

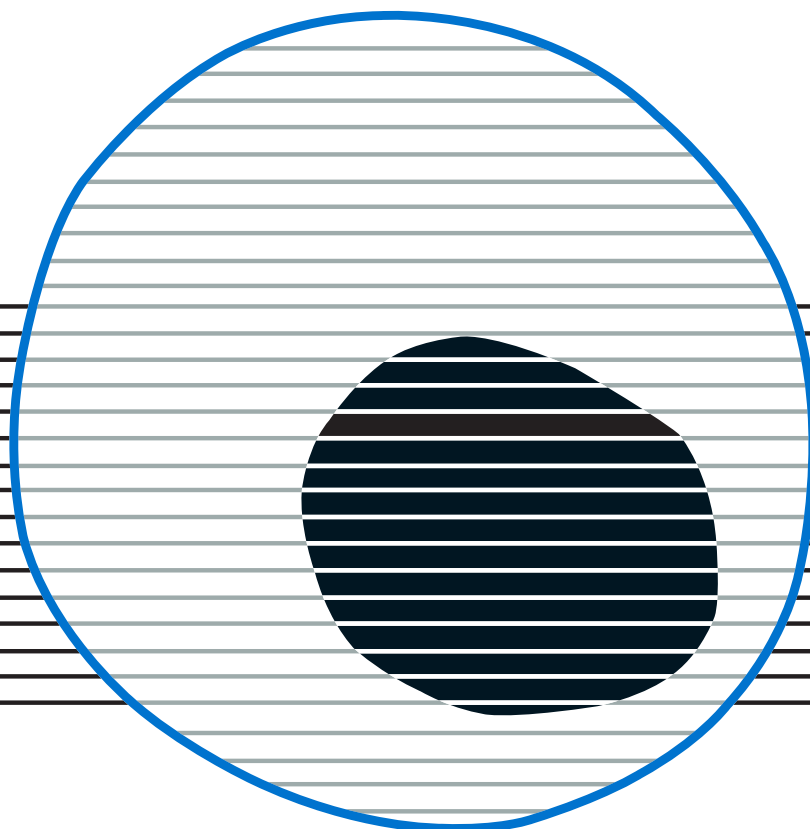
revisiones en

# CÁNCER

MAYO • JUNIO 2024

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (III)

VOLUMEN 38. NÚMERO 3. PÁGS. 81-134



# 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](mailto:suscripc@grupoaran.com)

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

Mayo • Junio 2024

---

## Sumario

---

Vol. 38

N.º 3

Papel de la radioterapia y de la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica <i>F. Puebla Díaz, R. Benlloch Rodríguez</i>	81
Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello <i>A. Callejo Pérez, C. Bayona Antón, M. L. Cabrera Pinos, L. Calvo Otero, L. Viña Gopar, L. M. Valencia Cárdenas, M. García González</i>	93
Inmunoterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello <i>S. Cabezas Camarero</i>	101
Nuevos fármacos más allá de la inmunoterapia en cáncer escamoso de cabeza y cuello <i>A. J. Cunqueiro Tomás, A. Berrocal Jaime</i>	111
Carcinoma nasofaríngeo. Revisión <i>L. L. Guerrero Gómez, A. A. Díaz Gavela, E. del Cerro Peñalver</i>	123

revisiones en

---

# CÁNCER

May • June 2024

---

## Summary

---

Vol. 38

No. 3

Role of radiotherapy and re-irradiation in recurrence and metastatic disease <i>F. Puebla Díaz, R. Benlloch Rodríguez</i>	81
Cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck <i>A. Callejo Pérez, C. Bayona Antón, M. L. Cabrera Pinos, L. Calvo Otero, L. Viña Gopar, L. M. Valencia Cárdenas, M. García González</i>	93
Immunotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck <i>S. Cabezas Camarero</i>	101
New drugs beyond immunotherapy in squamous head and neck cancer <i>A. J. Cunqueiro Tomás, A. Berrocal Jaime</i>	111
Nasopharyngeal carcinoma. Review <i>L. L. Guerrero Gómez, A. A. Díaz Gavela, E. del Cerro Peñalver</i>	123

# Papel de la radioterapia y de la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica

*Role of radiotherapy and re-irradiation in recurrence and metastatic disease*

Fernando Puebla Díaz<sup>1</sup>, Raquel Benlloch Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

## Resumen

### Palabras clave:

Cáncer de cabeza y cuello. Recidiva locoregional. Segundo tumor primario. Reirradiación. Toxicidades.

La recidiva locoregional es el principal patrón de fallo en los tumores de cabeza y cuello. En los pacientes que recidivan tras un tratamiento radioterápico, las opciones de tratamiento son limitadas. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas localizadas en áreas previamente irradiadas o segundas neoplasias operables. La reirradiación posoperatoria puede valorarse en pacientes con alto riesgo de recidiva local. La reirradiación radical es una opción de tratamiento en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía de rescate. El volumen de reirradiación debe ser limitado para minimizar los efectos secundarios. La dosis de reirradiación  $\geq 50-60$  Gy puede mejorar el control local, pero conlleva un aumento del riesgo de complicaciones graves agudas y tardías. Las nuevas técnicas de irradiación pueden mejorar el control local y reducir la toxicidad de la reirradiación.

## Abstract

### Keywords:

Head and neck cancer. Locoregional recurrence. Second primary cancer. Reirradiation. Toxicities.

The predominant pattern of recurrence in head and neck cancer is loco-regional. In patients who develop recurrence after radiation therapy, treatment options are limited. Surgical salvage therapy of the recurrent lesion or metachronous primary tumor is recommended for resectable disease. Postoperative reirradiation can be offered in high-risk patients. Radical reirradiation is an approach for patients with recurrent disease who are inoperable or decline surgery. The volume of reirradiation needs to be limited to minimize side effects. A reirradiation dose  $\geq 50-60$  Gy can result in better local control, but can result in an increased risk of serious acute and late complications. New radiation techniques may improve local control and reduce toxicity of reirradiation.

