiación mediante isótopos radiactivos que permite alcanzar altas dosis de radiación en volúmenes pequeños, con mínima irradiación de los tejidos circundantes. Aunque actualmente la BT se utiliza con menor frecuencia que hace años, continúa teniendo un papel como tratamiento exclusivo o complementario a la RTE, y es altamente eficaz para eliminar tumores del labio y la cavidad oral, con una baja toxicidad. Existen varias técnicas para aplicarla que van desde la baja tasa (BT-LDR), clásicamente utilizada

desde hace varias décadas, la de alta tasa (BT-HDR), y la braquiterapia pulsada (PDR). Estas dos técnicas más recientes tienen la ventaja de hacerse en un corto espacio de tiempo, ofrecen la posibilidad de optimizar la distribución de la dosis mediante planificación en 3D guiada por TAC y con la opción de modificar los tiempos de parada de la fuente (58).

Existen distintas localizaciones que pueden beneficiarse de BT. En tumores de labio existen numerosas series publicadas con LDR y PDR con un control local a 5 años por encima del 95 % con dosis de 60-65Gy para T1 y 65-70 Gy para T2 (59). Las localizaciones que más se benefician son el labio, la lengua móvil, la amígdala, el paladar y la base de la lengua. Se ha utilizado como tratamiento exclusivo o sobreimpresión tras 45-50 Gy de RTE y es una opción interesante para la escalada de dosis con IMRT o en reirradiación de recurrencias o segundos primarios. En los tumores de *cavum*, la BT se utiliza fundamentalmente como sobreimpresión tras RTE y en recaídas en tumores superficiales sin invasión intracraneal.

BIBLIOGRAFÍA

- Medina JA, Correa R, Toledo MD. Estados iniciales del cáncer de cabeza y cuello. Papel de la radioterapia. Revisión en *Cancer* 2010;24:16-24.
- Corry J, Peters LJ, Rischin D. Impact of center size and experience on outcomes in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:138. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.2239
- Beadle MD, Liao K, Elting L, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120:702-10. DOI: 10.1002/cncr.28372
- García AM, Soriano A, Jiménez GA. PET/CT in radiotherapy planning in head and neck. *Médecine Nucléaire* 2015;39:465-70.
- Gómez-Millán J, Romero Fernández J, Medica Carmona JA. Current status of IMRT in head and neck cancer. *Rep Pract Oncol Radiother* 2013 Oct 20;18(6):371-5. DOI: 10.1016/j.rpor.2013.09.008.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ, et al. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006;116:1-13. DOI: 10.1097/01.mlg.0000236095.97947.26
- Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;127:62-6. DOI: 10.1080/00016480601067990
- Pfister D, Laurie S, Weinstein G, Mendenhall WM, Adelstein DJ, Ang KK, et al.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical practice guidelines for use of larynx- preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(2):3693-704. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.4559
- Vilaseca I, Huerta P, Blanch JL, Fernández-Planas AM, Jiménez C, Bernal-Sprekelsen M, et al. Voice quality after CO2 laser cordectomy- what can we really expect? *Head Neck* 2008;30(1):43-9. DOI: 10.1002/hed.20659
- Mendenhall W, Werning J, Hinerman R, Amdur RJ, Villaret DB. Management of T1-T2 glottic carcinomas. *Cancer* 2004;100:1786-92. DOI: 10.1002/cncr.20181
- Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, Jackson LD, Schulze K, Irish JC, et al. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(4):1002-12. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.10.010
- Rutkowski T, Wygoda A, Skladowski K, et al. Predictors of radiotherapy outcome in patients with T2 supraglottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012 Mar; 269(3):923-9.
- Cabanillas R, Rodrigo JP, Llorente JL, Suárez C. Oncologic outcomes of transoral laser surgery of supraglottic carcinoma compared with a transcervical approach. *Head Neck* 2008;30(6):750-5. DOI: 10.1002/hed.20778
- Tamura Y, Tanaka S, Asato R, Hirano S, Yamashita M, Tamaki H, et al. Therapeutic outcomes of laryngeal cancer at Kyoto University Hospital for 10 years. *Acta Otolaryngol Suppl* 2007;127:62-5. DOI: 10.1080/00016480601067990
- Dahm J, Sessions D, Paniello R, Harvey J. Primary subglottic cancer. *Laryngoscope* 1998;108:741-6. DOI: 10.1097/00005537-199805000-00022
- Lee N, Lu JJ. Target volume delineation and field setup. A practical guide for conformal and intensity modulated radiation therapy. Springer 2012.
- Garas J, McGuirt WF Sr. Squamous cell carcinoma of the subglottis. *Am J Otolaryngol* 2006;27(1):1-4. DOI: 10.1016/j.amjoto.2005.05.004
- Mohamed ASR, Smith BD, Smith JB, Sevak P, Malek JS, Kanwar A, et al. Outcomes of carotid-sparing IMRT for T1 glottic cancer: Comparison with conventional radiation. *Laryngoscope*. 2020;130(1):146-53. DOI: 10.1002/lary.27873
- Bicakci BC, Mustafayev TZ, Cetinayak O, Igem S, Birgi AD, Meydan D, et al. Outcomes of carotid sparing intensity-modulated radiotherapy for early stage glottic cancer in 201 patients: Multicenter study of Turkish Radiation Oncology Society/TROD-01-007. *Head Neck* 2022;44(8):1825.
- Gujral DM, Long M, Roe J, Harrington KJ, Nutting CM. Standardisation of Target Volume Delineation for Carotid-sparing Intensity-modulated Radiotherapy in Early Glottic Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(1):42-50. DOI: 10.1016/j.clon.2016.09.017
- Yamazaki H, Nishiyama K, Tanaka E, Koizumi M, Chatani M. Radiotherapy for early glottic carcinoma (T1N0M0): results of prospective randomized study of radiation fraction size and overall treatment time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:77-82. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.06.014
- Nutting M, Morden J, Harrington K, Guerrero Urbano T, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70290-4
- Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. *Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN)*; 2022.
- Rischin D, Ferris R, Le Q. Overview of Advances in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(29):3225-6. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.6761
- D'Souza G, Gross N, Pai S, Haddad R, Anderson KS, Rajan S, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients with Oropharyngeal Cancer and Their Partners. *J Clin Oncol* 2014; 32(23):2408-15. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.1341
- Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50. DOI: 10.1016/s0167-8140(00)00202-4
- Mendenhall W, Morris C, Amdur R, Hinerman RW, Malypa RS, Werning JW, et al. Definitive radiotherapy for tonsillar squamous cell carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:290-7. DOI: 10.1097/O1.coc.0000209510.19360.f9
- Genden E, Kotz T, Tong C, Smith C, Sikora AG, Teng MS, et al. Transoral robotic resection and reconstruction for head and neck cancer. *Laryngoscope* 2011;121:1668-74. DOI: 10.1002/lary.21845
- Weinstein G, Quon H, Newman H, Chalian JA, Malloy K, Lin A, et al. Transoral robotic surgery alone for oropharyngeal cancer:

- an analysis of local control. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;138:628-34. DOI: 10.1001/archoto.2012.1166
30. Amin DR, Philips R, Bertoni DG, Mastrodonardo EV, Campbell DJ, et al. Differences in Functional and Survival Outcomes Between Patients Receiving Primary Surgery vs Chemoradiation Therapy for Treatment of T1-T2 Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2023;149(11):980-6. DOI: 10.1001/jamaoto.2023.1944
 31. De Virgilio A, Costantino A, Mercante G, Pellini R, Ferrelli F, Malvezzi L, et al. Transoral robotic surgery and intensity-modulated radiotherapy in the treatment of the oropharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2021;278:1321-35. DOI: 10.1007/s00405-020-06224-z
 32. Machiels P, Leemans R, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462-75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
 33. Burr AR, Harari PM, Ko HC, Bruce JY, Kimple RK, Witek WE. Reducing radiotherapy target volume expansion for patients with HPV-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2019;92:52-6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.03.013
 34. García-Anaya MJ, Segado-Guillot S, Cabrera-Rodríguez J, Toledo-Serrano MD, Medina-Carmona JA, Gómez-Millán J. Dose and volume de-escalation of radiotherapy in head and neck cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023 Jun;186:103994. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2023.103994
 35. Lim Y, Koo B, Lee J, Lim J-Y, Choi EC. Distributions of cervical lymph node metastases in oropharyngeal carcinoma: therapeutic implications for the NO neck. *Laryngoscope* 2006;116:1148-52. DOI: 10.1097/01.mlg.0000217543.40027.1d
 36. Baujat B, Bourhis J, Blanchard P, Overgaard J, Ang KK, Saunders M, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy for head and neck cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;8(12). DOI: 10.1002/14651858
 37. Overgaard J, Hansen HS, Specht L, Overgaard M, Grau C, Andersen E, et al. Five compared with six fractions per week of conventional radiotherapy of squamous-cell carcinoma of head and neck: DAHANCA 6 and 7 randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:933-40. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14361-9
 38. Gregoire V, Coche E, Cosnard G, Reyckler H. Selection and delineation of lymph node target volumes in head and neck conformal radiotherapy. Proposal for standardizing terminology and procedure based on the surgical experience. *Radiother Oncol* 2000;56(2):135-50. DOI: 10.1016/s0167-8140(00)00202-4
 39. De Visscher J, Grond A, Botke G, van der Waal I. Results of radiotherapy for squamous cell carcinoma of the vermilion border of the lower lip. A retrospective analysis of 108 patients. *Radiother Oncol* 1996;39:9-14. DOI: 10.1016/0167-8140(96)01716-1
 40. McCombe D, MacGill K, Ainslie J, Beresford J, Matthews J. Squamous cell carcinoma of the lip: a retrospective review of the Peter MacCallum Cancer Institute experience 1979-88. *Aust N Z J Surg* 2000;70:358-61. DOI: 10.1046/j.1440-1622.2000.01827.x
 41. Harma P, Sculler D, Baker S. Malignant lesions of the oral cavity. In: Cummings CC, Frederickson JM, Harker LA, et al. Editors. *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1998.
 42. Kurokawa H, Yamashita Y, Takeda S, Zhang M, Fukuyama H, Takahashi T. Risk factors for late cervical lymph node metastases in patients with stage I or II carcinoma of the tongue. *Head Neck* 2002;24:731. DOI: 10.1002/hed.10130
 43. Sresty NV, Ramanjappa T, Raju AK, Muralidhar KR, Sudarshan G. Acquisition of equal or better planning results with interstitial brachytherapy when compared with intensity-modulated radiotherapy in tongue cancers. *Brachytherapy* 2010;9:235-8. DOI: 10.1016/j.brachy.2009.05.006
 44. Pillsbury H, Clark M. A rationale for therapy of the NO neck. *Laryngoscope* 1997;107:1294-315. DOI: 10.1097/00005537-199710000-00004
 45. Shao Hui Huang, De Almeida JR, Watson E, Glogauer M, Xu W, Keshavarzi S, et al. Short-term and long-term unstimulated saliva flow following unilateral vs bilateral radiotherapy for oropharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2021;43:456-66. DOI: 10.1002/hed.26496
 46. Newman JR, Connolly TM, Illing EA, Kilgore ML, Locher JL, Carroll WR. Survival trends in Hypopharyngeal cancer: A population-based review. *Laryngoscope* 2015 Mar;125(3):624-9. DOI: 10.1002/lary.24915
 47. Kuo P, Chen MM, Decker RH, Yarbrough WG, Judson BL. Hypopharyngeal cancer incidence, treatment, and survival: temporal trends in the United States. *Laryngoscope* 2014; 124(9):2064-9. DOI: 10.1002/lary.24651
 48. Longton E, Lawson G, Bihin B, Mathieu I, Hanin F-X, Deheneffe S, et al. Individualized Prophylactic Neck Irradiation in Patients with cN0 Head and Neck Cancer Based on Sentinel Lymph Node(s) Identification: Definitive Results of a Prospective Phase 1-2 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;107(4):652-61. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.03.021
 49. Ho FC, Tham IW, Earnest A, lee KM, Lu JJ. Patterns of regional lymph node metastasis of nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis of clinical evidence. *BMC Cancer* 2012;12(1):98. DOI: 10.1186/1471-2407-12-98
 50. Beadle BM, Liao K-P, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer* 2014;120(5):702-10. DOI: 10.1002/cncr.28372
 51. Sun X, Su S, Chen C, Han F, Zhao C, Xiao W, et al. Long-term outcomes of intensity modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities. *Radiother Oncol* 2014;110(3):398-403. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.020
 52. Chen QY, Wen YF, Guo L, Liu H, Huang P-Y, Mo H-Y, et al. Concurrent chemoradiotherapy vs radiotherapy alone in nasopharyngeal carcinoma: phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1761-70. DOI: 10.1093/jnci/djr432
 53. He X, Pan Z, Guo X, Ye M, Zhang Z, He S, et al. The pattern of relapse and survival of elective irradiation of the upper neck for stage NO nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2012;7(1):35. DOI: 10.1186/1748-717X-7-35
 54. Tang LL, Huang C L, Zhang N, Jiang W, Wu Y-S, Huang SH, et al. Elective upper-neck versus whole-neck irradiation of the uninvolved neck in patients with nasopharyngeal carcinoma: an open-label, non-inferiority, multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(4):479-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00058-4
 55. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LH, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *Int J Radiat Oncol* 2006;66(4):981-91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.06.013
 56. Peng G, Wang T, Yang K, Zhang S, Zhang T, Li Q, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radiotherapy vs. conventional two-dimensional radiotherapy for the treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2012;104(3):286-93. DOI: 10.1016/j.radonc.2012.08.013
 57. Lee N, Harris J, Garden AS, Straube W, Glisson B, Xia P, et al. Intensity-modulated radiation therapy with or without chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: radiation therapy oncology group phase II trial 0225. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3684. DOI: 10.1200/JCO.2008.19.9109
 58. Mazon JJ, Ardiet JM, Haie-Méder C, Kovács G, Levendag P, Peiffert D, et al. GEC ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas. *Radiother Oncol* 2009;91(2):150-6. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.01.005
 59. Guinot JL, Arribas L, Vendrell JB, et al. Prognostic factors in squamous cell lip carcinoma treated with high-dose-rate brachytherapy. *Head Neck* 2014;36(12):1737-42. DOI: 10.1002/hed.23529

Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello

Organ preservation in head and neck tumors

María Aguado Sorolla, Óscar Gallego Rubio, Antonio López-Pousa

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Palabras clave:

Quimioterapia.
Radioterapia.
Inducción.
Localmente avanzado. Cisplatino.
Virus del papiloma humano.

Resumen

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) representa un 5 % de todos los tumores y hasta 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. Pueden valorarse 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.

Keywords:

Chemotherapy.
Radiotherapy.
Induction. Locally advanced.
Cisplatin. Human papillomavirus.

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.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Aguado Sorolla M, Gallego Rubio Ó, López-Pousa A. Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(2):47-53

DOI: 10.20960/revcancer.00075

Correspondencia:

Antonio López-Pousa. Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Quintí, 89. 08041 Barcelona
e-mail: onco.csf@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se diagnostica hasta en el 60-70 % de los casos como enfermedad locoregional 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).

Tradicionalmente, 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 locoregional), 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 donde 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 de-

muestran 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) (7), que es el primer estudio prospectivo en analizar la QTI en do-

blete 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 (25), 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 (26-31). 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 (32) 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 (33) y el TAX 324 (34) 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, IC 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 (35) y con-CERT (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 (30) 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 (29), 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 (36-39) 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 (40) 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 (41-42) 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 (43) 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 locoregional (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 (44) 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 CEEC-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 triplete 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 (45) como con pembrolizumab (46). Combinaciones de QTRT con cetuximab tampoco han demostrado por el momento beneficio (47,48).

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 (49). 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. Mesia 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 chemoradiotherapy in patients with head and neck cancers: a review. *Gulf J Oncol* 2007;Jul;(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/NEJM199106133242420
26. Hiitt 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
27. 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
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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.
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. Lee NY, Ferris RL, Psyrrri 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
46. 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.
47. 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
48. 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
49. 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

Carcinoma escamoso localmente avanzado e irresecable

Locally advanced and unresectable squamous cell carcinoma

Julio José Lambea Sorrosal, María Zapata García, Alba Moratiel Pellitero, Karla Andrea Osorio Macassi, Isabel Pajares Bernad, Inés Ruiz Moreno, Sara Esteras Per

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Resumen

El panorama del tratamiento para el carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado (CECCLA) no reseccable se ha mantenido con escasos cambios durante más de 20 años. El tratamiento estándar actual para los pacientes con CECCLA no reseccable que son elegibles para recibir cisplatino es la quimiorradioterapia: cisplatino 100 mg/m² cada 3 semanas (3 ciclos) más tratamiento fraccionado estándar con radioterapia de 70 Gy en 35 fracciones diarias de 2 Gy durante 7 semanas, aunque en los últimos años la radioterapia ha presentado grandes avances tecnológicos que permiten optimizar el esquema concomitante.