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

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

Puebla Díaz F, Benlloch Rodríguez R. Papel de la radioterapia y de la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica. Rev Cáncer 2024;38(3):81-92

DOI: 10.20960/revcancer.00061

### Correspondencia:

Fernando Puebla Díaz. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: ferpuebla@hotmail.es

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello es la sexta neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, con más de 500 000 nuevos casos al año. El 60 % de los casos se presenta con enfermedad localmente avanzada en el momento del diagnóstico. El tratamiento radioterápico es fundamental en el manejo inicial de los tumores de cabeza y cuello. Tras el tratamiento inicial, el 20-50 % de los pacientes desarrollará una recidiva locorregional (1). La recidiva locorregional es la principal causa de muerte en estos pacientes. El 60-70 % de los pacientes con tumores localmente avanzados irsecables desarrollará un fallo locorregional y un 20-30 %, metástasis a distancia (2). Asimismo, un 20 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello desarrolla segundos tumores en el área de la cabeza y el cuello (3).

Existen varias posibles causas de la recidiva locorregional que pueden relacionarse con el tratamiento radioterápico. Algunas de ellas son la existencia de células tumorales residuales biológicamente radiorresistentes y los parámetros inadecuados en el tratamiento radioterápico previo, como los volúmenes y las dosis insuficientes, la utilización de un fraccionamiento inadecuado, fallos de la técnica (errores geográficos o *cold spots*), el retraso en el inicio del tratamiento y, finalmente, el alargamiento del tiempo total del tratamiento.

Las estrategias de rescate son muy limitadas en las recidivas locorregionales de los tumores de cabeza y cuello. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias localizadas en áreas irradiadas previamente, pero solamente es posible en un porcentaje pequeño de pacientes. Los pacientes con enfermedad oligometastásica pueden beneficiarse del control locorregional con radiotratamiento sistémico con intención radical. En los pacientes con enfermedad metastásica múltiple el tratamiento sistémico se ha considerado como la opción de tratamiento de elección, pero los resultados de algunos estudios prospectivos muestran tasas de respuesta del 10-40 %, medianas de supervivencia de 5 a 9 meses y supervivencia global (SG) a 1 año no superior al 35 % (4). En los pacientes con afectación metastásica múltiple el tratamiento locorregional puede plantearse para aliviar la sintomatología local o retrasar la progresión a dicho nivel. Asimismo, en función de la respuesta sistémica, puede optarse por dosis de irradiación más o menos radicales, aunque en el contexto paliativo los esquemas hipofraccionados son de elección. Una opción de tratamiento de reirradiación paliativa es el "QUAD SHOT", que consiste en una dosis total hipofraccionada de 14 Gy en 4 fracciones administradas dos veces al día en función de respuesta (5).

Otra alternativa de rescate es la reirradiación con técnicas de alta conformación, ya sea de forma exclusiva, adyuvante a cirugía de rescate y asociada o no a tratamiento sistémico concomitante o de inducción. La reirradiación es un tratamiento que conviene valorar con cautela, pero que en la actualidad suscita un interés creciente (6). Inicialmente había dudas, por una parte, por la posible radioresistencia de un tumor recidivado (7) y, por otra parte, por las dudas sobre la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación. Sin embargo, tanto los estudios preclínicos en modelos animales (8) como los ensayos de fase II y III y numerosos estudios retrospectivos establecieron la reirradiación como una posibilidad a valorar, excepto en los pacientes con una recurrencia en los primeros seis meses tras el primer tratamiento radioterápico, ya que se consideran pacientes radiorresistentes y con un elevado riesgo de toxicidad aguda y tardía tras la reirradiación.

## CONSIDERACIONES GENERALES DE LA REIRRADIACIÓN

Los pacientes con recidivas o segundos tumores primarios de un tumor de cabeza y cuello tras un tratamiento radioterápico previo constituyen un grupo heterogéneo, ya que existen diferencias en varios factores, como la extensión y la localización de la recidiva, los parámetros del tratamiento radioterápico inicial y el tiempo desde el primer tratamiento hasta la recidiva, así como en los datos de toxicidad aguda y crónica.

El rescate con reirradiación puede producir complicaciones graves, como la mielopatía rídica, la afectación de pares craneales, neuropatías, osteorradionecrosis, ulceración cutánea o mucosa, infecciones, trismo, estenosis faríngea y laríngea, rotura o estenosis carotídea (9), fístula faringocutánea, fibrosis cervical y xerostomía. La mayoría de las series publicadas limita la dosis acumulada en la carótida en 110-120 Gy.

Los objetivos fundamentales de un tratamiento de reirradiación son alargar la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG, minimizar las posibles complicaciones mediante la disminución del volumen de tejido sano irradiado, mejorar la calidad de vida, conservar la función del órgano y conseguir la paliación de síntomas.

Para realizar un tratamiento de reirradiación radical se necesita tener en cuenta una serie de factores:

- El paciente debe tener un buen estado general y la posibilidad de un apoyo nutricional adecuado.
- No conocemos cuáles es el volumen tumoral más adecuado a tratar en los procedimientos de reirradiación. Hay varias series publicadas que tratan la recidiva

o el lecho quirúrgico con margen de seguridad limitado a 1-2 cm, o incluso con márgenes más escasos si el volumen a tratar se encuentra cercano a estructuras críticas, como la base del cráneo, el tronco del encéfalo y la vía óptica. Asimismo, la mayoría de las series publicadas evita la irradiación profiláctica ganglionar, ya que el principal patrón de fallo es local y los volúmenes grandes de reirradiación pueden incrementar el riesgo de toxicidad severa aguda y tardía.