En los últimos años la investigación se ha centrado en encontrar fármacos con igual o mayor efectividad que el cisplatino en pacientes que no son adecuados para recibirlo por distintos factores. El avance más relevante fue la utilización de cetuximab con radioterapia en esos casos y se ha investigado sobre distintas pautas de platino, combinaciones con inmunoterapia y se están desarrollando estudios con nuevos fármacos que actúan en la vía de la apoptosis como xevinapant con resultados prometedores.

Palabras clave:

Quimiorradioterapia.
Cetuximab.
Inmunoterapia.
Apoptosis.

Abstract

The treatment landscape for unresectable LASCCHN has remained largely unchanged for more than 20 years. The current standard treatment for patients with unresectable LASCCHN who are eligible to receive cisplatin is chemoradiotherapy: cisplatin 100 mg/m² every 3 weeks (3 cycles) plus standard fractionated treatment with radiotherapy 70 Gy in 35 daily fractions of 2 Gy for 7 weeks although in recent years radiotherapy has presented great technological advances that allow the concomitant regimen to be optimized. In recent years, research has focused on finding drugs with equal or greater effectiveness than cisplatin in patients who are not suitable to receive it due to different factors. The most relevant advance was the use of cetuximab with radiotherapy in these cases and research has been carried out on different platinum regimens, combinations with immunotherapy and studies are being developed with new drugs that act on the apoptosis pathway such as xevinapant with promising results.

Keywords:

Chemoradiotherapy.
Cetuximab.
Immunotherapy.
Apoptosis.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Lambea Sorrosal, JJ Zapata García M, Moratiel Pellitero A, Osorio Macassi KA, Pajares Bernad I, Ruiz Moreno I, Esteras Per S. Carcinoma escamoso localmente avanzado e irresecable. Rev Cáncer 2024;38(2):54-59

DOI: 10.20960/revcancer.00074

Correspondencia:

Julio José Lambea Sorrosal. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
C/ San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza
e-mail: jjlambea@salud.aragon.es

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

Se ha demostrado que la radioterapia más quimioterapia concomitante para CECCLA (estadio III-IV) mejora la supervivencia absoluta a 5 años en el 6,5 % en comparación con el tratamiento locorregional solo, como se ha demostrado en reiteradas actualizaciones en el metaanálisis de Pignon (1).

Se valoran opciones adicionales como la quimioterapia de inducción en determinados escenarios.

El tratamiento estándar de cisplatino concomitante con radioterapia se asocia con toxicidades agudas y tardías, que incluyen mielosupresión, náuseas / vómitos intensos, insuficiencia renal irreversible, pérdida de audición y neurotoxicidad. Debido al perfil de seguridad del cisplatino, la adherencia al tratamiento con dosis altas de cisplatino puede ser subóptima. Los pacientes suelen recibir menos de la dosis objetivo acumulada total de 300 mg/m² o menos de la dosis mínima recomendada de 200 mg/m², lo que puede tener un impacto negativo en el control locorregional y la supervivencia.

Específicamente, un análisis multivariable mostró que la supervivencia general (SG) es significativamente menor en pacientes con CECCLA con virus del papiloma humano (VPH) negativo que reciben una dosis acumulada de cisplatino de ≤ 200 mg/m² que en aquellos que reciben > 200 mg/m² (2).

Sin embargo, el cisplatino se asocia con toxicidades tanto agudas como tardías, a menudo irreversibles, que se manifiestan como complicaciones perjudiciales a corto y largo plazo para los pacientes. Por lo tanto, la adherencia al tratamiento con dosis altas de cisplatino es baja y la administración de la dosis necesaria de cisplatino para tratar eficazmente el CECCLA no es factible para muchos pacientes (3). De hecho, los ensayos a gran escala de los 20 últimos años que utilizaron fraccionamiento convencional mostraron que solo entre el 61 % y el 85 % de los pacientes con CECCLA pudieron recibir 3 dosis de 100 mg/m² de cisplatino (4,5). Además, un estudio europeo retrospectivo que evaluó el cumplimiento del cisplatino más radioterapia en el mundo real (COMPLY) demostró que se alcanzó una dosis acumulada de > 200 mg/m² en solo el 45 % de los pacientes (6) y otro estudio retrospectivo (7) demostró que aproximadamente un 50 % de los pacientes pueden completar el tratamiento previsto de 3 ciclos de cisplatino en dosis altas.

La decisión de tratamiento óptimo se basa en muchas ocasiones en el criterio clínico. En los pacientes con comorbilidades puede generarse un deterioro de la calidad de vida sin alcanzar la dosis acumulativa recomendada

debido a la interrupción o el cese del tratamiento. Por lo tanto, el nivel de riesgo de sufrir toxicidades irreversibles asociadas al cisplatino debe sopesarse frente al beneficio potencial, paciente por paciente. En muchos casos, estas toxicidades pueden evitarse si se identifica a los pacientes dudosos antes del tratamiento y se los redirige preferentemente a regímenes de tratamiento alternativos.

Las contraindicaciones absolutas incluyen hipersensibilidad al platino, embarazo / lactancia, ECOG PS ≥ 3 , filtrado glomerular < 50 ml/minuto o, solo si no se puede evaluar el filtrado glomerular, tasa de aclaramiento de creatinina < 50 ml/minuto, hipoacusia preexistente, deterioro neurológico, puntuación B o C de *Child-Pugh*, insuficiencia cardíaca congestiva de clase III o IV de la New York Heart-disease Association y una afección hematológica grave.

Los pacientes con alguna disfunción orgánica, especialmente cualquier historial de trastornos auditivos, neurológicos, renales, hepáticos o cardiovasculares; un sistema inmunológico comprometido, ≥ 20 % de pérdida de peso, o antecedentes de haber recibido agentes de platino además de taxanos en el entorno de inducción para CECCLA, pacientes mayores de 70 años y aquellos con un ECOG PS 2 deben ser evaluados cuidadosamente para ser tratados con cisplatino y en la mayoría de los casos debe optarse por otras alternativas.

ALTERNATIVAS AL CISPLATINO TRISEMANAL: CETUXIMAB

La combinación de cetuximab con radioterapia es una buena alternativa en pacientes no candidatos a terapia con platino. Bonner y cols. estudiaron los efectos de añadir cetuximab a la radioterapia en un ensayo aleatorizado de fase III (8), e informaron de un aumento significativo en la mediana de SSP (17,1 frente a 12,4 meses), la mediana de SG (49,0 frente a 29,3 meses) y la mediana de la duración del control locorregional (24,4 frente a 14,9 meses) en el grupo de cetuximab más radioterapia frente a radioterapia sola. La tasa de supervivencia a 5 años también fue considerablemente mayor con cetuximab más radioterapia (45,6 frente a 36,4 %) (9). Sobre la base de estos resultados, cetuximab se convirtió en la primera terapia dirigida aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) para CECCLA en 2006 y ahora es recomendado por directrices internacionales.

A diferencia del cisplatino, no se observó exacerbación de la mucositis ni disfagia en el campo de irradiación ni evidencia de ototoxicidad, neurotoxicidad o nefrotoxicidad con la adición de cetuximab a la radioterapia al final del ensayo.

Además, a diferencia del cisplatino, cetuximab no agrava significativamente la dermatitis por radiación. Sin embargo, cuando cetuximab se combina con radioterapia, pueden aparecer diferentes aspectos de la erupción cutánea, como la aparición de costras, que se han denominado dermatitis por biorradiación (10,11). Además, cetuximab también se asocia con erupción acneiforme, una erupción cutánea distintiva característica de la inhibición del receptor del factor de crecimiento epidérmico que es grave solo en $\leq 17\%$ de los pacientes. La erupción acneiforme se puede tratar de forma profiláctica, se resuelve en unas semanas y se correlaciona con una mejora de la SG. Los datos aleatorizados de fase III indican que la calidad de vida no se ve afectada por la adición de cetuximab a la radioterapia, a pesar de los efectos adversos dermatológicos asociados. Además, la adición de cetuximab a la radioterapia no parece aumentar significativamente la incidencia de mucositis, xerostomía, disfagia, dolor, pérdida de peso ni deterioro del estado funcional.

Se ha demostrado que los perfiles de toxicidad de cisplatino y cetuximab en combinación con radioterapia difieren. Las toxicidades hematológicas, renales y gastrointestinales parecen ocurrir con mayor frecuencia con cisplatino combinado con radioterapia, y la toxicidad cutánea y la necesidad de soporte nutricional ocurren con mayor frecuencia con cetuximab combinado con radioterapia. Las diferencias en el perfil de toxicidad de cisplatino frente a cetuximab en combinación con radioterapia también se confirmaron en el estudio RTOG 1016 en pacientes con cáncer de orofaringe relacionado con VPH (12), que mostró una tasa general similar de efectos adversos de grado ≥ 3 , con mayores tasas de nefrotoxicidad, ototoxicidad y supresión de la médula ósea con cisplatino más radioterapia y toxicidad cutánea más frecuente con el tratamiento con cetuximab. De manera similar, en el estudio De-ESCALaTE realizado en pacientes con cáncer de orofaringe VPH positivo de bajo riesgo, el grupo de cisplatino mostró tasas comparables de acontecimientos adversos tanto de alto grado como de todos los grados incluyendo disfagia a largo plazo y ninguna diferencia en la calidad de vida.

La tolerabilidad de estos regímenes puede ser diferente en pacientes VPH negativos, que son de mayor edad y tienden a tener más comorbilidades.

ALTERNATIVAS AL CISPLATINO TRISEMANAL: OTRAS PAUTAS DE PLATINO

Las alternativas al cisplatino serían otros regímenes de platino o cetuximab como la opción más recomendada en las guías.

Para limitar la toxicidad del cisplatino se ha dividido la dosis de 100 mg/m^2 cada 3 semanas en dosis semanales de 20 a 50 mg/m^2 . El cisplatino semanal de 40 mg/m^2 , el régimen semanal más comúnmente utilizado, no se ha evaluado en un gran estudio aleatorizado frente a la quimiorradioterapia o radioterapia sola con dosis altas simultáneas de cisplatino y actualmente está respaldado por un nivel de evidencia de categoría 2B en las guías internacionales (13). Un análisis retrospectivo sugirió una eficacia potencialmente reducida con este régimen (mediana de SG, $1,9$ frente a $4,3$ años para 40 mg/m^2 semanales frente a dosis altas de cisplatino, respectivamente) (14). Las tasas de cumplimiento informadas con cisplatino 40 mg/m^2 semanales son contradictorias: al menos un estudio (15) mostró un cumplimiento similar con ambos regímenes, mientras que tres estudios (incluido COMPLY en el entorno del mundo real) mostraron un mejor cumplimiento con dosis altas que con cisplatino semanal (16).

Las dosis semanales de cisplatino de $< 40 \text{ mg/m}^2$ no han logrado mostrar superioridad o no inferioridad a la radioterapia sola o a dosis altas de cisplatino en CECCLA en términos de eficacia y cumplimiento del tratamiento en múltiples ensayos.

En general, el tratamiento semanal con cisplatino está excluido por las mismas contraindicaciones que el esquema de dosis altas.

Podemos decir que el esquema semanal presenta eficacia demostrada en el escenario de la adyuvancia más que en el de la enfermedad localmente avanzada irreseccable.

A pesar de optimizar o adaptar los esquemas de tratamiento, aproximadamente el 50% de los pacientes con CECCLA desarrollan recurrencia de la enfermedad o metástasis dentro de los 2 años posteriores a completar el tratamiento, y los resultados de supervivencia para estos pacientes son malos.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Durante años ha existido un debate acerca de la utilización de quimioterapia como inicio de una secuencia terapéutica que continúa con el estándar de tratamiento basado en quimiorradioterapia, biorradioterapia o radioterapia sola.

Un metaanálisis mostró que la quimioterapia de inducción tenía una tasa significativamente mejor de supervivencia libre de progresión (SLP) y tasa de respuesta completa (RC) y una clara ventaja de supervivencia en pacientes con CECCLA no orofaríngeo (17). Un estudio de Ghi y cols. evaluó las diferencias de supervivencia

entre pacientes con y sin quimioterapia de inducción en CECCLA no resecable (18). Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un brazo con inducción o sin ella y posteriormente recibieron quimiorradioterapia o cetuximab más radioterapia. Los resultados mostraron que la inducción no influyó en el cumplimiento de la quimiorradioterapia por parte de los pacientes, además mejoró significativamente la tasa de respuestas completas (77 % frente a 53 %, $p = 0,0028$). El beneficio en SG de la quimiorradioterapia (HR = 0,83) o cetuximab combinado con radioterapia (HR = 0,57) después de la quimioterapia de inducción fue mayor que el de los brazos sin inducción previa. El grado de beneficio de la inducción podría ser diferente según el régimen terapéutico concomitante o posterior.

El grupo español TTCC realizó un ensayo utilizando un régimen estándar de TPF trisemanal seguido de quimiorradioterapia concomitante (19). El 30 % de los pacientes nunca recibió radioterapia, el 41 % de los pacientes necesitó una reducción de la dosis y el 17 % de los pacientes interrumpieron el tratamiento con quimiorradioterapia; como conclusión, la inducción puede influir en el cumplimiento del tratamiento radical negativamente. El estudio TTCC 2007-01 evaluó la eficacia y seguridad de cetuximab versus cisplatino en combinación con radioterapia después de la terapia de inducción de TPF en pacientes con CECCLA (T2-4, N2b +) (20). Los resultados mostraron que la terapia dirigida secuencial combinada con radioterapia proporcionó buenos beneficios de SG, SLP y control locorregional después de la terapia de inducción de TPF, y los beneficios de supervivencia de los dos regímenes de tratamiento fueron similares. Sin embargo, la tasa de eventos adversos graves de cualquier grado fue numéricamente menor en el grupo de cetuximab más radioterapia (22,8 % frente a 28,8 %). La inducción puede ser una de las opciones efectivas para pacientes con un buen estado funcional (PS), como PS ≤ 1 con grandes masas tumorales y alta carga de ganglios linfáticos. El cetuximab secuencial más radioterapia se benefició más de la quimioterapia de inducción y tuvo una incidencia numéricamente menor de efectos adversos graves que la quimiorradioterapia secuencial.

No se ha determinado completamente la estrategia óptima para la quimioterapia de inducción. Varios estudios han confirmado que el régimen TPF es superior al régimen PF para la terapia de inducción de CECCLA. El estudio TAX323 (21) demostró que, en comparación con el régimen PF (cisplatino, 5-fluorouracilo), el régimen TPF prolongó significativamente la SLP y la SG. De manera similar, el estudio TAX324 (22) mostró que la quimioterapia de inducción con TPF proporcionó mayores beneficios de SLP y SG para CECCLA localmente avanzado en comparación con PF. Sin embargo, si bien el régimen

de inducción de TPF tuvo mayor eficacia, también sufrió una mayor tasa de reacciones adversas. Por lo tanto, el tratamiento previo y el manejo de la toxicidad son una parte crucial de la selección de pacientes apropiados para la terapia de inducción.

A día de hoy, el tratamiento quimioterápico de inducción esquema TPF se utiliza en casos seleccionados con alto volumen tumoral, necesidad de respuesta clínica rápida y afectación adenopática importante. El metaanálisis de Pignon sigue considerando estándar la quimiorradioterapia, aunque la inclusión de estudios antiguos que no empleaban taxanos en las pautas de inducción y la variabilidad de los propios esquemas de inducción pueden generar sesgos en los resultados obtenidos. (23)

FUTURO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DEL CECCLA

Inmunoterapia combinada con radioterapia

Un área de desarrollo clínico para el tratamiento del CECCLA no resecado ha sido estudiar el papel de inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI) en combinación con quimiorradioterapia. La inmunoterapia ha cambiado el estándar de tratamiento del CECCLA recurrente y/o metastásico, sin embargo, no ha conseguido obtener mejores resultados que los ya conocidos considerados estándar en CECCLA no resecado.

Distintos ensayos clínicos de fase III se han desarrollado buscando un nuevo estándar en este campo.

El ensayo de fase III JAVELIN Head and Neck 100 obtuvo un resultado decepcionante. La adición de avelumab a la quimiorradioterapia no mejoró la SLP frente a placebo + quimiorradioterapia en pacientes con CECCLA no resecado (24).