- Tampoco hay consenso en la dosis de los tratamientos de reirradiación, pero los datos publicados sugieren un aumento del control local con la administración de dosis superiores a 50-60 Gy en los esquemas que no utilizan radioterapia estereotáxica extracraneal (SBRT).
- Asimismo, no está establecido el esquema más adecuado de fraccionamiento. Se han utilizado fraccionamientos alterados, como los hiperfraccionamientos y fraccionamientos estándar que no superen los 2 Gy por sesión y día. Las series que utilizan el fraccionamiento clásico de una sesión diaria de 1,8-2 Gy presentan baja toxicidad aguda, mientras que los estudios que utilizan regímenes de hiperfraccionamiento presentan mayor toxicidad aguda (10). Hay que discernir si este incremento de la toxicidad aguda se debe únicamente a la utilización de regímenes de hiperfraccionamiento o puede haber otros factores que influyan, como, por ejemplo, el régimen de quimioterapia utilizado. La toxicidad aguda debida a los tratamientos de reirradiación no difiere sustancialmente de la toxicidad aguda causada por el primer tratamiento radioterápico. Sin embargo, la toxicidad tardía atribuible a la reirradiación es superior a la debida al primer tratamiento radioterápico.
- Idealmente los pacientes candidatos a un tratamiento de reirradiación deben tener una mínima toxicidad de la primera irradiación y sería deseable que haya pasado un mínimo de seis meses desde el primer tratamiento de irradiación.
- Aunque existen guías orientativas, la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación no está claramente definida (11). Existen normogramas predictivos de la posibilidad de toxicidad tardía en los tratamientos de reirradiación de cabeza y cuello (12). Hay experiencias institucionales que limitan la dosis acumulativa en la médula a 50 Gy, mientras que otras series lo limitan a 60 Gy (13).
- Hay que intentar minimizar los efectos secundarios mediante técnicas altamente conformadas que limiten el depósito de dosis en tejidos sanos.
- Es imprescindible conocer los parámetros del tratamiento radioterápico previo (dosis total, fraccionamiento, histograma dosis-volumen, etc.). Asimismo, es importante analizar la localización exacta

de la recurrencia en relación a la distribución de dosis del primer tratamiento de irradiación, ya que, si la recurrencia se localiza en una zona de dosis bajas, es probable que no se deba a radiorresistencia intrínseca y es probable que la reirradiación sea más efectiva que en el supuesto de una recidiva en una zona de altas dosis. Es interesante poder fusionar el TAC de planificación del tratamiento radioterápico inicial con el TAC de planificación de la recidiva y fusionar con otros métodos de imagen, como PET-TAC y RM.

- Todas estas consideraciones anteriormente descritas debemos encajarlas en las escasas guías clínicas y recomendaciones basadas en la evidencia que puedan avalar la indicación de un tratamiento de reirradiación (14,15), ya que en el momento actual no está claro el beneficio de la reirradiación en términos de supervivencia.

## REIRRADIACIÓN ADYUVANTE

En los pacientes con una recidiva o segunda neoplasia resecables, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de elección (16). Un metaanálisis de la cirugía de rescate en los tumores de cabeza y cuello (17) incluye a 1633 pacientes de 32 estudios y revela una SG a 5 años del 40 %, con los mejores datos de SG a 5 años en tumores laríngeos (48 %) y de cavidad oral (43 %).

Sin embargo, incluso en las resecciones con márgenes negativos hay un riesgo de fallo local, que puede llegar al 60 % (18). Existen diferentes series que muestran la eficacia de la reirradiación adyuvante exclusiva o asociada a quimioterapia en pacientes con alto riesgo de segundo fallo tras cirugía de rescate, como los que tienen márgenes afectados, invasión perineural, invasión linfovascular, afectación extracapsular o enfermedad residual macroscópica.

Kasperts (19) realizó un estudio retrospectivo que incluyó a 39 pacientes con segundos tumores y recidivas sometidos a rescate quirúrgico con reirradiación adyuvante sin quimioterapia. El 44 % de los pacientes tenía márgenes afectados; el 49 %, afectación ganglionar con rotura capsular y un 8 % tenía otros factores de riesgo. El tratamiento radioterápico consistió en la administración de 60-66 Gy en las áreas de alto riesgo con fraccionamiento estándar. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la tasa de control locorregional a 3 años fue del 74 % y la SG a 3 años, del 44 %. La toxicidad tardía de grado 3-4 se presentó fundamentalmente en la faringe y el esófago (36 %).

De Crovoissier (20) publicó una serie de 25 pacientes irradiados previamente que se sometieron a cirugía radical de rescate con márgenes afectados o afectación ganglionar

extracapsular. Se realizó adyuvancia con radioquimioterapia. El tratamiento radioterápico se administró con fraccionamiento clásico de 2 Gy por fracción y 5 fracciones a la semana hasta alcanzar una mediana de dosis de reirradiación de 60 Gy. El régimen de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxurea. Con una mediana de seguimiento de 66 meses, la SG a 4 años fue del 43 %. La toxicidad aguda en forma de mucositis de grado 3 y 4 apareció en el 40 % y en el 12 %, respectivamente. En la toxicidad tardía destacó la aparición de osteorradionecrosis en el 16 % de los pacientes y de fibrosis cervical de grado 2-3 en el 40 %.

Salama (21) publicó los resultados de 115 pacientes con recidiva locorregional y segundos tumores primarios tratados previamente en 7 estudios de fase I y II con radioquimioterapia concurrente. En 49 pacientes se realizó rescate quirúrgico y radioquimioterapia adyuvantes. En 66 pacientes no se realizó rescate quirúrgico y fueron tratados con radioquimioterapia. Se utilizaron diferentes esquemas de radioterapia (2 Gy al día o hiperfraccionamiento a 1,5 Gy) y de quimioterapia (la mayoría incluía 5FU). Diecinueve pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el tratamiento. La SG a 3 años fue del 22 %. La SLP a 5 años fue del 51 % en el subgrupo de pacientes sometidos a quimiorradiación posoperatoria frente al 19 % del subgrupo de pacientes de quimiorradiación radical.

El GETTEC-GORTEC realizó un estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico (22) en 130 pacientes de 16 centros en Bélgica y Francia diagnosticados de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivado tras un tratamiento previo que incluía irradiación. Se incluyeron tanto recidivas locales (71 %) como segundos tumores (29 %). Se realizó resección RO-R1 con disección ganglionar en el 84 % de los pacientes. Se objetivaron márgenes afectados o cercanos, rotura capsular o más de un ganglio afectado en el 49 % de los pacientes. Se aleatorizaron a reirradiación adyuvante (60 Gy en 12 semanas con 5FU e hidroxurea concomitantes) u observación. El volumen

de irradiación incluyó el lecho quirúrgico con margen de 1-2 cm y el primer escalón ganglionar. La reirradiación posoperatoria se asoció con un incremento en la SLP (18-38 %) y del control locorregional (20-60 % a 2 años), pero sin impacto en SG. El subgrupo de pacientes con tratamiento adyuvante presentó mucositis aguda de grado 3-4 en el 28 % de los casos, así como un incremento de la toxicidad de grado 3-4 a 2 años (39 % frente a 10 %,  $p = 0,06$ ).

Una revisión sistemática (23) de 16 estudios con 919 pacientes, incluyendo 522 que recibieron reirradiación, presenta cifras de control local del 21-100 %, SG a 2 años del 24-81 %, mucositis severa o disfagia del 11-52 %, fibrosis crónica del 2-44 % y disfunción faríngea del 2-70 %. Los autores concluyen que la reirradiación adyuvante con técnicas de alta conformación con dosis > 50 Gy debe valorarse en pacientes de alto riesgo (extensión extracapsular y enfermedad residual).

El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables. Los pacientes sin factores de alto riesgo de recidiva local habitualmente no reciben reirradiación posoperatoria. Sin embargo, se recomienda la valoración de reirradiación adyuvante en los pacientes con factores de alto riesgo.

En la tabla I se exponen algunos de los estudios más relevantes de cirugía ± reirradiación.

## REIRRADIACIÓN RADICAL

En otros pacientes puede ocurrir que la recidiva es irrecusable, que sean inoperables o que rechacen la cirugía radical de rescate. En estos pacientes una opción de tratamiento es el tratamiento sistémico exclusivo. Los resultados del estudio multicéntrico de fase III EXTREME (24), que incluye pacientes con enfermedad recurrente o metastásica en los que se descarta abordaje quirúrgico

**Tabla I.** Estudios relevantes de cirugía ± reirradiación

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
Janot (22)	130	Fase III	A: 5-FU + HU B: no	A: RTNFSA (60 Gy en 12 semanas) B: no		Sin diferencias significativas entre ambos grupos	A: mucositis GIII-IV: 28 %
De Crevosier (20)	25	Prospectivo	5 FU + HU	RTNF (60 Gy)		4 años: 43 %	ORN: 16 % Fibrosis cervical GII-III: 40 %

5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; ORN: osteorradionecrosis; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.



o tratamiento radioterápico, muestran que la adición de cetuximab a regímenes con platino incrementa la SG a 10,1 meses frente a los 7,4 meses de los pacientes que reciben quimioterapia sin cetuximab. La inmunoterapia es una opción de tratamiento, como se demuestra en el estudio KEYNOTE-048, con la adición de pembrolizumab a la quimioterapia, con una SG de 13 meses.

Una segunda opción de tratamiento es la cirugía *debulking* R1 o R2 con el objetivo de paliar la sintomatología, aunque su indicación antes de la reirradiación no está clara en términos de control local y SG(25). Asimismo, pueden aparecer complicaciones posquirúrgicas que retrasen el inicio de la reirradiación.

Otra opción de tratamiento en pacientes con recidiva es la reirradiación exclusiva sin quimioterapia. Esta reirradiación puede ser únicamente reirradiación externa o en combinación con braquiterapia (26). La indicación se da fundamentalmente en tumores de la cavidad oral y de la orofaringe.

Una cuarta opción de tratamiento es la reirradiación con tratamiento sistémico concomitante. De Crevoisier (27) reportó una serie de 169 pacientes irreseables tratados con intención radical. Incluyó recidivas locales (44 %), ganglionares (23 %) y segundos tumores primarios (19 %). Se utilizaron tres esquemas diferentes de tratamiento. En 106 pacientes se utilizó radioterapia con fraccionamiento convencional (60 Gy a 2 Gy al día) concurrente con 5FU e hidroxiurea; en 36 pacientes, irradiación hiperfraccionada (60 Gy a 1,5 Gy, dos sesiones diarias) concomitante con 5FU-cisplatino-mitomicina y en 27 pacientes se utilizó radioterapia exclusiva con fraccionamiento estándar (66 Gy a 2 Gy al día). La SG a 5 años para los 3 esquemas de tratamiento fue del 14 %, 0 % y 6 %, respectivamente. La mediana de SG de la serie fue de 10 meses. La toxicidad tardía en forma de osteorradionecrosis fue del 8 %. Cinco pacientes fallecieron por hemorragia carotídea.

Kramer (28) reportó los resultados obtenidos en 38 pacientes con enfermedad irreseable que se trataron en dos estudios prospectivos de fase I-II. Se incluyeron recidivas y segundos primarios. El tratamiento radioterápico consistió en hiperfraccionamiento *split-course* (1,5 Gy por sesión) hasta administrar una dosis total de 60 Gy. Se utilizó quimioterapia concomitante con cisplatino y paclitaxel. La SG a 2 años fue del 35 %, con SLP a 1 año del 33 %. Dos pacientes presentaron osteorradionecrosis y otros dos pacientes presentaron hemorragia carotídea.

El estudio de fase III GORTEC 98-03 (29) incluyó 57 pacientes, de los 160 previstos, con enfermedad recurrente irreseable. Se asignaron aleatoriamente a metrotexate semanal como agente único o 6 ciclos de reirradiación (5 × 2 Gy por fracción y ciclo) con 5FU e hidroxiurea concomitantes. El ob-

jetivo primario fue la SG. El volumen de irradiación incluyó la enfermedad macroscópica con margen  $\geq 2$  cm y el primer escalón ganglionar. Se consiguieron 4 respuestas completas en el grupo de reirradiación y ninguna en el de metrotexate, aunque no hubo diferencias en la SG a 1 año entre ambos grupos. La toxicidad fue mayor en el grupo de reirradiación, con 3 muertes debidas al retratamiento y 11 pacientes con toxicidades tardías de grado 3-4.