De manera similar, el ensayo de fase III KEYNOTE-412, que evaluó pembrolizumab + quimiorradioterapia versus placebo + quimiorradioterapia seguida de pembrolizumab de mantenimiento o placebo en pacientes con CECCLA no resecado, no cumplió con su criterio de valoración principal de mejorar la supervivencia libre de eventos (25). Además, el ensayo de fase III REACH en pacientes con CECCLA no resecado, que evaluó la combinación de avelumab + cetuximab + radioterapia versus quimiorradioterapia en pacientes elegibles para cisplatino o cetuximab + radioterapia en pacientes no elegibles para cisplatino, no cumplió con el criterio de valoración principal de mejorar la SLP en pacientes no elegibles para cisplatino.

También el brazo de quimiorradioterapia resultó favorecido manteniéndose como estándar para pacientes elegibles para cisplatino (26). Por último, el estudio de fase II PembroRad, que investiga pembrolizumab + radioterapia en pacientes con CECCLA no reseca que no eran aptos para recibir cisplatino, no mejoró los resultados frente a cetuximab + radioterapia (27).

Actualmente, el ensayo de fase III IMvoke010 está investigando atezolizumab como tratamiento para pacientes con CECCLA que tienen un alto riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad después de una terapia local definitiva (28).

Inhibidores de proteínas inhibidoras de apoptosis

Un mecanismo de resistencia de las células tumorales del carcinoma de cabeza y cuello es la producción de proteínas inhibidoras de la apoptosis. Cuando esto ocurre la respuesta a cisplatino es menor y el pronóstico empeora. Se han desarrollado fármacos que inhiben estas proteínas inhibidoras.

Actualmente, están investigándose diversos inhibidores de IAP en ensayos clínicos en CECCLA: xevinapant y tolinapant. Se encuentra en desarrollo un ensayo de fase I de tolinapant en combinación con radioterapia en pacientes no elegibles para cisplatino con enfermedad no reseca (no se han publicado datos hasta la fecha).

También un ensayo de fase III de xevinapant en combinación con quimiorradioterapia en pacientes con enfermedad no reseca; y un ensayo de fase III de xevinapant en combinación con radioterapia en el postoperatorio adyuvante en pacientes no elegibles para cisplatino. De estos inhibidores, xevinapant es el más avanzado en términos de desarrollo clínico y, hasta la fecha, el único inhibidor de IAP que ha demostrado actividad antitumoral en CECCLA no reseca en un estudio de fase II. En este estudio 96 pacientes con CECCLA no reseca fueron asignados aleatoriamente para recibir xevinapant 200 mg/día (días 1 a 14 de ciclos de 3 semanas, durante 3 ciclos) + quimiorradioterapia (cisplatino 100 mg/m² cada 3 semanas el día 2 de cada ciclo, durante 3 ciclos combinados con radioterapia de intensidad modulada 70 Gy -2 Gy/día, 5 días/semana durante 7 semanas-) o placebo + quimiorradioterapia. A los 18 meses una proporción significativamente mayor de pacientes logró el control locorregional (criterio de valoración principal) con xevinapant + quimiorradioterapia (54 %; IC 95 %, 39-69) frente a placebo + quimiorradioterapia (33 %; IC 95 %, 20-48; *odds ratio*, 2,74; IC del 95 %, 1,15-6,53; *p* = 0,0232) (29). Durante 3 años de seguimiento, xevinapant + quimiorradioterapia prolongaron la SLP y la duración de la respuesta

frente a placebo + quimiorradioterapia: no se alcanzó la mediana de SLP frente a 16,9 meses (HR 0,33; IC 95 %, 0,17-0,67; *p* = 0,0019). El riesgo de muerte o progresión de la enfermedad después de la respuesta inicial se redujo en el 79 % (HR 0,21; IC 95 %, 0,08-0,54; *p* = 0,0011). El riesgo de muerte durante 5 años de seguimiento se redujo a más de la mitad con xevinapant + TRC frente a placebo + quimiorradioterapia (HR 0,47; IC del 95 %, 0,27-0,84; *p* = 0,0101) (30).

En resumen, los resultados del ensayo de fase I/II de xevinapant + quimiorradioterapia en pacientes con CECCLA no reseca sugieren que la adición de xevinapant a la quimiorradioterapia estándar es bien tolerada y produce resultados clínicos superiores en comparación con placebo + quimiorradioterapia.

Se encuentran en curso estudios de fase III, aleatorizados, controlados con placebo y doble ciego que evalúan xevinapant en pacientes con CECCLA.

CONCLUSIÓN

Todavía no se ha modificado el estándar de tratamiento en CECCLA no reseca.

Hay opciones para pacientes en los que el cisplatino no resulta adecuado, como cetuximab o esquemas de platino alternativos. El futuro puede ser optimizar la inhibición de la vía de inhibidores de la apoptosis y lograr incorporar la inmunoterapia a la secuencia del tratamiento de CECCLA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Blanchard P, Landais C, Petit C, Zhang Q, Grégoire V, Tobias J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 100 randomized trials and 19,248 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 6):950.
2. Spreafico A, Huang SH, Xu W, Granata R, Liu CS, Waldron JN, et al. Impact of cisplatin dose intensity on human papillomavirus-related and -unrelated locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2016;67:174-82. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.08.013
3. Szturz Petr, Wouters K. Low-Dose vs. High-Dose Cisplatin: Lessons Learned From 59 Chemoradiotherapy Trials in Head and Neck Cancer. *Front Oncol* vol 9. 86
4. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8. DOI: 10.1056/NEJMoa031317
5. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44. DOI: 10.1056/NEJMoa032646

6. Dunst J, Hildebrandt G, Becker-Schiebe M, Kuhnt T, Weykamp F, Richetti A, et al. Assessment of therapeutic compliance of patients treated with cisplatin plus radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck -first results of the retrospective, anonymized, observational, European, multicenter COMPLY trial. Presented at: 6th Trends in Head and Neck Oncology; Nice, 2017.
7. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Martucci F, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2012;48(3):266-71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.005
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, 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;11:21-8. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
10. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:191-200. DOI: 10.1093/annonc/mdr139
11. Russi EG, Bensadoun RJ, Merlano MC, Bourhis J, Ricardi U, Giralt J, et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading. *Ann Oncol* 2013;24:2463-5.
12. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X
13. NCCN Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_4
14. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Martucci F, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oncol Oral* 2012;48:266-71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.005
15. Mitra D, Choudhury K, Rashid MA. Concurrent chemotherapy in advanced head and neck carcinoma: A prospective randomized trial. *Bangladesh J Otorrinolaringol* 2011;17:88-95. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjo.v17i2.8847>
16. Tsan DL, Lin CY, Kang CJ, Huang SF, Fan KH, Liao CT, et al. The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol* 2012;7:215. DOI: 10.1186/1748-717X-7-215
17. Kim R, Hahn S, Shin J, Ock C-Y, Kim M, Keam B, et al. The effect of induction chemotherapy using docetaxel, cisplatin, and fluorouracil on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):907-16. DOI: 10.4143/crt.2015.359
18. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, 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(9):2206-12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299
19. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216-25. DOI: 10.1093/annonc/mdt461
20. Hitt R, Mesia R, Lozano A, Iglesias Docampo L, Grau JJ, Taberna M, et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer. *Oral Oncol* 2022;134:106087. DOI:10.1016/j.oraloncology.2022.106087
21. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Goria T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028
22. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5
23. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al.; MACH-NC Collaborative Group. 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;156:281-93. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
24. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, 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;22:450-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3
25. Machiels J, Tao Y, Licitra L, Burtness B, Tahara M, Rischin D, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2024;25(5):572-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00100-1
26. Tao Y, Aupérin A, Sun X, Sire C, Martin L, Coutte A, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: The safety phase of a randomised phase III trial GORTEC 2017-01 (REACH). *Eur J Cancer* 2020;141:21-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.008
27. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol* 2023;34(1):101-10. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.006
28. Haddad R, Wong DJ, et al. IMvoka010: randomized phase III study of atezolizumab (atezo) as adjuvant monotherapy after definitive therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2019;79 (Suppl 13):CT123-CT123. DOI:10.1158/1538-7445.AM2019-CT123
29. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, Pointreau Y, Sire C, Kaminsky MC, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1173-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30327-2
30. Bourhis J, Le Tourneau C, Calderon B, Martin L, Sire C, Pintreau Y, et al. 5-year overall survival (OS) in patients (pts) with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN) treated with xevinapant + chemoradiotherapy (CRT) vs placebo + CRT in a randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2022;33;Abstract LBA33.

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello en pacientes no candidatos a platino

Head and neck squamous cell in patients not eligible for platinum

Zara Vidales Sepúlveda¹, Marc Oliva²

¹Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

²Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Resumen

Palabras clave:

Inelegible para cisplatino. Frágil. Tratamiento adaptado.

El cisplatino es un componente esencial del tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tanto en la enfermedad localmente avanzada como en la recurrente/metastásica. Sin embargo, la toxicidad aguda y crónica del cisplatino no es asumible en todos los pacientes; está contraindicado absoluta o relativamente en diferentes situaciones clínicas. A lo largo de este trabajo se resume la evidencia disponible de combinaciones libres de cisplatino para el tratamiento de la enfermedad en fase localmente avanzada y en fase recurrente-metastásica.

Abstract

Keywords:

Unfit for cisplatin. Frail. Adapted treatment.

Cisplatin is an essential drug in the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck, both in locally advanced and recurrent/metastatic disease. However, cisplatin-based treatment is not always feasible due to its acute and chronic toxicity, being absolutely or relatively contraindicated in different clinical situations. Throughout this study, we summarize the available information of cisplatin-free treatments.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Vidales Sepúlveda Z, Oliva M. Carcinoma escamoso de cabeza y cuello en pacientes no candidatos a platino. Rev Cáncer 2024;38(2):60-69

DOI: 10.20960/revcancer.00069

Correspondencia:

Marc Oliva. Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199. 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: moliva@iconcologia.net

INTRODUCCIÓN AL PACIENTE FRÁGIL Y NO CANDIDATO A CISPLATINO

El cisplatino es un componente esencial del tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC), tanto en la enfermedad localmente avanzada (LA) como en la recurrente/metastásica (R/M). Sin embargo, la toxicidad aguda y crónica del cisplatino no es asumible en todos los pacientes; está contraindicado absoluta o relativamente en diferentes situaciones clínicas (1).

Edad

El impacto de la edad en la tolerancia al tratamiento está influenciado por múltiples factores, como las comorbilidades, el estado funcional y el nutricional y el apoyo social. Por tanto, es fundamental tomar las decisiones sobre la ineligibilidad al cisplatino basándonos en la edad biológica y no en la edad cronológica. Es de especial importancia detectar al paciente vulnerable o frágil mediante el uso de herramientas de *screening* oncogeriátrico, lo que permitiría una posterior valoración geriátrica integral (VGI) (2), que se tratará más adelante. La población > 70 años se encuentra infrarrepresentada en los estudios de QT concurrente radical y adyuvante en pacientes con CECCLA, con lo que la evidencia del beneficio de cisplatino en este subgrupo es más discutida (3). Existe un metaanálisis de estudios aleatorizados y varios registros nacionales en los que no se observa un beneficio en supervivencia global (SG) al añadir cisplatino al tratamiento con radioterapia (RDT) en > 70 años (4,5). Sin embargo, algunos trabajos recientemente publicados apuntan hacia un potencial beneficio del cisplatino en pacientes de entre 70 y 75 años, si bien es cierto que a expensas de una elevada toxicidad (6,7). Es importante tener en cuenta el riesgo competitivo de la mortalidad por otras causas en los pacientes añosos cuando el objetivo primario es la SG. En este escenario, la supervivencia cáncer-específica u otros parámetros de eficacia deberían tenerse en cuenta cuando evaluamos la eficacia de los tratamientos. Con base en ello, si bien la edad > 70 años no es una contraindicación absoluta para recibir cisplatino, es un factor importante a tener en cuenta en la toma de decisiones (1,8).

Estado funcional y estado nutricional

Aquellos pacientes con un deterioro del estado funcional, definido como un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) *performance status* ≥ 2 o índice de Karnofsky (IK) ≤ 70 , presentan una menor adherencia terapéutica y mayores toxicidades derivadas de la quimioterapia (QT), así como una menor SG (4,6,7). Por ello, el uso del cisplatino no está generalmente recomendado en esta po-

blación, si bien es importante valorar qué factores contribuyen al ECOG (comorbilidades, estado nutricional o síntomas asociados al tumor) en la toma de decisiones.

La desnutrición y la pérdida de peso $\geq 20\%$ antes del inicio del tratamiento se han relacionado con un aumento de sus interrupciones, de las hospitalizaciones, de la mortalidad y con una menor supervivencia (9). Por ello, los diferentes consensos recomiendan precaución con el uso del cisplatino en pacientes desnutridos y señalan una potencial contraindicación en aquellos pacientes con una pérdida ponderal involuntaria $\geq 20\text{-}30\%$ (1,8,10).

Comorbilidades

El perfil de efectos secundarios agudos o crónicos del cisplatino, especialmente cuando se administra a altas dosis, incluye nefro- y ototoxicidad, mielosupresión y eventos cardiovasculares. Por ello, existen comorbilidades clásicas en las que el cisplatino se encuentra contraindicado por el alto riesgo de complicaciones: aclaramiento de creatinina $< 50\text{-}60$ mL/min, hipoacusia o *tinnitus* \geq grado 2, neuropatía \geq grado 2, cirrosis *child-pugh* B o C, insuficiencia cardíaca con FEVI intermedia o deprimida (FEVI $< 50\%$) con disnea funcional de clase NYHA III-IV, vasculopatía arterial con repercusión clínica, mielosupresión previa primaria o adquirida (hemoglobina < 9 g/dl, neutrófilos $< 1500/\text{mm}^3$, plaquetas $< 1 \times 10^5/\text{mm}^3$), infecciones latentes activas no controladas (hepatitis B o C y VIH con carga viral detectable, tuberculosis, etc.) e hipersensibilidad al cisplatino (1,8,10). Por último, la presencia de toxicidad crónica y la dosis acumulada de cisplatino (en caso de recaída o segundos primarios) puede condicionar una contraindicación relativa o absoluta. Los consensos más frecuentes recomiendan precaución con el uso de cisplatino si el paciente ha recibido previamente dosis superiores a 200 mg/m^2 o tres ciclos de QT de inducción basada en cisplatino (1,8,10).

Valoración geriátrica integral

La combinación del envejecimiento demográfico y la exposición creciente a carcinógenos está llevando a un creciente diagnóstico de CECC en pacientes de edad avanzada y con múltiples comorbilidades asociadas. Existe una alta prevalencia de fragilidad en los pacientes con CECC (11-13). El estándar de referencia para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la VGI, que evalúa los diferentes aspectos de la vida del paciente y su entorno que puedan tener un impacto en cómo el paciente tolera y responde a los tratamientos. La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y pronóstico no cáncer-dependiente. Además,

incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar o apoyar estas condiciones y realizar un seguimiento durante el tratamiento (14). La implementación de estas intervenciones ha demostrado reducir la tasa de efectos secundarios y de ingresos por complicaciones del tratamiento, además de mejorar la adherencia (15). Los recursos necesarios para implementar la VGI de rutina (espacio, tiempo y disponibilidad de geriatras) no son fácilmente asumibles por la mayoría de los centros, por lo que han planteado alternativas que, si bien no pueden sustituir el beneficio de la VGI, sí permiten una implementación universal. La principal alternativa es el uso de herramientas de cribado, que permiten diferenciar a los pacientes en buenas condiciones de salud, y candidatos a un manejo habitual de aquellos pacientes que requerirán una valoración geriátrica para determinar su perfil de fragilidad y muy probablemente una adaptación de la estrategia terapéutica. Las herramientas de cribado más utilizadas y validadas en relación con el paciente oncológico son el *Vulnerable Elderly Survey* (VES-13) y el *Geriatric 8* (G8) (16).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA O LOCALMENTE AVANZADA

Tratamiento radical basado en radioterapia

En pacientes con CECCLA no candidatos a cisplatino a dosis altas (o cisplatino semanal como alternativa), actualmente las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y ESMO recomiendan tratamiento sistémico concurrente con RDT con carboplatino y 5 fluoruracilo (5-FU) (categoría 1), cetuximab (categoría 2B), docetaxel (únicamente en NCCN) y RDT con alte-

ración del fraccionamiento (17,18). Finalmente, las guías SEOM recomiendan el uso de RDT exclusiva o bio-RDT basada en cetuximab en función del estado clínico del paciente (19). A lo largo de este apartado se revisa la evidencia disponible de las diferentes opciones (Tabla I).

La combinación de carboplatino/5FU con RDT se basa en un estudio de fase III que incluía pacientes con carcinoma de orofaringe y en el que el tratamiento concomitante demostró superioridad respecto a la RDT sola en términos de SG (22 frente al 16 %, $p = 0,05$) y control locorregional (CLR) a 5 años (48 frente al 25 %, $p = 0,002$) (20). Ambas estrategias (cisplatino dosis altas y CBCDA + 5FU) no se han comparado directamente en estudios prospectivos y aleatorizados. Un metaanálisis que estudia ambos abordajes demostró menor SG, menor adherencia y mayor toxicidad hematológica en el grupo de carboplatino. La tasa de nefrotoxicidad y de mucositis fue mayor en el grupo de cisplatino (21).