El ensayo de fase II RTOG 96-10 (30) fue el primer estudio prospectivo multiinstitucional diseñado para valorar la eficacia de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante en tumores recurrentes escamosos de cabeza y cuello no candidatos a rescate quirúrgico. Se incluyeron 81 pacientes con recidivas y segundos tumores. La dosis media del primer tratamiento radioterápico fue de 61,2 Gy. El tratamiento radioterápico se administró en régimen de hiperfraccionamiento semanal alternante (semanas 1,3,5 y 7), consistente en dos fracciones al día de 1,5 Gy por fracción hasta administrar una dosis total de 60 Gy. El volumen de irradiación incluyó la enfermedad macroscópica, con margen de 2 cm. El esquema de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxiurea, pero con dosis reducidas de 5FU. El 73,4 % de los pacientes completaron el tratamiento quimioterápico y el 77,2 % recibieron 52 Gy o más. La mediana de supervivencia fue de 8,5 meses, con una tasa de SG a 2 y 5 años del 15,2 % y del 3,8 %, respectivamente. La toxicidad aguda de grado 4 fue del 17,7 % y de grado 5, del 8 % (dos pacientes por hemorragia y cuatro por neutropenia). La toxicidad tardía (> 1 año) de grado 3-4 fue del 9 %.

El ensayo de fase II RTOG 99-11 (31) incluyó 105 pacientes con recidivas y segundos tumores. La localización predominante fue la orofaringe (40 %). El régimen de tratamiento radioterápico fue el mismo que el del RTOG 96-10. La quimioterapia consistió en cisplatino y paclitaxel concomitantes. Se añadió GM-CSF para reducir la toxicidad aguda y disminuir las interrupciones en el tratamiento. La dosis media del primer tratamiento radioterápico fue de 65,4 Gy. El 74 % de los pacientes completó la quimioterapia y el 76 % recibió por lo menos 52 Gy. La media de SG fue de 12,1 meses, con una tasa de SG a 1 y 2 años del 50,2 % y 25,9 %, respectivamente. La toxicidad aguda de grado 4-5 y la toxicidad hematológica fueron del 28 % y del 21 %, respectivamente. Hubo un 8 % de muertes relacionadas con el tratamiento, de las que el 5 % fueron agudas y el 3 % restante fueron tardías (dos hemorragias carotídeas y una fístula orocutánea con necrosis de tejidos blandos). La toxicidad tardía de grado 3-4 apareció en el 33,8 % de los pacientes.

Los estudios RTOG 96-10 y 99-11 demostraron la factibilidad de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante. Se puso en marcha el ensayo de fase III RTOG 04-21 para establecer si la reirradiación concurrente con quimio-

terapia, utilizando el mismo régimen del ensayo RTOG 99-11, prolongaba la supervivencia con una toxicidad aceptable comparada con la quimioterapia exclusiva de 3 pautas diferentes que incluían cisplatino (cisplatino/taxol, cisplatino/5FU o cisplatino/taxotere). Este estudio se cerró por falta de reclutamiento y no se publicaron los resultados.

En las tablas II y III se presentan algunos de los estudios más relevantes de reirradiación radical con y sin quimioterapia.

### ¿CÓMO PODEMOS DISMINUIR LA MORBILIDAD DE LA REIRRADIACIÓN?

Las estrategias para disminuir el depósito de dosis en los tejidos sanos incluyen la reducción del volumen tumoral a tratar y el uso de técnicas de irradiación de alta conformación.

### Reducción del volumen tumoral

En las series publicadas más recientes de reirradiación, el volumen tumoral incluye la enfermedad macroscópica o las áreas de alto riesgo, con un margen de seguridad en el entorno de los 1-2 cm.

Popovtzer (32) realizó un estudio retrospectivo de los patrones de fallo en 66 pacientes reirradiados con intención radical. El volumen de reirradiación incluyó la recidiva macroscópica con un margen de 0,5 cm. La dosis media de reirradiación fue de 68 Gy. El 71 % de los pacientes recibió quimioterapia concomitante. Se objetivaron 47 recurrencias locorregionales, de las que 45 ocurrieron dentro del volumen de reirradiación y únicamente 2 pacientes presentaron la recurrencia fuera del volumen de reirradiación. Estos hallazgos cuestionan el posible papel de la reirradiación ganglionar electiva.

**Tabla II.** Estudios relevantes de reirradiación radical ± QTP

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
De Crevoisier (25)	169	Retrospectivo	27: no 106: 5-FU + HU 36: M + 5-FU + CDDP	27: RTNF (66 Gy) 106: RTNF (60 Gy) 36: RTHF (60 Gy a 1,5 Gy)	10 meses	5 años: 27: 6 % 106: 14 % 36: 0 %	ORN: 8 % Hemorragia carótida: 5 pacientes

*CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; MSV: mediana de supervivencia; ORN: osteorradionecrosis; RTHF: radioterapia hiperfraccionada; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.*

**Tabla III.** Estudios más relevantes de reirradiación radical + quimioterapia

Autor	Pacientes	Estudio	QTP	RT	MSV	SG	Toxicidad
Spencer (28) RTOG 96-10	86	Fase II	5-FU + HU	RTHFSA 60 Gy a 1,5 Gy (semanas 1, 3, 5 y 7) Sin IMRT	8,5 meses	2 años: 15,2 % 5 años: 3,8 %	GIV: 18 % GV: 8 %
Langer (29) RTOG 99-11	105	Fase II	CDDP + PCT	RTHFSA 60 Gy a 1,5 Gy (semanas 1, 3, 5 y 7)	12,1 meses	1 año: 50 % 2 años: 26 %	GIV: 28 % GV: 5 %
Salama (21)	115 CIR: 49 Sin CIR: 66	7 estudios de fase I-II	Diferentes pautas (todas con 5-FU)	RTNFSA (2 Gy) RTHFSA (1,5 Gy) Mediana: 64,8 Gy		3 años: 22 %	GV: 19 pacientes
Lee (45)	105 CIR: 25 % Sin CIR: 75 %	Retrospectivo	71 % concomitante	90 % RTNF Mediana: 59,4 Gy		2 años: CIR: 36 % Sin CIR: 12 %	GIII-IV: 23 %

*CDDP: cisplatino; CIR: cirugía; 5-FU: 5-fluorouracilo; HU: hidroxurea; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; MSV: mediana de supervivencia; ORN: osteorradionecrosis; PCT: paclitaxel; RTHF: radioterapia hiperfraccionada; RTHFSA: radioterapia hiperfraccionada semanal alternante; RTNFSA: radioterapia normofraccionada semanal alternante; RTNF: radioterapia normofraccionada; SG: supervivencia global.*

## Técnicas de irradiación de alta conformación

La mejora de los sistemas de inmovilización y la planificación tridimensional (con incorporación de imágenes de PET y RM en las planificaciones) contribuyen a mejorar los resultados del tratamiento radioterápico.

La radioterapia conformada tridimensional (RCT) dispone los haces de irradiación en diferentes ángulos y con diferentes pesos para conseguir una alta conformación y homogeneidad de la dosis sobre el volumen tumoral y se utiliza el TAC para determinar las dosis en los volúmenes tumorales y en los órganos críticos. La conformación de los campos se realiza por medio de colimadores multi-láminas.

Además de la RCT pueden utilizarse otras técnicas de alta conformación que disminuyan el volumen de tejido sano irradiado, como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), la braquiterapia, la radiocirugía, la radioterapia intraoperatoria (RIO) y SBRT.

## IMRT

La IMRT es un avance de la RCT en la que se modula la fluencia (la cantidad de fotones por unidad de superficie) de los haces durante cada sesión de radiación. La IMRT se diferencia de la RCT en la etapa de la planificación inversa y en las técnicas de irradiación. En la RCT, la distribución de dosis se consigue a través de diferentes configuraciones de haces hasta conseguir la más idónea. En la planificación inversa se determina primero la dosis y su distribución en el volumen tumoral y posteriormente se configuran los haces de irradiación.

Uno de los problemas de la IMRT es la incertidumbre relacionada con la posición y la morfología del tumor y de los órganos críticos en cada sesión de tratamiento, por lo que los posibles errores pueden infradosificar el volumen tumoral y sobredosificar los tejidos sanos adyacentes. Para evitar estas incertidumbres se ha introducido la radioterapia guiada por imagen (IGRT), que identifica las estructuras anatómicas mediante la adquisición de imágenes antes, durante y después del tratamiento para poder conocer las variaciones en la anatomía del paciente y la configuración de los volúmenes tumorales y, si las variaciones son importantes, realizar una nueva planificación.

El objetivo de la IMRT es mejorar el control local, disminuir la toxicidad asociada al tratamiento de reirradiación e, idealmente, aumentar la SLP al comparar con la radioterapia convencional 3D.

La técnica de reirradiación estándar consiste en IMRT con IGRT (33). La IMRT puede administrarse tanto con campos fijos (generalmente de 5 a 7 haces coplanares) como con arcos (VMAT, tomoterapia).

Están desarrollándose estrategias de radioterapia adaptativa que consisten en la replanificación del tratamiento durante la radioterapia a intervalos predefinidos o en respuesta a cambios anatómicos importantes. La evidencia clínica es todavía limitada en este campo y faltan estudios clínicos aleatorizados que demuestren el beneficio clínico de esta adaptación de volúmenes sin comprometer el control.

Chen (34) presentó un estudio prospectivo de reirradiación radical con IMRT en 21 pacientes usando imagen de megavoltaje diaria antes de cada fracción. No se administró quimioterapia. El control locorregional a 2 años fue del 65 %. No hubo muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento de reirradiación. La toxicidad tardía más frecuente fue la fibrosis cervical.

Edson (35) presentó en ASCO 2015 una serie retrospectiva de 206 pacientes tratados en MD Anderson evaluando el beneficio potencial y la toxicidad usando IMRT (dosis superiores a 60 Gy) y quimioterapia en 134 pacientes (124 recibieron quimioterapia concurrente y 50, quimioterapia de inducción). El uso de la quimioterapia se asoció a un incremento de la toxicidad de grado 3 (59 % frente a 34 %) y los pacientes que recibieron cisplatino concomitante presentaron incremento de la toxicidad de grado 4-5 (28 % frente a 8 %). Con una mediana de seguimiento de 25 meses se concluye que el uso de quimioterapia concomitante se asoció con un incremento del control locorregional, pero no en SG.

## Braquiterapia

El tratamiento de reirradiación con braquiterapia puede plantearse como adyuvancia a la cirugía de rescate o en pacientes con enfermedad irreseccable (36). Las localizaciones habituales son la cavidad oral y la orofaringe. Un estudio lituano que incluyó a 64 pacientes asignó aleatoriamente a reirradiación externa (50 Gy con fraccionamiento convencional) o braquiterapia de alta tasa de dosis. La SG aumenta del 32 % a 2 años con irradiación externa al 67 % ( $p < 0,001$ ) con braquiterapia (37). La braquiterapia también se ha utilizado como rescate de las recurrencias ganglionares cervicales.

Para los tratamientos de reirradiación con braquiterapia de tasa de dosis pulsada las dosis de prescripción recomendada son de 60 Gy (38).

En los casos de reirradiación con braquiterapia de alta tasa de dosis se prescribe una dosis comprendida entre 36 y 40 Gy a 4 Gy por fracción.

### Radiocirugía

Roh (39) publicó una serie de 36 pacientes con recidivas locales. El tratamiento de reirradiación se realizó con radioterapia esterotáxica fraccionada con diferentes esquemas de dosis y fraccionamientos. Se alcanzó respuesta completa en el 43 % de los pacientes y respuesta parcial, en el 37 %. La toxicidad aguda de grado 3 fue del 30 % y 3 pacientes presentaron toxicidades tardías (1 osteonecrosis y 2 necrosis de tejidos blandos).

### RIO

La RIO (con electrones o braquiterapia de alta tasa de dosis) permite la visualización del volumen tumoral a tratar y la protección de las estructuras contiguas. Los mejores índices de control local con RIO se obtienen tras resecciones completas, mientras que la persistencia de enfermedad macroscópica produce altos índices de fallo local. Chen (40) revisó una serie de 137 pacientes con recidiva o persistencia locoregional tratados con resección total. La mediana de dosis de RIO fue de 15 Gy. El control local a 3 años fue del 36 %. Dos pacientes presentaron fístulas orocutáneas.