El uso del cetuximab en combinación con RDT se basa en un estudio de fase III, que comparó RDT sola con o sin cetuximab. La combinación con cetuximab presentó mayor CLR (medianas de 24,4 frente a 14,9 meses, HR: 0,68; IC 95 %, 0,52-0,89; $p = 0,005$) y SG (mediana de 49,0 frente a 29,3 meses, HR: 0,73; IC 95 %, 0,56-0,95, $p = 0,018$) sin aumentar de forma significativa la toxicidad global, si bien la tasa de toxicidad cutánea y de mucositis fue mayor en el grupo de cetuximab. Una de las principales limitaciones de este estudio es el uso de radioterapia de intensidad no modulada (IMRT) ni normofraccionada en casi el 70 % de los pacientes (22). Posteriormente, se han publicado dos estudios aleatorizados de no inferioridad entre dosis altas de cisplatino y cetuximab en combinación con RDT en pacientes con carcinoma de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (VPH): se observa una menor supervivencia libre de pro-

Tabla I. Comparación de opciones terapéuticas de la enfermedad LA (fase III y metaanálisis)

Estudio	Tratamientos	n	Seguimiento	SG - HR
MACH-NC (4)	Metaanálisis: RDT-CDDP frente a RDT	10 680	5 años	Beneficio absoluto: 6,5 % (IC 95 %, 4,8-8,4) HR: 0,83 (IC 95 %: 0,79-0,86), $p < 0,0001$
Denis (20)	Fase II-III: RDT-carbo / 5 FU frente a RDT	226	5 años	22,4 frente a 15,8 %, $p = 0,05$ HR no reportada
Bonner (22)	Fase III: RDT-cetuximab frente a RDT	434	5 años	49,0 frente a 29,3 meses HR: 0,73 (IC 95 %, 0,56-0,95), $p = 0,03$
Patil (25)	Fase III: RDT-docetaxel frente a RDT	356	2 años	50,8 % frente a 41,7 % HR: 0,75 (IC 95 %, 0,57-0,98), $p = 0,035$
MARCH (26)	Metaanálisis: RDT normofraccionada frente a alt. fraccionamiento	11 969	5 años	Beneficio absoluto: 3,1 % (IC 95 %, 1,3-4,9) HR: 0,94 (IC 95 %, 0,90-0,98), $p = 0,0033$

gresión (SLP) y SG para el grupo de cetuximab en ambos (23,24). No existen estudios comparadores directos entre tumores VPHLA negativos, pero el cetuximab podría ser una opción para aquellos pacientes *unfit* para cisplatino, si bien ha de tenerse en cuenta que el estudio no se diseñó concretamente para esta población, que el porcentaje de pacientes con un $IK \leq 80$ era de aproximadamente el 30 % y que en el análisis por subgrupos no parecía haber claro beneficio en > 65 años (22).

Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado de fase II-III que comparaba docetaxel semanal 15 mg/m² en combinación con RDT frente a RDT en pacientes con CECCLA no candidatos a cisplatino, tanto en quimioterapia-radioterapia (QT-RT) radical como en adyuvancia. La SLP y la SG a 2 años fueron superiores en el grupo de docetaxel: del 42 frente al 30 % (HR: 0,673; IC 95 %, 0,52-0,87, $p = 0,002$) y del 50,8 frente al 41,7 % (HR: 0,747; IC 95 %, 0,569-0,980; $p = 0,035$), respectivamente. La combinación con docetaxel presenta una mayor toxicidad, a expensas de mucositis y odinodisfagia (25). Este estudio presenta importantes limitaciones: estudio unicéntrico realizado en La India, incluye población mixta (69 %, tratamiento radical basado en RDT; 31 %, adyuvante pos-IQ), 70 % RDT 2D y se realizó un cierre precoz del reclutamiento, por lo que sus resultados deben interpretarse con cautela.

Finalmente, y revisado en un metaanálisis, una opción para los pacientes no candidatos a cisplatino es la RDT con alteraciones del fraccionamiento sin tratamiento sistémico concurrente, dado que ha demostrado un aumento de la SG comparada con la RDT normofraccionada, con HR 0,94 (IC 95 %, 0,9-0,98, $p = 0,003$) y un beneficio absoluto a los 5 años del 3,1 % y a 10 años del 1,2 %. Es interesante mencionar que la SG fue significativamente inferior en aquellos que recibieron RDT con fraccionamiento alterado en el contexto de una QT-RT basada en cisplatino (HR 1,22, IC 95 %, 1,05-1,42; $p = 0,0098$) (26).

QT de inducción en paciente no candidato a cisplatino

El uso de la QT de inducción no ha demostrado un aumento de la SG comparado con QT-RT concurrente, pero puede ser una opción en pacientes con alta carga de enfermedad sintomática y para la preservación de la laringe (4). Los esquemas clásicos de QT de inducción están basados en una combinación con cisplatino (TPF) y no se dispone de estudios aleatorizados sobre el uso de QT de inducción con esquemas no basados en platino. A continuación, revisaremos la evidencia de inducción adaptada a pacientes frágiles o no candidatos a cisplatino (Tabla II).

El primer estudio prospectivo publicado es un estudio de fase II que incluyó a CECCLA irreseccable ($\geq N2b$ o superior),

tratados con carboplatino, nab-paclitaxel y cetuximab semanal durante 6 semanas seguido de RDT en combinación con tratamiento sistémico (cisplatino semanal, cetuximab y platino/taxano). Presenta una tasa de respuesta (TR) del 76,3 %, una SLP a 3 años del 72 % (IC 95 %, 55-84 %) y una SG a 3 años del 80 % (IC 95 %, 63-90 %) (27). Posteriormente, en el ensayo clínico de fase II PANTERA con un solo brazo, los pacientes con CECCLA recibían 9 semanas de paclitaxel y panitumumab de inducción seguidas de RDT y panitumumab con una TR del 66,7 % (IC 95 %, 53,7-79,6 %), una SLP de 12,1 meses (IC 95 %, 7,6-35) y una SG de 34,5 meses (IC 95 %, 14,3-NA) (28). Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los ensayos clínicos de fase III, incluyendo el panitumumab, han resultado negativos (29) y, por tanto, la combinación con panitumumab no dispone de aprobación ni de indicación por parte de agencias reguladoras.

Existen varios estudios retrospectivos con esquemas de poli-QT adaptados en pacientes inelegibles para cisplatino. El primero de ellos revisa el papel del carboplatino AUC2 y del paclitaxel 80 mg/m² semanal durante 6 semanas en pacientes con CECCLA. Presenta una TR del 46,7 %, una mediana de SLP del 10,36 (IC 95 %, 6,73-14,0) y una SG de 16,53 meses (IC 95 %, 4,22-28,8) (30). El segundo estudio revisa la eficacia del carboplatino, de paclitaxel y del cetuximab semanal de inducción en pacientes con CECC irreseccable no candidato a TPF. Resulta una TR del 87 %, así como una mediana de SLP y SG de 29,4 y 34,8 meses, respectivamente (31). Más recientemente, se ha publicado una serie retrospectiva multicéntrica de 57 pacientes con CECCLA *unfit* para cisplatino que fueron tratados con una combinación de paclitaxel y cetuximab semanal durante 9 semanas seguidos de tratamiento radical (mayoritariamente RDT con cetuximab). Las TR completas fueron del 45,6 %, con una SLP de 10,7 meses y una SG de 22,9 meses; además, presentaba un perfil de tolerancia manejable (32).

Por tanto, si bien la QT de inducción sin cisplatino es una estrategia con escasa evidencia, puede valorarse en pacientes frágiles con alta carga sintomática de forma altamente seleccionada.

Tratamiento radical basado en cirugía: adyuvancia

A este respecto, el estudio de fase II RTOG-0234 asignó aleatoriamente a pacientes con CECCLA con criterios de adyuvancia a recibir RDT concurrente a cisplatino 30 mg/m² semanal frente a docetaxel semanal 15 mg/m². Este estudio demostró una SG a 2 años del 69 % para el grupo de cisplatino y del 79 % para el grupo de docetaxel; la SLP a 2 años fue del 57 y del 66 %, respectivamente (33).

Tabla II. Resumen de la evidencia disponible sobre inducción (QT) en población *unfit* para cisplatino (dosis alta o semanal)

Estudio	Diseño	Población	Criterios de fragilidad	Régimen de QT	Respuesta a QT	Régimen pos-QT	Respuesta al tratamiento
Martínez-Trufero y cols., 2021 (28)	Prospectivo Fase II	n = 51 Estadio III-IVb (+ laringe y cavidad oral)	Algún criterio - Edad > 70 - ECOG 2 - ACE-27: leve / moderada - Albúmina 2-3,5 g/día	Paclitaxel 80 mg/m ² semanal + panitumumab 6 mg/kg q2w	TR = 66,7 % mSLP = 12,2 m mSG = 31,9 m	RT + panitumumab q2w	Respuesta radiológica completa 43,1 %
Patil y cols., 2014 (30)	Retrospectivo	n = 15 Estadio Iva-IVb (+ cavidad oral)	≥ 2 criterios: - Edad > 60 - ECOG 2-2 - Comorbilidad no controlada - IMC < 20 kg/m ²	Paclitaxel 80 mg/m ² semanal + carboplatino AUC2	TR 66,7 % mSLP: 10,36 m mSG: 16,53	RDT (n = 1) RDT + QT (n = 3) Cirugía + QT (n = 3)	No reportado
Shirashu y cols., 2020 (31)	Retrospectivo	n = 24 cT3-4b N2-3 (+ oro- e hipofaringe)	TPF inelegible por al menos 1: - Edad > 70 - ECOG 2 - Fracaso renal - Insuficiencia cardíaca - Ictus - Diabetes	Paclitaxel (60-100 mg/m ²) d 1,8 + carboplatino AUC 1,5-2,5 d 1,8 + cetuximab 400 mg/m ² (primera dosis) → 250 mg/m ² d 1, 8; 15 q3w	TR 87 % mSLP: 29,4 m mSG: 34,8 m	RDT-QT (cisplatino trisemanal, carboplatino trisemanal, carboplatino semanal) RDT-cetuximab	Respuesta radiológica: 88 %
Marín-Jiménez y cols., 2022 (32)	Retrospectivo	n = 57 Estadio III-IVb (laringe y orofaringe)	Algún criterio - Edad > 70 - ECOG 2 - Comorbilidad contraíndica cisplatino	Paclitaxel 80 mg/m ² + cetuximab (400 mg/m ² dosis carga, seguido 250 mg/m ²) semanal x 9	TR 80,9 % mPFS: 10,7 m mSG: 22,9 m	RDT ± cetuximab	TR: 68,8 %

Adaptado de: Marín-Jiménez y cols. (32).

Si bien existen resultados positivos de la adición del docetaxel a RDT en pacientes inelegibles para cisplatino en un estudio de fase III, estos datos provienen de un estudio con solo un 31 % de pacientes tratados en adyuvancia, sin datos específicos sólidos reportados para esta población (25). Por ello, en los pacientes con CECCLA intervenidos con margen afecto o próximo (< 5 mm) o extensión extracapsular, el tratamiento estándar en paciente *unfit* para cisplatino continúa siendo la RDT adyuvante hasta 66 Gy a 2 Gy/Fx sin tratamiento sistémico, dado que no existen resultados positivos de estudios de fase III aleatorizados específicos en esta población (19).

Combinaciones en desarrollo y perspectivas futuras

El desarrollo de la inmunoterapia (IO) y de nuevas moléculas que interfieren en la reparación del daño del ADN ha abierto una nueva puerta hacia posibles nuevas combinaciones que podrían mejorar los resultados de supervivencia en pacientes con CECCLA tratados con RDT (34).

Los agentes anti-PD(L)1 se han evaluado en combinación con RDT y con RDT cetuximab en dos ensayos aleatorizados para población *unfit* para cisplatino (ambos con brazo comparador RT-cetuximab) (35,36). Pese a tener una eficacia similar y un buen perfil de seguridad, los dos estudios han resultado negativos para superioridad en cuanto a su objetivo primario y, por lo tanto, su uso no se ha aprobado en esta población.

Recientemente hemos conocido los resultados negativos en CLR y SG del nimorazole, un agente modificador de la hipoxia, en un estudio de fase III controlado con placebo en combinación con RDT de tipo IMRT en pacientes no candidatos a cisplatino ni a cetuximab (37).

Una de las nuevas moléculas con un mayor desarrollo hasta la fecha es xevinapant, un inhibidor oral de primera generación de las proteínas inhibidoras de la apoptosis que favorece en última instancia la apoptosis de las células tras el daño inducido por la RDT. Esta molécula está siendo evaluada en un estudio de fase III en combinación con RDT adyuvante para pacientes resecaados, con factores de alto riesgo de recaída y que no son candidatos a cisplatino (estudio XRAY VISION, NCT05386550). Además, xevinapant, en combinación con RDT, también está siendo evaluado como parte del tratamiento radical del CECCLA en dos escenarios. El primero de ellos, en combinación con RDT para CECCLA *unfit* para cisplatino por edad ≥ 70 con cribaje oncogeriátrico o comorbilidades (estudio RAVINA, NCT05724602); el segundo estudio es combinación con cetuximab en pacientes con CECCLA *unfit* para cisplatino (NCT05930938).

Un abordaje en desarrollo es la combinación con moléculas que interfieren en el mecanismo de reparación del daño del ADN causado por la RDT, como los inhibidores del PARP e inhibidores de ATR/ATM (34,38). La combinación de anti-PD1 con inhibidores del PARP de inducción y mantenimiento tras tratamiento radical (RDT) en pacientes *unfit* para cisplatino está siendo testado en el estudio RADIANT (NCT05784012), un estudio de fase II patrocinado por el Grupo Español para el Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC).

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

Los estudios de fase III aleatorizados que han dado lugar a la aprobación de los principales esquemas de tratamiento tanto en primera línea para la enfermedad R/M sensible a platino (EXTREME, KEYNOTE-048 y TPEX) como la enfermedad platino-refractaria (CHECKMATE 141) han excluido al paciente frágil o ECOG2, y la proporción de pacientes > 65-70 años se encuentra infrarrepresentada (mediana de edad de 60-62 años, con un límite alto del rango intercuartílico no superior a 68-69 años) (39-42). A la hora de seleccionar el mejor tratamiento de primera línea, debemos distinguir entre los pacientes con comorbilidades que puedan contraindicar relativamente la poli-QT con platino-5FU o platino-docetaxel de los pacientes frágiles debido a otros factores, como son el ECOG, la desnutrición y la edad biológica.

En el paciente con ECOG2 o con edad > 70 años y vulnerables de acuerdo a la valoración oncogeriátrica, ni el pembrolizumab o el nivolumab en monoterapia ni la poliquimioterapia con cetuximab estarían recomendados en función del nivel de evidencia actual. Los estudios de Real-World data con pembrolizumab y nivolumab muestran una peor supervivencia y un aumento de complicaciones en pacientes con ECOG 2 (43,44). En el metaanálisis de Wu y cols, que incluye varias histologías tratadas con IO, se observa un beneficio en SLP y en SG tanto en pacientes jóvenes como añosos (≥ 65 años), si bien parece que la magnitud del beneficio sí podría ser edad-dependiente (45). En el estudio prospectivo ELDERS, en el que pacientes con > 70 años reciben tratamiento con anti-PD-L1 (cáncer de pulmón y melanoma), se evidencia que aquellos pacientes con G8 < 14 o vulnerables con base en la valoración geriátrica tienen un mayor riesgo de muerte y un mayor número de complicaciones y de toxicidad (46). El esquema ERBITAX (paclitaxel-cetuximab) es un esquema con una TR del 30-50 % y un buen perfil de tolerancia; es el que se recomienda para este tipo de pacientes en función de las guías SEOM (19,47). Es importante señalar que, en el estudio de fase II inicial, la población

incluida en este estudio era especialmente frágil, con un 61 % de la población con un IK del 70-80 % (47). En la posterior revisión retrospectiva multicéntrica del TTCC se incluyeron 531 pacientes inelegibles para cisplatino tratados con ERBITAX (el 50,3 % presentaba ECOG 2; el 32 %, comorbilidades que contraindicaban cisplatino; el 10,5 %, una dosis acumulada de cisplatino > 225 mg/m², y el 7,2 %, refractarios a platino). La TR fue del 37,7 %, con una mediana de PFS de 4,5 meses (IC 3,9-5 meses) y una SG de 9 meses (IC 95 %, 7,8-10,3 %); la toxicidad G3 más frecuentes fue *rash* acneiforme (6,8 %). Es obligado puntualizar que aquellos que recibieron IO en una línea posterior presentaron una mayor SG respecto a aquellos que no recibieron IO (29,8 frente a 13,8 meses, $p < 0,0001$) (48).