### SBRT

El hipofraccionamiento consiste en la administración de altas dosis por fracción en pocas sesiones de tratamiento (habitualmente, de 1 a 5). Aunque no está establecido su papel, la SBRT exclusiva o en combinación con tratamientos sistémicos es una estrategia emergente en el tratamiento de recidivas locoregionales de tumores de cabeza y cuello tras irradiación previa.

Un estudio retrospectivo con 85 pacientes (el 70 %, con tratamiento sistémico de inducción, concomitante o adyuvante) obtiene SV global y control local a 2 años del 24 % y del 28 %, respectivamente (41).

Tras un tratamiento de reirradiación con SBRT la toxicidad varía según la localización tratada. Los pacientes con recidiva cervical tienen el menor riesgo de toxicidad tardía, mientras que los tumores de laringe e hipofaringe tienen un 50 % de toxicidad de grado 3 o superior. Asimismo, las dosis superiores a 44 Gy se asocian con incremento de la toxicidad aguda y tardía (42).

Lartigau (43) llevó a cabo un ensayo de fase II multiinstitucional con 60 pacientes diagnosticados de recidiva de cáncer de cabeza y cuello. La mediana de volumen del GTV y del PTV fue de 29 cm<sup>3</sup> y 60 cm<sup>3</sup>. Se administró una dosis de 36 Gy (6 fracciones de 6 Gy) con cetuximab concomitante. La media de seguimiento fue de 11,4 meses; la tasa de respuestas fue del 58 % y la SG a 1 año fue del 47,5 %. La toxicidad cutánea de grado 3 fue del 9 %.

Un estudio multicéntrico retrospectivo (44) de 414 pacientes comparó la SG tras reirradiación con SBRT con o sin cetuximab concomitante con el tratamiento de IMRT (20 % hiperfraccionamiento) con una mediana de dosis de 60 Gy combinado con quimioterapia en la mayoría de los pacientes. Para tumores  $\geq 25$  cm<sup>3</sup> la IMRT es más efectiva que la SBRT (SG a 2 años: 28,2 % frente a 9,1 % [si la dosis de SBRT  $\geq 35$  Gy] frente a 8,8 % [si la dosis de SBRT  $< 35$  Gy]). En tumores  $\leq 25$  cm<sup>3</sup> la SG a dos años es del 50,3 % para el tratamiento de IMRT frente al 38 % para el tratamiento de SBRT  $\geq 35$  Gy, aunque esta diferencia no alcanza la significación estadística. La toxicidad de grado 3 y 4 es mayor en el grupo de IMRT. En un análisis posterior (45) se observa que la SG es mayor en pacientes que reciben una dosis  $> 66$  Gy. El hiperfraccionamiento no incrementa la eficacia.

Se han publicado revisiones sistemáticas de hipofraccionamientos que incluyen estudios de escalada de dosis de reirradiación con SBRT de 35 a 44 Gy en las que se observa mejoría del control local a 3 años, fundamentalmente en las lesiones  $> 25$  cm<sup>3</sup> (46).

La inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunitario (*checkpoint*) está aprobada en el tratamiento carcinoma escamoso recurrente/metastásico de cabeza y cuello. Varios estudios preclínicos han descrito tanto los efectos inmunomoduladores del tratamiento radioterápico como el efecto radiosensibilizante de la inmunoterapia. Un estudio de fase II que incluía pacientes recurrentes/metastásicos no acreditó el efecto abscopal de la combinación de nivolumab y SBRT (47). Sin embargo, existen series, como la de Sari, con resultados prometedores de la concomitancia de la SBRT (3  $\times$  8 Gy) con agentes anti-PD1 (48).

Existen diferentes estudios clínicos en marcha. El estudio RTOG 3507 evalúa el papel del pembrolizumab concomitante con reirradiación con SBRT. El ECOG EA3191 evalúa el papel de la reirradiación con pembrolizumab o platino frente a pembrolizumab como único tratamiento.

### Partículas

La terapia con protones puede facilitar la escalada de dosis o la protección de los tejidos sanos en los tratamientos de reirradiación, pero los datos publicados son aún limi-

tados (49). Un estudio retrospectivo que incluye 242 pacientes reirradiados con protonterapia en una única institución presenta, en el subgrupo de reirradiación radical, control local a 1 año del 71,8 % (IC 95 %, 62,8-79,0 %) y SG a 1 año del 66,6 % (IC 95 %, 58,1-73,8 %), con 5 pacientes con toxicidad tardía de grado 5 (50).

La terapia con iones de carbono abre un nuevo campo prometedor y existen estudios aleatorizados en marcha que analizan su utilidad en los tratamientos de reirradiación de tumores de cabeza y cuello (51).

## FACTORES PRONÓSTICO

Para efectuar un tratamiento de reirradiación es fundamental una selección adecuada de los pacientes para evitar toxicidades innecesarias en el subgrupo de pacientes con una expectativa de vida corta.

### Tratamientos previos

Choe (52) revisó una serie de 166 pacientes que incluía recidivas y segundos primarios. La mediana de seguimiento fue de 53 meses. Se identificaron cuatro variables pronósticas independientes para la supervivencia global: cirugía de rescate, tratamiento previo quimiorradiotérapico, dosis de reirradiación  $\geq 60$  Gy y el intervalo entre primera y segunda irradiación  $\geq 36$  meses. La SG a 5 años fue del 30 % en el subgrupo de pacientes con 0-1 factores pronósticos adversos, mientras que fue del 0 % en el subgrupo de pacientes con 3-4 factores pronósticos desfavorables. El tratamiento previo con radioquimioterapia concomitante fue un factor pronóstico negativo.

### Localización anatómica

Los mejores resultados de las series de reirradiación se han observado en las recidivas de nasofaringe (53), aunque existe el riesgo de complicaciones graves. Recientemente se ha publicado un consenso sobre los tratamientos de reirradiación en recurrencias locales de tumores de nasofaringe (54).