En pacientes *unfit* para cisplatino por comorbilidades o edad, pero que mantienen un ECOG 0-1, pueden usarse variaciones de los distintos regímenes de primera línea. En el estudio KEYNOTE-048, en el 60 % de los pacientes que recibieron QT, esta estuvo basada en carboplatino, por lo que los datos de la combinación de carboplatino/5FU/pembrolizumab son sólidos para pacientes PDL1 positivos (49). Es interesante mencionar que, en el análisis a 5 años, existe un beneficio del uso de QT-pembrolizumab en población ≥ 65 años. Este beneficio no es tan evidente para pembrolizumab en monoterapia (50). Un potencial nuevo abordaje está valorándose en el estudio de fase IV KEYNOTE-B10 (datos preliminares, presentados en ESMO2022), que incluye CECC-LA R/M tratado en pri-

mera línea con carboplatino/paclitaxel/pembrolizumab. En el momento del corte de datos, la TR fue del 49 %, con una mediana de SLP de 5,6 meses (IC 95 %, 4-7 meses) y una mediana de SG de 12,1 meses (IC 95%, 10-NA) (51). Finalmente, en pacientes PDL1 negativos, continúa siendo un estándar la poli-QT basada en platino y cetuximab (EXTREME y TPEX), si bien ha de tenerse en cuenta que en el estudio TPEX todos los pacientes recibían cisplatino y solo en caso de toxicidad se realizaba cambio a carboplatino; en el estudio EXTREME, casi el 50 % recibió carboplatino, pero este es el subgrupo que menos se beneficia en el análisis multivariante (39,42). Por ello, si bien los datos apuntan a una mayor evidencia para EXTREME en pacientes con carboplatino, deben tenerse en cuenta también las potenciales contraindicaciones a docetaxel y 5FU a la hora de elegir el esquema de tratamiento para pacientes PDL1 negativos.

Finalmente, en la figura 1 se recoge una adaptación gráfica de las guías SEOM con una integración de la decisión en función del estado funcional, de la edad y de la detección de fragilidad.

Nuevas estrategias y perspectivas futuras

Están desarrollándose nuevas estrategias de tratamiento para CECC R/M, principalmente con esquemas basados en combinaciones con IO y libres de QT. Esto es de especial relevancia para la población con comorbilidades

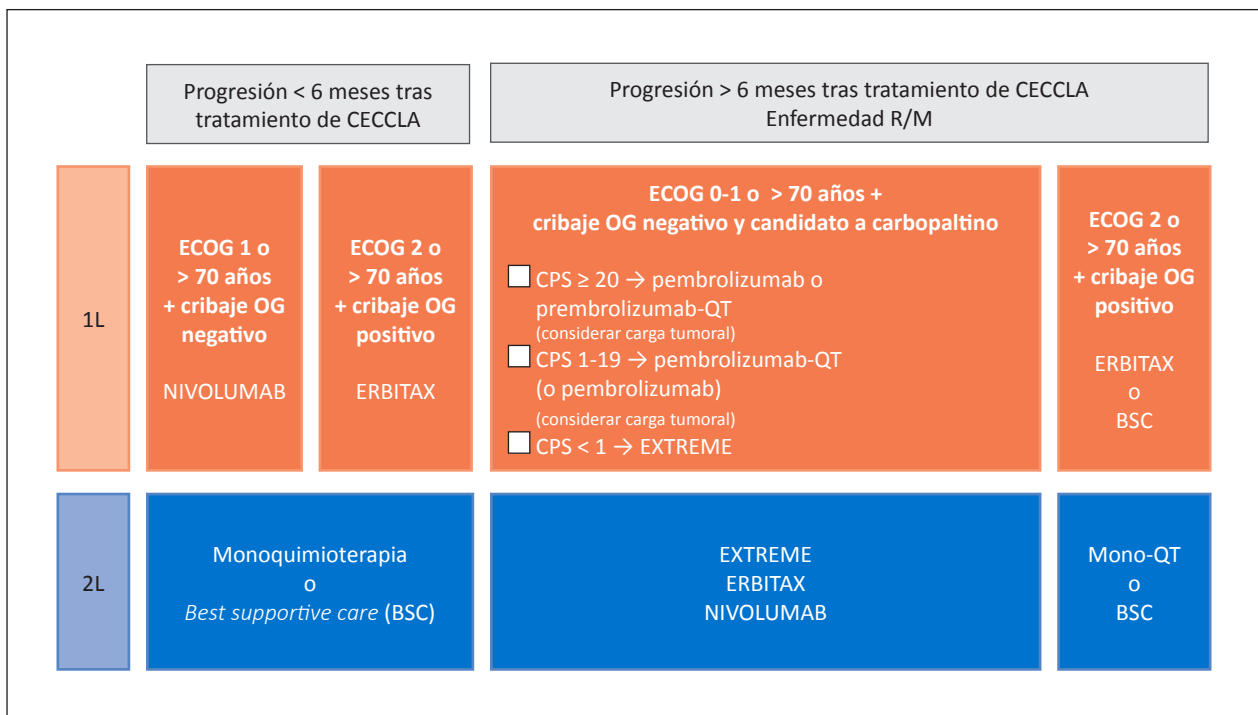


Fig. 1. Guías SEOM 2020. Adaptación a paciente no candidato a cisplatino.

que contraindican la QT, si bien es cierto que la mayoría de ensayos se centran en población ECOG-1 y en ocasiones excluyen pacientes con comorbilidades. Algunas nuevas combinaciones ya han resultado negativas, como, por ejemplo, la combinación de agentes anti-PD(L)1 y anti-CLTA4 (nivolumab + ipilimumab y durvalumab + tremelimumab) (52,53) o la combinación de monalizumab (anti-NKG2A) y cetuximab (54). La combinación de anti-PD(L)1 con otras familias de IO (anti-LAG, anti-TIM3, anti-OX40, etc.) se encuentra actualmente en vías de desarrollo. Otra estrategia de interés es la combinación de IO con vacunas peptídicas en tumores VPH-relacionados, con datos prometedores recientemente reportados en población previamente tratada con IO (55).

La combinación de cetuximab y pembrolizumab se ha evaluado en un estudio de fase II de un solo brazo en segunda línea o posterior en el que la TR fue del 45 % (IC 95 %, 28-62) y la mediana de SLP de 4,1 meses (IC 95 %, 3,9-4,5), con un 15 % de efectos adversos G3-4 (56). A la espera de un estudio de fase III esta combinación será especialmente relevante para la población *unfit* para cisplatino o con comorbilidades que contraindiquen la poli-QT.

Otra estrategia es la combinación de IO con inhibidores de tirosina-cinasa. Se han reportado en AHNS 2024 (American Head and Neck Society) los resultados negativos del estudio de fase III LEAP-010 (pembrolizumab/lenvatinib frente a pembrolizumab/placebo en primera línea en pacientes con PDL1 por CPS \geq 1). Ha presentado un beneficio en TR (46,1 frente a 24,5 %; $p < 0,001$) y en mPFS (7 frente a 2,8 meses; HR: 0,68 [IC 95 %, 0,55-0,83], $p < 0,05$), pero que no se traduce en beneficio en mSG (15 frente a 17,9 meses; HR: 1,15 [IC 95 %, 0,91-1,45], $p = 0,8820$); este último es el objetivo primario (57). Del mismo modo, están evaluándose múltiples fármacos intratumorales (virus oncolíticos, agonistas de STING, inhibidores de IDO, etc.) en combinación con IO CECC R/M y otros tumores (58).

Por último, y atendido a posibles modificaciones del tratamiento de QT-IO, estamos a la espera de la publicación de estudios que podrían ser relevantes. El primero de ellos es el KEYNOTE-B10, ya mencionado en el apartado previo y cuyo manuscrito está pendiente de publicación. El segundo estudio es el ensayo FRAIL-IMMUNE, un estudio de fase II de un único brazo con carboplatino/paclitaxel/durvalumab que ha reportado en ASCO2023 una TR del 80 % y una mediana de SG de 18 meses (IC 95 %, 11,9-NA) (59). El tercero de ellos es el ensayo NIVOTAX (NCT04282109, esponsorizado por el TTCC), un estudio de fase II que incluye CECC R/M no previamente tratado y *unfit* para cisplatino por ECOG, comorbilidades, alergia, hipersensibilidad o dosis previas acumuladas ≥ 225 mg/m².

Este estudio ha finalizado su reclutamiento y sus resultados serán muy relevantes de cara al de la población *unfit* en CECC.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn MJ, D'Cruz A, Vermorken JB, Chen JP, Chitapanarux I, Dang HQT, et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncol* 2016;53:10-6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.019
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* (London, England) 2013;381(9868):752-62.
- Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(2):262-8.
- Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, 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;156:281-93.
- Ward MC, Reddy CA, Adelstein DJ, Koyfman SA. Use of systemic therapy with definitive radiotherapy for elderly patients with head and neck cancer: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2016;122(22):3472-83.
- Mayer A, Wenzel W, Wollschläger D, Bostel T, Krüger M, Matthias C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy in elderly patients with head and neck cancer: a monoinstitutional, two-to-one pair-matching analysis. *Strahlentherapie und Onkol* 2022;198(2):159-70.
- Smile TD, Reddy CA, Matia B, Fleming CW, Domb C, Geiger JL, et al. A Reappraisal of Definitive Chemoradiotherapy for Older Adults with Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res* 2022;42(8):3845-52.
- Falco A, de Oliveira TB, Cacicedo J, Ospina AV, Ticona MÁ, Galindo H, et al. Ibero-american expert consensus on squamous cell carcinoma of the head and neck treatment in patients unable to receive cisplatin: Recommendations for clinical practice. *Cancer Manag Res* 2021;13:6689-703.
- Ghadjar P, Hayoz S, Zimmermann F, Bodis S, Kaul D, Badakhshi H, et al. Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck Cancer: Secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiat Oncol* 2015;10(1):1-7.
- De Castro G, Alves GV, Castro AF, Chaves ALF, De Marchi P, de Oliveira TB, et al. Criteria for eligibility to cisplatin in the curative treatment of head and neck cancer: Consensus opinion from a panel of experts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:30-4. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.009
- Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):386-96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017
- Bakas AT, Polinder-Bos HA, Streng F, Mattace-Raso FUS, Ziere G, de Jong RJB, et al. Frailty in Non-geriatric Patients with Head and Neck cancer. *Otolaryngol - Head Neck Surg* (United States) 2023;169(5):1215-24.
- Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: A systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091-101. DOI: 10.1093/annonc/mdu540
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
- Goede V. Frailty and Cancer: Current Perspectives on Assessment and Monitoring. *Clin Interv Aging* 2023;18:505-12.

16. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, Wedding U, Basso U, Colloca G, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOP recommendations. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2015;26(2):288-300.
17. Swartz LK, Swiecicki PL. *Head and Neck Cancers. Oncol Board Rev Bluepr Study Guid. Q&A Third Ed*; 2021. p. 185-95.
18. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462-75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
19. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol* 2021;23(5):913-21.
20. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French head and neck oncology and radiotherapy group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69-76.
21. Li Q, Guan J, Zhang Y, Chen M, Li L, Xiao N, et al. A meta-analysis comparing cisplatin-based to carboplatin-based chemotherapy in moderate to advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.15):6036-6036.
22. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomized trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21-8.
23. Mehanna H, Robinson M, Hartley A, Kong A, Foran B, Fulton-Lieuw T, 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(10166):51-60.
24. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)* 2019;393(10166):40-50.
25. Patil VM, Noronha V, Menon N, Singh A, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, et al. Results of Phase III Randomized Trial for Use of Docetaxel as a Radiosensitizer in Patients with Head and Neck Cancer, Unsuitable for Cisplatin-Based Chemoradiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2023;41(13):2350-61.
26. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Grégoire V, Nankivell M, et al. Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1221-37.
27. Weiss J, Gilbert J, Deal AM, Weissler M, Hilliard C, Chera B, et al. Induction chemotherapy with carboplatin, nab-paclitaxel and cetuximab for at least N2b nodal status or surgically unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2018;84:46-51. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.06.028
28. Martínez-Trufero J, Lozano Borbalas A, Pajares Bernad I, Taberna Sanz M, Ortega Izquierdo E, Cirauqui Cirauqui B, et al. Sequential chemotherapy regimen of induction with panitumumab and paclitaxel followed by radiotherapy and panitumumab in patients with locally advanced head and neck cancer unfit for platinum derivatives. The phase II, PANTERA/TTCC-2010-06 study. *Clin Transl Oncol* 2021;23(8):1666-77. DOI: 10.1007/s12094-021-02567-z
29. Siu LL, Waldron JN, Chen BE, Winquist E, Wright JR, Nabid A, et al. Effect of standard radiotherapy with cisplatin vs accelerated radiotherapy with panitumumab in locoregionally advanced squamous cell head and neck carcinoma a randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3(2):220-6.
30. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Muddu VK, Dhupal S, Arya S, et al. Weekly chemotherapy as Induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancer for patient's ineligible for 3 weekly maximum tolerable dose chemotherapy. *Indian J Cancer* 2014;51(1):20-4.
31. Shirasu H, Yokota T, Kawakami T, Hamauchi S, Onozawa Y, Ogawa H, et al. Efficacy and feasibility of induction chemotherapy with paclitaxel, carboplatin and cetuximab for locally advanced unresectable head and neck cancer patient's ineligible for combination treatment with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil. *Int J Clin Oncol* 2020;25(11):1914-20. DOI: 10.1007/s10147-020-01742-6
32. Marín-Jiménez JA, Oliva M, Peinado Martín P, Cabezas-Camarero S, Plana Serrahima M, Vázquez Masedo G, et al. Paclitaxel Plus Cetuximab as Induction Chemotherapy for Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Front Oncol* 2022;12:1-10.
33. Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2486-95.
34. Ngamphaiboon N, Chairoungdua A, Dajsakdipon T, Jiarpinitnun C. *Oral Oncology* 2023;145.
35. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol* 2023;34(1):101-10.
36. Bourhis J, Tao Y, Sun X, Sire C, Martin L, Liem X, et al. LBA35 Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LA-SCCHN): Randomized phase III GORTEC-REACH trial. *Ann Oncol* 2021;32(1):S1310. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.2112
37. Thomson DJ, Slevin NJ, Baines H, Betts G, Bolton S, Evans M, et al. Randomized Phase 3 Trial of the Hypoxia Modifier Nimorazole Added to Radiation Therapy with Benefit Assessed in Hypoxic Head and Neck Cancers Determined Using a Gene Signature (NIM-RAD). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2023;S0360-3016(23)08184-1. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.11.055
38. Karam SD, Reddy K, Blatchford PJ, Waxweiler T, DeLouize AM, Oweida A, et al. Final Report of a Phase I Trial of Olaparib with Cetuximab and Radiation for Heavy Smoker Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res* 2018;24(20):4949-59.
39. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweck A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
40. 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. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
41. Burtneß B, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab Alone or with Chemotherapy for Recurrent/Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in KEYNOTE-048: Subgroup Analysis by Programmed Death Ligand-1 Combined Positive Score. *J Clin Oncol* 2022;40(21):2321-32.
42. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouزيد 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, phas. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463-75.
43. Hanai N, Shimizu Y, Kariya S, Yasumatsu R, Yokota T, Fujii T, et al. Effectiveness and safety of nivolumab in patients with head and neck cancer in Japanese real-world clinical practice: a multicenter retrospective clinical study. *Int J Clin Oncol* 2021;26(3):494-506. DOI: 10.1007/s10147-020-01829-0
44. Thapa DA, Cowell DA, Peters DA, Noble DDJ, James DA, Lamb DC, et al. The UK Divide: Does having a Pembrolizumab-Chemotherapy option in head and neck cancer matter? Real-world experience of first-line palliative pembrolizumab monotherapy and pembrolizumab-chemotherapy combination in Scotland. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2024;S0936-6555(24)00071-2. DOI: 10.1016/j.clon.2024.02.004
45. Wu Q, Wang Q, Tang X, Xu R, Zhang L, Chen X, et al. Correlation between patients' age and cancer immunotherapy efficacy. *Oncoimmunology* 2019;8(4):1-9. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1568810

46. Gomes F, Lorigan P, Woolley S, Foden P, Burns K, Yorke J, et al. A prospective cohort study on the safety of checkpoint inhibitors in older cancer patients – the ELDERS study. *ESMO Open* 2021;6(1):100042. DOI: 10.1016/j.esmoop.2020.100042
47. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernández JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
48. Rubió-Casadevall J, Cirauqui Cirauqui B, Martínez Trufero J, Plana Serrahima M, García Castaño A, Carral Maseda A, et al. TTCC-2019-02: real-world evidence of first-line cetuximab plus paclitaxel in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2023;13:1-14.
49. 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. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
50. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790-802.
51. Dzienis MR, Cundom JE, Fuentes CS, Hansen AR, Nordlinger MJ, Pastor AV, et al. 651O Pembrolizumab (pembro) + carboplatin (carbo) + paclitaxel (pacli) as first-line (1L) therapy in recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Phase VI KEYNOTE-B10 study. *Ann Oncol* 2022;33:S839-40. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.07.775
52. 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* 2023;41(12):2166-80.
53. Psyrri A, Fayette J, Harrington K, Gillison M, Ahn MJ, Takahashi S, et al. Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol* 2023;34(3):262-74.
54. Fayette J, Licitra LFL, Harrington KJ, Haddad R, Siu LL, Liu YC, et al. 854O INTERLINK-1: Phase III study of cetuximab (CTX) ± monalizumab (M) in participants (pts) with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) with disease progression on/after platinum chemotherapy (CT) and previously treated with an immune checkpoint inhibitor (ICI). *Ann Oncol* 2023;34:S554-5. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2000
55. Kong AH, Klein Hesselink MS, Aguilera B, Adkins D, Even C, Fayette J, et al. Phase 2 study of ISA101b (peltopepimut-S) and cemiplimab in patients with advanced HPV16+ oropharyngeal cancer who failed anti-PD1 therapy. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16):6028-6028.
56. Sacco AG, Chen R, Worden FP, Wong DJL, Adkins D, Swiecicki P, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):883-92.
57. Bauman J, Cancer GW. 2024 Multidisciplinary Head and Neck Cancers 2024 Multidisciplinary Head and Neck Cancers Symposium; 2024.
58. Melero I, Castanon E, Álvarez M, Champiat S, Marabelle A. Intratumoural administration and tumour tissue targeting of cancer immunotherapies. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(9):558-76. DOI: 10.1038/s41571-021-00507-y
59. Fayette J, Cropet C, Gautier J, Toullec C, Burgy M, Bruyas A, et al. Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16):6003-6003.

Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica

Treatment of recurrent or metastatic disease

Maria Plana Serrahima, Ricard Mesía

Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

Palabras clave:

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Recurrente/metastásico. Manejo multidisciplinario. Inmunoterapia. Quimioterapia.

Keywords:

Squamous cell carcinoma of the head and neck. Recurrent/metastatic. Multidisciplinary team management. Immunotherapy. Chemotherapy.

Resumen

A pesar de someterse a un tratamiento local radical, alrededor de un 50 % de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurre. Un 10 % de los casos debuta con enfermedad metastásica o no tributaria de tratamiento local. El CECC recurrente o metastásico (R/M) plantea un reto a los médicos debido a su pronóstico desfavorable, a pesar de los tratamientos existentes. En el manejo del CECC R/M es necesario un enfoque multidisciplinario que incluya distintos especialistas y equipos de apoyo. Para aquellos pacientes para los que se descarte un tratamiento de rescate, deberá considerarse el tratamiento sistémico. En este capítulo se describe el manejo multidisciplinario de estos pacientes y las distintas opciones de tratamiento y sus indicaciones.

Abstract

Despite undergoing radical local treatment, around 50 % of patients with squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) experience recurrence. Moreover, 10 % of cases present with metastatic disease or locally advanced diseases that are not amenable to local treatment. Recurrent or metastatic SCCHN (R/M SCCHN) poses a challenge for physicians due to its unfavorable prognosis despite available treatments. Managing R/M SCCHN requires a multidisciplinary approach involving different specialists and support teams. For those patients ruled out for salvage treatment, systemic treatment should be considered. This chapter describes the multidisciplinary management of these patients, as well as the various treatment options and their indications.

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

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Plana Serrahima M, Mesía R. Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica. Rev Cáncer 2024;38(2):70-80

DOI: 10.20960/revcancer.00067

Correspondencia:

Maria Plana Serrahima. Oncologia Mèdica. Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals. Gran Via de l'Hospitalet, 199-203. 08908 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona
e-mail: mplana@iconcologia.net

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) suele debutar de forma localizada o localmente avanzada; en estos casos, el tratamiento inicial con cirugía, radioterapia o diversas modalidades de tratamientos combinados tiene una intención curativa.

Sin embargo, el 10 % de los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello se diagnostica con enfermedad metastásica al debut. Además, casi un 50 % de los pacientes tratados con intención radical por enfermedad locorregional desarrolla recurrencias, de las que solo entre el 15 y el 30 % son aptas para recibir tratamiento de rescate con intención radical (1).

La enfermedad recurrente/metastásica (R/M) plantea un desafío complejo para los médicos. A pesar de los avances en las modalidades de tratamiento, el pronóstico sigue siendo desfavorable, con una supervivencia media de aproximadamente 12 meses. El manejo de estos casos requiere un enfoque integral y multidisciplinario, preferiblemente en centros de referencia, para mejorar los resultados y aumentar las tasas de supervivencia de los pacientes (2).

La estrategia óptima de tratamiento debe discutirse en un equipo multidisciplinario (Tabla I) que incluya no solo las disciplinas principales de diagnóstico y tratamiento (cirugía, oncología radioterápica y oncología médica), sino también las disciplinas involucradas en el diagnóstico (radiología, medicina nuclear y anatomía patológica) y el apoyo al tratamiento (por ejemplo, nutrición, enfermería especializada y psicooncología) (3).

Teniendo en cuenta que el tratamiento sistémico en enfermedad R/M tiene una intención paliativa, cuando un paciente presenta una recidiva local, ganglionar o ambas, la primera opción terapéutica es la cirugía de rescate en aquellos casos en los que, después de la valoración por parte del comité multidisciplinario, se considere posible. Por otro lado, en recidivas locales y de pequeño volumen puede valorarse la administra-

ción de reirradiación, siempre que así lo considere el comité multidisciplinario.

En aquellos casos en los que el rescate quirúrgico o la reirradiación no son posibles, o en pacientes con enfermedad metastásica de inicio, el tratamiento indicado es el tratamiento sistémico farmacológico, siempre que el estado general y la situación global del paciente lo permitan.

BIOMARCADORES DE INTERÉS EN ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

Programmed cell death ligand-1 (PD-L1)

Por todos es sabido que la naturaleza agresiva de los tumores sólidos puede atribuirse en parte a su capacidad para evadir la respuesta inmunológica. Un mecanismo utilizado para lograr esto es a través de la expresión de la molécula de muerte celular programada 1 (PD-L1, por sus siglas en inglés) en las células tumorales, que interactúa con su receptor (PD-1) en las células T específicas de tumor y limita su actividad antitumoral (4). Con la llegada de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, por sus siglas en inglés) al tratamiento del cáncer, biomarcadores como el PD-L1 están cobrando importancia en la selección de opciones de tratamiento.

La expresión de PD-L1, evaluada a través de inmunohistoquímica, se asocia con la respuesta clínica a los ICI en diversos tipos de tumores, incluyendo el CECC. La positividad de PD-L1 se determina mediante el *combined positive score* (CPS), que se define como el número de células tumorales, linfocitos y macrófagos que expresan PD-L1 dividido por el total de células tumorales y multiplicado por 100, o el *tumor proportion score* (TPS), que se define como el porcentaje de células tumorales que expresan PD-L1, utilizando diversos puntos de corte.

Un metaanálisis de 11 ensayos clínicos relevantes (5) indicó que aquellos CECC positivos para PD-L1 tratados con ICI tenían una mejor supervivencia global (SG) a los 6 y a

Tabla I. Equipo multidisciplinario implicado en el tratamiento de los pacientes con CECC R/M

Servicios de diagnóstico y tratamiento	Equipos de apoyo
Anatomía patológica	Cuidados paliativos
Cirugía maxilofacial	Oncogeriatría
Cirugía plástica	Enfermería especializada
Medicina nuclear	Nutrición
Oncología médica	Psicooncología
Oncología radioterápica	Trabajo social
Otorrinolaringología	
Radiología	

los 12 meses en comparación con los tumores que no expresaban PD-L1, sin importar si la determinación era por CPS o TPS ni los puntos de corte numéricos utilizados para definir la positividad de PD-L1. No obstante, el CPS ha demostrado ser más sensible para puntos de corte más bajos y, por tanto, se prefiere su uso para lograr una máxima sensibilidad (6).

En conclusión, la determinación de la expresión de PD-L1 debe realizarse en pacientes con CECC recurrente o metastásico. Un CPS ≥ 1 se interpreta como positivo y se correlaciona con un beneficio con el tratamiento con inhibidores de PD-(L)1.

Carga mutacional tumoral

La carga mutacional tumoral (TMB, por sus siglas en inglés) se define como el número de mutaciones somáticas detectadas por megabase de ADN tumoral (número de mutaciones/Mb), y se ha demostrado que se correlaciona con la respuesta clínica a los ICI en varios tipos de tumores, incluido el CECC. Aunque no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados específicos para población con CECC, algunos estudios con análisis de biomarcadores han demostrado mayor beneficio, en términos de respuesta y supervivencia, con el tratamiento con inhibidores de PD-(L)1 para aquellos pacientes con un TMB alto (definido como ≥ 10 MB) (7,8). Por esta razón algunas guías recomiendan la determinación del TMB para aquellos pacientes para los que la determinación del CPS no esté disponible (9).

Virus del papiloma humano

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) representa aproximadamente el 30 % de los carcinomas escamosos de orofaringe (COF), aunque esta proporción muestra una variabilidad significativa según la ubicación geográfica. En nuestra región, se estima que alrededor del 10 % de los COF son atribuibles al VPH, con una tendencia creciente, especialmente marcada en los últimos años (10,11).

Las guías internacionales de las sociedades europeas y americanas recomiendan la determinación del VPH en los pacientes con nuevo diagnóstico de COF y en los pacientes con carcinoma escamoso cervical sin tumor primario conocido (3,12).

Existen distintas técnicas para la determinación del VPH. La técnica con mayor sensibilidad y especificidad, y que aún hoy en día se considera el tratamiento estándar, consiste en la detección de la expresión de las proteínas E6

y E7 del VPH mediante la detección del ARN mensajero en la muestra tumoral (13). Esta técnica es costosa y difícil de implementar en la práctica clínica habitual. En su lugar, la determinación inmunohistoquímica de la proteína p16INK4a es un biomarcador subrogado de la presencia del VPH en el tumor, que se caracteriza por una elevada sensibilidad y una buena correlación con el tratamiento estándar (14). Sin embargo, se estima que hasta un 11 % de los cánceres de orofaringe con positividad de p16 no están realmente relacionados con el VPH (falsos positivos), por lo que se recomienda la confirmación diagnóstica mediante un segundo biomarcador (detección del VPH mediante PCR o ISH) en los COF con tinción positiva de p16.

Los carcinomas escamosos de orofaringe relacionados con el virus del papiloma humano (COF-VPH) constituyen una entidad tumoral clínicamente, molecular y pronósticamente distinta en comparación con los COF-VPH no relacionados. Diversos estudios han evidenciado que estos tumores exhiben una respuesta al tratamiento más favorable y una mayor tasa de supervivencia en comparación con los tumores no relacionados con el VPH (15). Sin embargo, aproximadamente el 20 % de los casos de COF-VPH experimentan recurrencia tras un tratamiento con intención radical.

El impacto pronóstico del estado del VPH en el COF no se limita únicamente a la enfermedad local o locorregional, susceptible de tratamiento curativo, sino que también ejerce una influencia positiva en la enfermedad recurrente o metastásica. Aunque existen pocos datos sobre el tratamiento de pacientes con COF-VPH en etapas recurrentes o metastásicas, análisis de subgrupos en ensayos clínicos prospectivos sugieren una mayor supervivencia global en aquellos con COF-VPH respecto a los tumores no relacionados con el VPH. En lo que respecta a los ensayos de fase III aleatorizados que respaldaron la aprobación de tratamientos de primera y de segunda línea para el carcinoma escamoso de cabeza y cuello, los análisis de subgrupos según el estado del VPH (en particular, en la orofaringe) han arrojado resultados dispares en términos de eficacia en supervivencia global y libre de progresión (16-19).

La relación entre el VPH y la respuesta a los ICI aún no está completamente establecida, aunque un análisis conjunto de seis ensayos clínicos recientes no demostró un vínculo entre la positividad de VPH (P16) y la expresión de PD-L1 (20).

Aunque actualmente el manejo de pacientes con COF R/M no varía según el estado del VPH, se recomienda individualizar el tratamiento y considerar la participación en ensayos clínicos específicos para esta población, siempre que estén disponibles.

TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CECC R/M

Para aquellos pacientes con enfermedad R/M que no son tributarios de un rescate quirúrgico o de reirradiación, está indicado el tratamiento sistémico. Este deberá elegirse teniendo en cuenta el estado general del paciente (habitualmente medido mediante el *performance status* [PS]), las comorbilidades, el volumen de enfermedad y los tratamientos recibidos previamente. Como hemos explicado, la expresión de PD-L1 también influirá en la elección del tratamiento (Fig. 1).

El tratamiento de primera línea ha cambiado recientemente con la llegada de los ICI a raíz de los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-048 (18). La EMA aprobó pembrolizumab (un anti-PD1) en monoterapia y en combinación con quimioterapia para pacientes que presentan un CPS ≥ 1 . El estudio KN-048 estaba compuesto por 3 brazos: quimioterapia basada en platino (cisplatino o carboplatino), fluorouracilo (5-FU) y cetuximab (esquema EXTREME), el mismo doblete de quimioterapia sin cetuximab, añadiendo pembrolizumab (QT-pembro) y un tercer brazo de pembrolizumab en monoterapia.

Los resultados demostraron que QT-pembrolizumab mejoraba significativamente la supervivencia global en comparación con el régimen EXTREME: mediana de supervivencia global (SG) de 13 meses frente a 10,7 meses

($p = 0,0034$). La tasa de respuesta (TR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron similares entre los dos grupos (TR: 35,6 % y 36,3 %, SLP: 49 y 51 meses) y los eventos adversos (EA) de grado 3 a 5, del 85,1 % para EXTREME frente al 83,3 % para QT pembrolizumab.

En el mismo ensayo, la monoterapia con pembrolizumab también mejoró la mediana de SG en pacientes que expresaban PD-L1: 14,9 frente a 10,7 meses en el subgrupo con CPS ≥ 20 y 12,3 frente a 10,3 meses en el subgrupo con CPS ≥ 1 . Como era de esperar, la monoterapia con pembrolizumab fue mejor tolerada que EXTREME (EA de grado 3 a 5 del 54,7 % frente al 83,3 %, respectivamente). Sin embargo, la SLP con la monoterapia con pembrolizumab no fue satisfactoria en comparación con EXTREME: 3,4 frente a 5,0 meses en CPS ≥ 20 y 3,2 frente a 5,0 meses en CPS ≥ 1 . Del mismo modo, la TR para la monoterapia con pembrolizumab frente a EXTREME fue del 23,3 % frente al 36,1 % y del 19,1 % frente al 34,9 % en los grupos CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 , respectivamente.

Por otro lado, en una publicación posterior, se observa que, entre aquellos pacientes con un CPS < 1 , pembrolizumab en monoterapia obtiene una SG de 7,9 meses en comparación con 11,3 meses para EXTREME (HR: 1,51; IC 95 %, 0,96-2,37). Aunque este es un grupo de pacientes pequeño ($n = 128$) y el análisis de subgrupos no se definió prospectivamente, estos resultados parecen indicar que la monoterapia con pembrolizumab no debería usar-

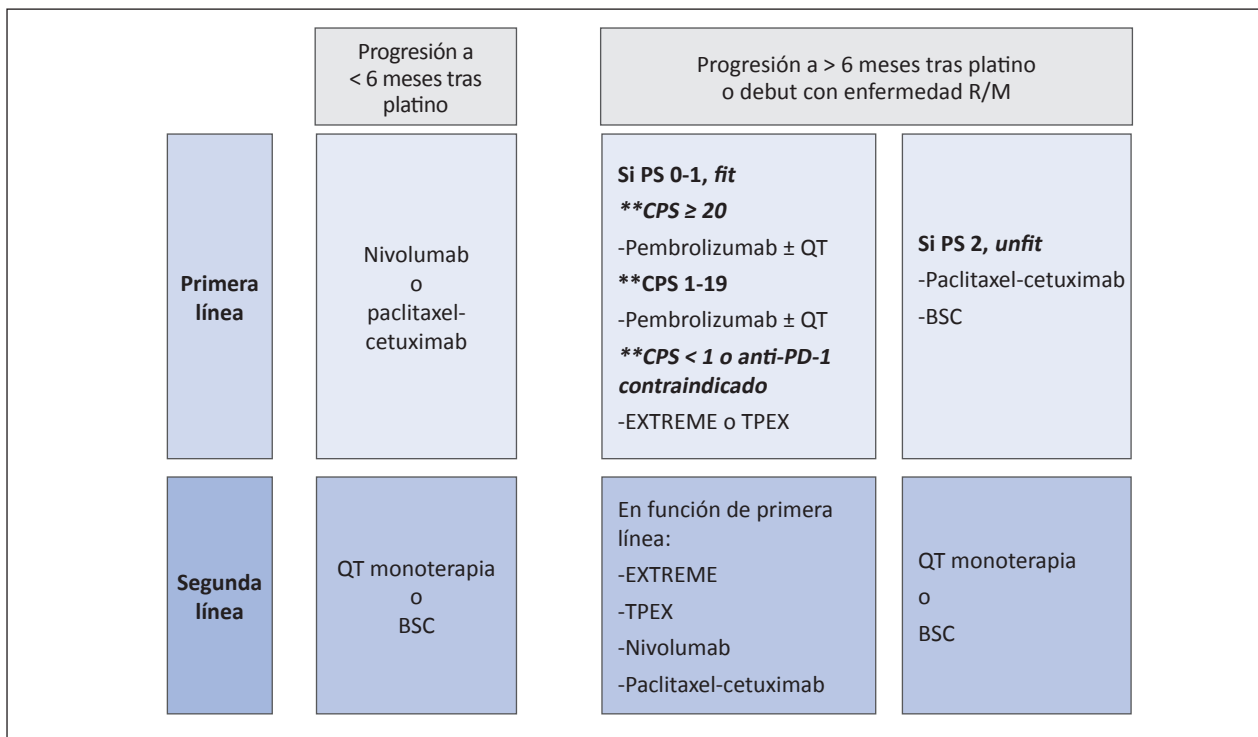


Fig. 1. Propuesta de algoritmo de tratamiento. QT: quimioterapia; CPS: combined positive score; BSC: mejor tratamiento de soporte (best supportive care). Adaptado de SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020).

se para aquellos con un CPS < 1. Para este mismo grupo, QT-pembro frente a EXTREME, la SG tampoco fue superior (11,3 frente a 10,7 meses; HR: 1,21; IC 95 %, 0,76-1,94).

En el grupo de pacientes con un CPS de 1 a 19 ($n = 373$) pembrolizumab en monoterapia en comparación con EXTREME obtiene una SG no superior, de 10,8 frente a 10,1 meses (HR: 0,86; IC 95 %, 0,66-1,12), y pembro-QT frente a EXTREME, 12,7 frente a 9,9 meses (HR: 0,71; IC 95 %, 0,54-0,94) (21).

Con estos resultados debemos considerar el tratamiento de primera línea con pembrolizumab para aquellos pacientes con CPS ≥ 1 , teniendo en cuenta añadir quimioterapia en aquellos casos que, por el volumen de enfermedad o la sintomatología progresiva, requieran de una respuesta de la enfermedad mayor y más rápida. Hay que tener en cuenta también que el beneficio en monoterapia parece restringirse a los pacientes con CPS > 20, aunque esta afirmación está basada en un análisis de subgrupos que no se preespecificó y puede estar sesgado también por el pequeño número de pacientes que conforma cada subgrupo.

Para aquellos pacientes con CPS < 1 o que por comorbilidad no sean candidatos para recibir tratamiento con inmunoterapia el estándar de tratamiento sigue siendo la combinación de QT con cetuximab. El esquema EXTREME demostró en un estudio de fase III ser superior al esquema clásico de platino-5FU en términos de SG (mediana de 10,1 meses en comparación con 7,4 meses), de SLP (5,6 meses y 3,3 meses con PF) y de TR (36 % frente a 20 %) (22).

En el caso de pacientes que presentaban un CPS < 1 y con contraindicación para el tratamiento con 5-FU (por ejemplo, en caso de deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa [DPD]) y sin contraindicación para recibir cisplatino, una opción válida de tratamiento en primera línea es el esquema TPEX (cisplatino-docetaxel-cetuximab). El estudio GORTEC 2014-01, que comparaba EXTREME con TPEX, fue negativo, ya que no logró el objetivo primario, que consistía en demostrar la superioridad en términos de SG. Sin embargo, la mediana de la SG de los pacientes en el grupo TPEX fue prolongada (14,5 meses), al igual que lo fue en el brazo control (13,4 meses). Además, el perfil de toxicidad del esquema TPEX fue mejor. Un 81 % de pacientes en el grupo TPEX, en comparación con un 93 % en el grupo EXTREME, presentó acontecimientos adversos de grado 3 o más ($p < 0,0001$) (17).

En el caso de pacientes no candidatos a recibir platino o 5-FU por comorbilidad o por mal PS la mejor alternativa terapéutica es un esquema de quimioterapia basado en la combinación de paclitaxel y cetuximab, que fue evaluado en un ensayo clínico de fase II del Grupo Español

de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello. Se reportó una tasa de respuesta global del 71 % y de control de la enfermedad del 88 % (23).

Aquellos pacientes que recurren o progresan durante o antes de que pasen 6 meses de un tratamiento basado en cisplatino (enfermedad refractaria a platino) para enfermedad localizada o localmente avanzada, y basándonos en los resultados del ensayo clínico Checkmate-141, el tratamiento con nivolumab sería de elección, independientemente de la expresión de PD-L1 (19).

Los pacientes cuyo estado general no permita la administración de un tratamiento específico, deberán ser tratados con el mejor tratamiento de soporte.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

Decidir qué tipo de tratamiento hay que aplicar en segundas líneas y posteriores no resulta fácil. Hay que tener en cuenta el *performance status* del paciente, los tratamientos previos realizados, el beneficio clínico y los efectos secundarios residuales.

EXTREME también puede considerarse como un tratamiento de segunda línea después de la progresión a un anti-PD-1 en pacientes considerados elegibles para la quimioterapia basada en platino. De manera similar, TPEX puede considerarse como una alternativa de tratamiento a EXTREME para algunos pacientes.

Para pacientes que no han recibido anti-PD-1 o que progresan dentro de los 6 meses de la terapia con platino (enfermedad platino-refractaria), se ha demostrado que el nivolumab mejora la SG en comparación con el tratamiento sistémico con un solo agente (cetuximab, docetaxel o metotrexato): 7,5 frente a 5,1 meses (19). En un estudio de diseño muy similar (KEYNOTE-040), el pembrolizumab prolongó la SG en comparación con el estándar a elección del investigador (8,4 frente a 6,9 meses). En la población con una TPS de PD-L1 mayor o igual al 50 %, la mediana de la supervivencia global fue de 11,6 meses con pembrolizumab y de 6,6 meses con el estándar (24). Sin embargo, pembrolizumab no tiene precio reembolso en España para esta indicación. Para algunos pacientes con enfermedad platino-refractaria con necesidades de obtener una respuesta rápida, la combinación de paclitaxel y cetuximab sigue siendo una opción válida de tratamiento (25).

Después de la progresión a la quimioterapia basada en platino y a los anti-PD-1, no existe un estándar de tratamiento establecido. Puede considerarse el uso de taxanos

(paclitaxel o docetaxel), capecitabina, gemcitabina y metotrexato. Se trata de aproximaciones terapéuticas que se han evaluado en distintos ensayos clínicos de fase II (26-28).

Otros enfoques terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad R/M basados en tratamientos dirigidos, combinaciones de tratamientos de inmunoterapia o terapia celular están actualmente en fase de estudio.

Por último, hay que remarcar que, siempre que sea posible y para cualquier momento de la enfermedad, debe priorizarse la inclusión del paciente en un ensayo clínico.

LARGOS SUPERVIVIENTES. POSIBLES IMPLICACIONES DE LA SECUENCIA DE TRATAMIENTOS

A pesar de haber demostrado mejoría en términos de supervivencia global al compararse con los tratamientos estándar basados en quimioterapia con o sin cetuximab, ninguno de estos ensayos con anti-PD-1 demuestra beneficios en términos de SLP, y la TR a estos agentes en monoterapia es modesta. Por lo tanto, la mejora en la SG podría estar más relacionada con tratamientos recibidos a la progresión a los anti-PD-1 y podría explicarse parcialmente por una mayor sensibilidad a la quimioterapia de rescate (SCT, por sus siglas en inglés) tras la progresión a estos agentes.

En otros tumores, como el cáncer de pulmón no microcítico y el cáncer urotelial, varios estudios han demostrado tasas de respuesta elevadas a la SCT después de la progresión a ICI (29,30). En el caso del CECC R/M, algunas series retrospectivas han reportado tasas aumentadas de respuesta a la quimioterapia después del tratamiento con anti-PD-1 en comparación con los datos históricos conocidos (31-33).

En este sentido, se exploró el efecto de la primera línea en la terapia anticancerígena posterior en el estudio KNO48. Se observó una PFS2 (definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral a la terapia de siguiente línea o la muerte por cualquier causa) más prolongada en los pacientes tratados en primera línea con pembrolizumab en monoterapia o con QT-pembro en comparación con los pacientes que habían recibido cetuximab más quimioterapia (34).

Los tratamientos basados en inmunoterapia pueden inducir cambios mediados por el sistema inmunológico en el microambiente tumoral, especialmente en tumores positivos para PD-L1, lo que crea un fenotipo inflamado ca-

racterizado por un aumento en la infiltración por parte de células inmunológicas y, posteriormente, la expresión de puntos de control. Este entorno tumoral inflamado (*hot tumor microenvironment*) se ha asociado con mejores respuestas a la quimioterapia y una mayor susceptibilidad a la citotoxicidad mediada por células inmunológicas. Como resultado, la combinación de los cambios en el microambiente inducidos por la inmunoterapia y el efecto subsecuente de la quimioterapia citotóxica podrían actuar de manera sinérgica y mejorar los resultados terapéuticos, con un mayor efecto en pacientes positivos para PD-L1 (35).

Comprender los patrones de respuesta y los posibles predictores de resultados favorables con la quimioterapia administrada a la progresión a anti-PD-1 podría tener implicaciones significativas para adaptar la mejor secuencia de tratamiento para pacientes con CECC R/M. Son necesarios más estudios controlados y prospectivos para validar estos datos.

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

En los últimos años ha habido un creciente interés en el concepto de *ablación local dirigida a metástasis* en el contexto de enfermedades oligometastásicas y oligoprogresivas en distintos subtipos tumorales. Aunque la definición de *enfermedad oligometastásica* está en evolución, actualmente se define con mayor frecuencia como la presencia de una a cinco lesiones metastásicas, representando una etapa intermedia entre la enfermedad locorregional y la enfermedad diseminada con mayor carga metastásica (36).

La enfermedad oligometastásica puede ser sincrónica, lo que significa que se descubre en el momento del diagnóstico del cáncer, o metacrónica, lo que significa que se desarrolla después de que el tumor primario ha sido controlado mediante tratamiento local.

El uso de la ablación local en el cáncer oligometastásico ha ganado recientemente un impulso significativo después de que ensayos clínicos hayan demostrado que un subconjunto de pacientes puede experimentar una mejora en la supervivencia tras la ablación local orientada a las metástasis. En concreto, el ensayo clínico aleatorizado de fase II SABR-COMET incluyó a 99 pacientes con una a cinco metástasis (de los que el 10 % tenía CECC). Los pacientes se asignaron aleatoriamente al estándar de tratamiento sistémico frente a radioterapia ablativa estereotáctica sobre todas las metástasis. Mostraron una mejora significativa en la supervivencia a 5 años con la ablación local (42 % frente al 17 %, $p = 0,006$) (37).

Aunque la National Comprehensive Cancer Network (NCCN, por sus siglas en inglés) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO, por sus siglas en inglés) reconocen la terapia ablativa local (cirugía o radioterapia ablativa estereotáctica) como una opción para pacientes con enfermedad oligometastásica, la evidencia actual que respalda su papel en la enfermedad oligometastásica en CECC es limitada y los datos provienen de un pequeño número de estudios retrospectivos (Tabla II).

Según datos retrospectivos, los pacientes con un menor número de metástasis, metástasis pulmonares o la presencia de CECC asociado a virus (VPH o virus de Epstein-Barr) tienen un mejor pronóstico y, por lo tanto, pueden beneficiarse más de un enfoque ablativo agresivo. Tang y cols. (38) sugirieron que los pacientes con tres o menos metástasis se benefician más de un tratamiento con intención curativa, mientras que aquellos con más de tres metástasis deberían recibir tratamiento sistémico. Fleming y cols. (39) reportaron una disminución en la supervivencia global con el aumento del número de metástasis, con una mediana de supervivencia de 41,2 meses frente a 17,2 meses frente a 10,8 meses para 1 lesión frente a 2-4 lesiones frente a 5 o más lesiones, respectivamente ($p = 0,007$). Los pacientes con CECC oligometastásico relacionado con el VPH en la orofaringe tienen una mejor supervivencia global y libre de enfermedad en comparación con sus homólogos no asociados al VPH (supervivencia a 2 años: 60 % frente a 25 %, $p < 0,05$) (40).

Adicionalmente, la combinación de la ablación local con terapias sistémicas basadas en inmunoterapia es un área activa de investigación. A nivel celular, la radiación local puede desencadenar la muerte celular inmunogénica, lo que puede promover la inflamación sistémica y la activación inmunomediada de las células dendríticas presentadoras de antígeno, así como de las células T CD4 Th1 y de las células T citotóxicas CD8, y, en última instancia, la inmunidad anticancerígena (41).

En un reciente ensayo clínico de fase II aleatorizado, McBride y cols. (42) compararon la combinación de nivolumab en monoterapia con nivolumab y radioterapia estereotáctica en pacientes con CECC metastásico. No hubo evidencia de un efecto abscopal en este ensayo, con una tasa de respuesta objetiva al nivolumab del 34,5 % en comparación con el 29,0 % para nivolumab más radioterapia estereotáctica ($p = 0,86$), y sin impacto en la supervivencia libre de progresión, la supervivencia global o la duración de la respuesta. Están en marcha ensayos clínicos que evalúan el tratamiento sistémico en combinación con la radioterapia ablativa estereotáctica para el CECC oligometastásico con el fin de aclarar mejor los beneficios del tratamiento y seleccionar a los pacientes adecuados.

En la actualidad, la decisión de ofrecer un tratamiento ablativo dirigido a las metástasis a pacientes con CECC oligometastásico se basa en una selección caso por caso y en discusiones multidisciplinarias en el comité de tumores. Deben tenerse en cuenta factores pronósticos favo-

Tabla II. Estudios retrospectivos que reportan resultados sobre tratamiento de CECC oligometastásico

Autor y año	Tratamiento local	n	Localización M1	Tratamiento concomitante	SG	Control local M1 tratada
Vincent 2021 (43)	80 % EBRT, 15 % cirugía	65	Pulmón (82 %)	Desconocido	45 % a 5 años	55 % con EBRT, 38 % con cirugía
Weissmann 2021 (44)	90 % SABRT, 25 % cirugía	29	Pulmón (58 %)	65 %	Mediana de 23 meses	90 % a 1 y 2 años
Franzese 2021 (45)	SABRT	48	Pulmón (59,1 %)	Desconocido	NA	83,1 % a 1 año, 70,2 % a 2 años
Pasalic 2020 (46)	SABRT	82	Pulmón (100 %)	34 %	74,8 % a 1 año, 61,6 % a 2 años	97,8 % a 1 año, 94,4 % a 2 años
Bates 2019 (47)	SABRT	27	Pulmón (73 %)	No	Mediana de 22,8 meses	75 % a 1 año, 57 % a 2 años
Bonomo 2019 (48)	SABRT	27	Pulmón (100 %)	75 %	Mediana de 47 meses	75 % a 3 meses
Oki 2019 (49)	Cirugía	77	Pulmón (100 %)	No	54 % a 5 años	46 % a 5 años
Shiono 2009 (50)	Cirugía	114	Pulmón (100 %)	No	26,5 % a 5 años	NA

M1: metástasis; SG: supervivencia global; EBRT: radioterapia externa; SABRT: radioterapia estereotáctica ablativa; NA: no alcanzada. Tabla adaptada de 2022 ASCO Educational Book.

rables, así como la viabilidad y la seguridad de la ablación local en todos los sitios de la enfermedad, para minimizar la toxicidad innecesaria derivada de dicho tratamiento.

Se necesitan ensayos controlados aleatorizados para comprender mejor los verdaderos riesgos y beneficios de los tratamientos locales para el CECC oligometastásico, incorporando los desarrollos recientes en inmunoterapia y la influencia del estatus VPH en el régimen de tratamiento.

APOYO AL PACIENTE CON ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

El CECC puede comprometer estructuras relevantes del tracto aereodigestivo superior, afectando funciones como el habla, la deglución y la respiración, entre otras. El deterioro de estas funciones, así como cambios en la imagen corporal, pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y en el estado psicosocial de los pacientes. Hay que resaltar el papel crucial de equipos de cuidados paliativos, enfermeras especializadas, nutricionistas, psicooncólogos y trabajadores sociales, entre otros. Por lo tanto, estos profesionales deben integrarse en los equipos multidisciplinarios de tratamiento de estos pacientes (Tabla I).

En lo que a la enfermedad R/M se refiere podemos encontrarnos además con pacientes que presenten también síntomas relacionados con las secuelas de los tratamientos recibidos previamente (cirugía, quimioterapia o de otros tratamientos sistémicos, radioterapia) y que pueden prolongarse en el tiempo, lo que tiene un impacto notable en la calidad de vida, así como síntomas derivados de la afectación de distintas localizaciones metastásicas.

No debemos perder de vista tampoco que, por su localización, es una enfermedad que presenta riesgo de acontecimientos catastróficos potencialmente mortales (hemorragia u obstrucción de la vía aérea).

Diversos estudios destacan los beneficios derivados de la combinación de la atención oncológica estándar con la atención precoz por parte de servicios de cuidados paliativos. Aquellos pacientes que reciben atención paliativa desde las primeras etapas después del diagnóstico oncológico experimentan una mejor calidad de vida con una carga sintomática reducida, tanto a nivel físico como emocional. Este tipo de atención también contribuye a una mejor adaptación a la enfermedad, promueve la adherencia al tratamiento, facilita cuidados de fin de vida menos agresivos y mejora la experiencia del cuidador principal (51,52). Esta evidencia ha promovido la derivación precoz a cuidados paliativos en las recomendaciones de diversas sociedades oncológicas (53,54).

Diferentes estudios prospectivos evalúan las necesidades de atención paliativa y de apoyo (con relación a síntomas físicos, emocionales, incertidumbre sobre la evolución de la enfermedad, imagen corporal, etc.) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en curso de tratamiento y el impacto del tratamiento en la calidad de vida, la carga sintomática y el estado anímico (55,56).

Otra piedra angular en el tratamiento de apoyo de los pacientes con CECC R/M es el soporte nutricional. La prevalencia de desnutrición oscila entre el 42 y el 77 % y su origen es multifactorial (localización tumoral, hábitos tóxicos, toxicidad del tratamiento, secuelas de tratamientos previos, factores ambientales, etc.). Tanto la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) como la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) recomiendan el cribado nutricional de todos los pacientes oncológicos en el momento basal y de forma precoz. En caso de que el resultado sea negativo es necesario repetir el cribado nutricional regularmente, si es positivo, es necesario realizar una evaluación completa y una intervención nutricional (57,58). El asesoramiento nutricional precoz se ha asociado a un aumento significativo de la supervivencia global, a una mejora de la ingesta, del estado funcional y de la calidad de vida y a una disminución de la toxicidad y de las interrupciones del tratamiento.

Es fundamental también la integración de la oncogeriatría en el equipo multidisciplinar. Como resultado del envejecimiento de la población y del tiempo de exposición a cancerígenos, cada vez es mayor el número de pacientes con tumores de cabeza y cuello de edad avanzada. La heterogeneidad de este grupo poblacional en relación con sus condiciones de salud obliga a que el establecimiento de una estrategia terapéutica no se base exclusivamente en la edad cronológica, sino que deba individualizarse en función del perfil de fragilidad de cada paciente. El estándar de referencia para clasificar a los pacientes en función de su perfil de fragilidad es la valoración geriátrica integral (VGI), una herramienta multidimensional que evalúa todos aquellos aspectos de la vida del paciente y su entorno que pueden tener impacto en cómo tolera y responde a los tratamientos. La VGI ha demostrado tener un papel predictivo de toxicidad y de pronóstico no cáncer-dependiente. Se utiliza como herramienta de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas. La VGI, además de clasificar a los pacientes en función de sus condiciones biológicas y funcionales, incorpora un plan de intervenciones geriátricas orientadas a optimizar u apoyar estas condiciones y realizar un seguimiento durante el tratamiento (Tabla III). Implementar una VGI en la rutina asistencial (espacio, tiempo y especialistas en geriatría) es difícilmente asumible en muchos centros, por lo que existen alternativas que, si bien no sustituyen el beneficio de la VGI, pueden permi-

Tabla III. Valoración geriátrica integral

Dominio	Herramientas
Situación funcional Actividades básicas de la vida diaria (ABVD) Actividades instrumentales de la vida diaria (AIDL)	<ul style="list-style-type: none"> • Índice de Barthel • Escalera de Lawton-Brody
Condición física	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de la marcha 4 metros • <i>Up and Go Test</i> • <i>Short Physical Performance Battery (SPPB)</i>
Comorbilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Escalera de CIRS-G • Índice de Charlson
Polimedicación	<ul style="list-style-type: none"> • Número de medicamentos habituales • Revisión de indicaciones y posibles interacciones
Situación emocional	<ul style="list-style-type: none"> • <i>MiniGeriatric Depresión Scale (Mini-GDS)</i>
Función cognitiva	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Short Portable Mental Status Questionnaire (SPMSQ (Pfeiffer's test))</i> • Test de Mini-mental • Test del reloj • Mini-Cog
Síndromes geriátricos	<ul style="list-style-type: none"> • Caídas de repetición • <i>Delirium</i> • Incontinencia no de esfuerzo • Demencia • Fracturas por osteoporosis • Otros
Situación nutricional	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida no intencionada de peso • MNA
Apoyo social	<ul style="list-style-type: none"> • Identificación de cuidador principal • Escala de valoración social y familiar de Gijón

tir una implementación más universal, como sería el uso de herramientas de cribado de fragilidad que permitan diferenciar a los pacientes en buenas condiciones de salud y candidatos a un manejo habitual de aquellos pacientes que requerirán una valoración geriátrica para determinar su perfil de fragilidad (*Vulnerable Elderly Survey [VES-13]* y el *Geriatric 8 [G8]*) (59,60).

En conclusión, es importante realizar un abordaje multidisciplinar precoz, integrado y mantener una buena comunicación entre los equipos interdisciplinarios para detectar situaciones complejas, atender a las necesidades de los pacientes y anticiparse a posibles complicaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leeman JE, Li JG, Pei X, et al. Patterns of treatment failure and postrecurrence outcomes among patients with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma after chemoradiotherapy using modern radiation techniques. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1487-94. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0973
2. Muzaffar J, Bari S, Kirtane K, et al. Recent Advances and Future Directions in Clinical Management of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Cancers* 2021;13(2):338. DOI: 10.3390/cancers13020338
3. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(11):1462-75. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.011
4. Tumei PC, Harview CL, Yearley JH, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014; 515:568-71. DOI: 10.1038/nature13954
5. Huang Z, Zheng S, Ding S, et al. Prognostic role of programmed cell death ligand-1 expression in head and neck cancer treated with programmed cell death protein-1/programmed cell death ligand-1 inhibitors: A meta-analysis based on clinical trials. *J Cancer Res Ther* 2021;17:676-87. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_1606_20
6. Emancipator K, Huang L, Aurora-Garg D, et al. Comparing programmed death ligand 1 scores for predicting pembrolizumab efficacy in head and neck cancer. *Mod Pathol* 2021;34:532-41. DOI: 10.1038/s41379-020-00710-9
7. Zhang Y, Lin A, Li Y, et al. Age and mutations as predictors of the response to immunotherapy in head and neck squamous cell cancer. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:608969. DOI: 10.3389/fcell.2020.608969
8. Haddad RI, Seiwert TY, Chow LQM, et al. Influence of tumor mutational burden, inflammatory gene expression profile, and PD-L1 expression on response to pembrolizumab in head and neck squa-

- mous cell carcinoma. *J Immunother Cancer* 2022;10:e003026. DOI: 10.1136/jitc-2021-003026
9. Yilmaz E, Ismaila N, Bauman JE, et al. Immunotherapy and Biomarker Testing in Recurrent and Metastatic Head and Neck Cancers: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2023;41(5):1132-46. DOI: 10.1200/JCO.22.02328
 10. Mena M, Frías-Gómez J, Taberna M, et al. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep* 2020;10(1):13219. DOI: 10.1038/s41598-020-70118-7
 11. Menezes FDS, Fernandes GA, Antunes JLF, et al. Global incidence trends in head and neck cancer for HPV-related and -unrelated subsites: A systematic review of population-based studies. *Oral Oncol* 2021;115:105177. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105177
 12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and Neck Cancers, Version 1.2024.
 13. Lewis JS, Beadle B, Bishop JA. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas: Guideline from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* 2018;142(5):559-97. DOI: 10.5858/arpa.2017-0286-CP
 14. Prigge ES, Arbyn M, von Knebel Doeberitz M, et al. Diagnostic accuracy of p16INK4a immunohistochemistry in oropharyngeal squamous cell carcinomas: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2017;140(5):1186-98. DOI: 10.1002/ijc.30516
 15. Taberna M, Mena M, Pavón MA, et al. Human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Ann Oncol* 2017;28(10):2386-98. DOI: 10.1093/annonc/mdx304
 16. Vermorken JB, Psyrri A, Mesía R, et al. Impact of tumor HPV status on outcome in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck receiving chemotherapy with or without cetuximab: retrospective analysis of the phase III EXTREME trial. *Ann Oncol* 2014;25(4):801-7. DOI: 10.1093/annonc/mdt574
 17. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin frente a 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5
 18. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy vs. cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Lond Engl* 2019;394(10212):1915-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
 19. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, 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. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008
 20. Wang J, Sun H, Zeng Q, et al. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep* 2019;9:13404. DOI: 10.1038/s41598-019-49771-0
 21. Burtneß B, Rischin D, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma in KEYNOTE-048: subgroup analysis by programmed death ligand-1 combined positive score. *J Clin Oncol* 2022;40(21):2321-32. DOI: 10.1200/JCO.21.02198
 22. Vermorken JB, Mesía R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
 23. Hiitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22. DOI: 10.1093/annonc/mdr367
 24. Cohen EEW, Soulieres D, Le Tourneau C, et al. KEYNOTE-040 investigators. Pembrolizumab frente a methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393:156-67. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8
 25. Rubio-Casadevall J, Cirauqui B, Martínez Rufero J, et al. TTCC-2019-02: real-world evidence of first-line cetuximab plus paclitaxel in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2023;13:1226939. DOI: 10.3389/fonc.2023.1226939
 26. Grau JJ, Caballero M, Verger E. Weekly paclitaxel for platinum-resistant stage IV head and neck cancer patients. *Acta Otolaryngol* 2009;129(11):1294-9. DOI: 10.3109/00016480802590451
 27. Guardiola E, Peyrade F, Chaigneau L, et al. Results of a randomised phase II study comparing docetaxel with methotrexate in patients with recurrent head and neck cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2004;40(14):2071-6. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.05.019
 28. Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102(12):1687-91. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605697
 29. Szabados B, van Dijk N, Tang YZ, et al. Response Rate to Chemotherapy After Immune Checkpoint Inhibition in Metastatic Urothelial Cancer. *Eur Urol* 2018;73(2):149-52. DOI: 10.1016/j.eururo.2017.08.022
 30. Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased Response Rates to Salvage Chemotherapy Administered after PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thor Oncol* 2018;13(1). DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.011
 31. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
 32. Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After Checkpoint Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26(6):e1028-36. DOI: 10.1002/onco.13754
 33. Wakasaki T, Manako T, Yasumatsu R, et al. Effectiveness and safety of weekly paclitaxel and cetuximab as a salvage chemotherapy following immune checkpoint inhibitors for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter clinical study. *PLoS One* 2022;17(7):e0271907. DOI: 10.1371/journal.pone.0271907
 34. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *J Clin Oncol* 2023;41(4):790-802. DOI: 10.1200/JCO.21.02508
 35. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64. DOI: 10.1038/nrc3239
 36. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10. DOI: 10.1200/JCO.1995.13.18
 37. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for the comprehensive treatment of 4-10 oligometastatic tumors (SABR-COMET-10): study protocol for a randomized phase III trial. *BMC Cancer* 2019;19:816. DOI: 10.1186/s12885-019-5977-6
 38. Tang E, Lahmi L, Meillan N, et al. Treatment strategy for distant synchronous metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2019;21:102. DOI: 10.1007/s11912-019-0856-5
 39. Fleming CW, Ward MC, Woody NM, et al. Identifying an oligo-metastatic phenotype in HPV-associated oropharyngeal squamous cell cancer: Implications for clinical trial design. *Oral Oncol* 2021;112:105046. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.105046
 40. Wang J, Tian Y, Huang H, et al. The prognosis of HPV-associated metastatic pharyngeal patients by primary and distant site. *Oral Oncol* 2022;125:105675. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105675
 41. Filatenkov A, Baker J, Mueller AM, et al. Ablative tumor radiation can change the tumor immune cell microenvironment to induce durable complete remissions. *Clin Cancer Res* 2015;21:3727-39. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2824

42. McBride S, Sherman E, Tsai CJ, et al. Randomized phase II trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy frente a nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39:30-7. DOI: 10.1200/JCO.20.00290
43. Vincent AG, Wang W, Ducic Y, et al. Treatment of oligometastatic disease in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2021;131:E1476-80. DOI: 10.1002/lary.29115
44. Weissman T, Hofler D, Hecht M, et al. Oligometastatic head and neck cancer: which patients benefit from radical local treatment of all tumour sites? *Radiat Oncol* 2021;16:62. DOI: 10.1186/s13014-021-01790-w
45. Franzese C, Badalamenti M, Teriaca A, et al. Metastasis-directed stereotactic body radiation therapy in the management of oligometastatic head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2021;147:1307-13. DOI: 10.1007/s00432-021-03518-5
46. Pasalic D, Betancourt-Cuellar SL, Taku N, et al. Outcomes and toxicities following stereotactic ablative radiotherapy for pulmonary metastases in patients with primary head and neck cancer. *Head Neck* 2020;42:1939-53. DOI: 10.1002/hed.26117
47. Bates JE, De Leo AN, Morris CG, et al. Oligometastatic squamous cell carcinoma of the head and neck treated with stereotactic body ablative radiotherapy: single-institution outcomes. *Head Neck* 2019;41:2309-14. DOI: 10.1002/hed.25695
48. Bonomo P, Greto D, Desideri I, et al. Clinical outcome of stereotactic body radiotherapy for lung-only oligometastatic head and neck squamous cell carcinoma: Is the deferral of systemic therapy a potential goal? *Oral Oncol* 2019;93:1-7. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.04.006
49. Oki T, Hishida T, Yoshida J, et al. Survival and prognostic factors after pulmonary metastasectomy of head and neck cancer: what are the clinically informative prognostic indicators? *Eur J Cardiothorac Surg* 2019;55:942-7. DOI: 10.1093/ejcts/ezy384
50. Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009; 88:856-60. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2009.04.040
51. Vanbutsele G, Pardon K, Van Belle S, et al. Effect of early and systematic integration of palliative care in patients with advanced cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2018;19(3):394-404. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30060-3
52. Fulton JJ, LeBlanc TW, Cutson TM, et al. Integrated outpatient palliative care for patients with advanced cancer: A systematic review and meta-analysis. *Palliat Med* 2019;33(2):123-34. DOI: 10.1177/0269216318812633
53. Balboni TA, Smith TJ, Ferrell BR, et al. Integration of Palliative Care into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 2017;35(1):96-112. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.1474
54. Jordan K, Aapro M, Kaasa S, et al. European Society for Medical Oncology (ESMO) position paper on supportive and palliative care. *Ann Oncol* 2018;29(1):36-43. DOI: 10.1093/annonc/mdx757
55. Lin C, Kang SY, Donermeyer S, et al. Supportive Care Needs of Patients with Head and Neck Cancer Referred to Palliative Medicine. *Otolaryngol - Head Neck Surg U S* 2020;163(2):356-63. DOI: 10.1177/0194599820912029
56. Bauman JR, Panick JR, Galloway TJ, et al. A Pilot Study of a Collaborative Palliative and Oncology Care Intervention for Patients with Head and Neck Cancer. *J Palliat Med* 2021;24(11):1673-81. DOI: 10.1089/jpm.2020.0656
57. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clin Nutr* 2021;40(5):2898-913. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.02.005
58. August DA, Huhmann MB, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN clinical guidelines: nutrition support therapy during adult anticancer treatment and in hematopoietic cell transplantation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009;33(5):472-500. DOI: 10.1177/0148607109341804
59. Wildiers H, Heeren P, Puts M. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8347
60. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol* 2015;26(2):288-300. DOI: 10.1093/annonc/mdu210