### Recidiva o segundo tumor

Los segundos tumores primarios tienen mejor pronóstico que las recidivas tumorales. El estudio RTOG 96-10 (30) muestra una mediana de supervivencia de 19,8 meses para los segundos tumores primarios y de 7,7 meses para las recidivas. Sin embargo, en la publicación definitiva

no se encuentran diferencias significativas (9,3 meses en los segundos tumores primarios frente a 8,5 meses en las recidivas).

### Intervalo entre la primera y la segunda irradiación

El ensayo RTOG 96-10 (30) reporta una mediana de supervivencia de 5,8 meses para los retratados antes de un año y de 9,8 meses para los retratados después del año. Cuando se efectúa el corte a los 3 años, las medianas de supervivencia son de 7,7 meses para los retratados antes y de 9,8 meses para los retratados después de los 3 años.

### Cirugía previa a la reirradiación

La serie de Lee (55) incluyó 105 pacientes (1 paciente con segundo tumor y el resto, recidivas). El tiempo medio del primer tratamiento radioterápico al tratamiento de reirradiación fue de 38 meses. La mediana de dosis de reirradiación fue de 59,4 Gy y el 70 % de los pacientes se trató con IMRT. El 71 % de los pacientes recibió quimioterapia concomitante. En el 25 % de los pacientes se realizó resección macroscópica completa antes de la reirradiación. La SG a 2 años fue del 36 % en los pacientes con cirugía previa a la reirradiación y del 12 % en los que no se realizó cirugía previa. La toxicidad aguda y tardía de grado 3-4 fue del 23 % y del 15 %, respectivamente.

Salama (21) también observa mejoría en SLP y en SG en los pacientes que se sometieron a cirugía previa a la reirradiación.

### Dosis de reirradiación

La dosis administrada en el contexto adyuvante varía de 50 Gy a 66 Gy. Los estudios retrospectivos no sugieren un beneficio de las dosis superiores a 60 Gy en la reirradiación adyuvante (56).

En la publicación de Salama (21), la SG a 3 años de los pacientes tratados con dosis superiores a 58 Gy fue del 30 % y del 6 % en los pacientes tratados con dosis inferiores a 58 Gy. Esta relación dosis-efecto de la publicación de Salama fue más acusada en el subgrupo de pacientes con enfermedad irreseccable.

La publicación de Datta (57) analiza 124 pacientes con lesiones residuales o recurrencias tratadas con reirradiación exclusiva o en combinación con quimioterapia concomitante o de inducción. La tasa de respuestas fue mayor cuando la dosis de reirradiación fue igual o superior a 40 Gy (91 % frente a 33 %).

Sin embargo, otras series publicadas no encuentran relación dosis-efecto, quizás por el escaso número de pacientes incluidos.

### Estado general del paciente

Tanvetyanon (58) encontró que las comorbilidades y las disfunciones orgánicas faringolaríngeas previas al tratamiento de reirradiación eran los factores pronósticos más importantes en relación con la mediana de supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 59,6 meses en los pacientes sin comorbilidades significativas ni disfunciones orgánicas previas y de 5,5 meses en los pacientes con dichas alteraciones.

En el año 2018 se publica un trabajo (59) de reirradiación con IMRT en cáncer de cabeza y cuello que clasifica a 412 pacientes en tres subgrupos y que puede ayudar a guiar el mejor enfoque de tratamiento radioterápico con base en los beneficios esperados. El análisis de particiones recursivas (RPA) identifica 3 clases:

1. *RPA clase I.* Incluye a los pacientes con tumores resecables con recidiva de más de 2 años desde el primer tratamiento. La SG a 2 años en este grupo es del 62 %.
2. *RPA clase II.* Incluye a los pacientes con tumores no resecables con recidiva tras más de 2 años o tumores irresecables con recidiva en  $\leq 2$  años sin alteraciones funcionales cuando la intención del tratamiento es radical. La SG a 2 años en este grupo es del 62 %.
3. *RPA clase III.* Incluye pacientes no quirúrgicos con recidiva precoz  $\leq 2$  años con alteraciones funcionales. Suelen ser pacientes portadores de traqueostomía, sonda nasogástrica o gastrostomía. En este grupo, la SG a 2 años se sitúa en el 17 %. Este grupo de pacientes no se considera candidato a tratamiento de reirradiación, independientemente del grado de resección.

### Edad del paciente

Han (60) encuentra en el análisis multivariante que la edad  $< 46$  años es un factor pronóstico para SG. La SG a 5 años de los pacientes con 46 años o menos fue del 53,5 % y en los mayores de 46 años fue del 33,5 %.

### CONCLUSIONES

El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables. La reirradiación  $\pm$  quimioterapia puede ser una alternativa a la quimioterapia

o a los cuidados de apoyo y puede aumentar la supervivencia en pacientes seleccionados.

La reirradiación posoperatoria puede valorarse en los pacientes con factores de alto riesgo de recidiva local. En pacientes muy bien seleccionados con enfermedad recurrente irresecable puede valorarse la posibilidad de un tratamiento de reirradiación con quimioterapia concomitante debido a la posibilidad de aparición de toxicidades de grado 3 a 5 tanto agudas como tardías.

No está establecido el tratamiento quimioterápico concomitante más adecuado. Debe considerarse la participación de estos pacientes en ensayos clínicos para optimizar la concomitancia de agentes sistémicos con los tratamientos de radioterapia. La búsqueda de biomarcadores predictivos de respuesta y de resistencia a la radioterapia podrían ayudar a la selección de los pacientes.

La dosis de reirradiación no debe ser inferior a 50-60 Gy. El volumen de tratamiento debe incluir el lecho quirúrgico o la recidiva con margen de seguridad limitado. No está establecido el régimen más adecuado de fraccionamiento. Es necesario seguir mejorando las técnicas de irradiación de alta conformación y la precisión en la delimitación de volúmenes.

La cirugía *debulking* R1 o R2 puede indicarse en pacientes seleccionados para paliar la sintomatología tumoral. La reirradiación paliativa puede mejorar la sintomatología causada por la progresión local.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Harari PM, Harris J, Kies MS, 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;32:2486-95. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9163
2. Pignon JP, Le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14. DOI: 10.1016/j.radonc.2009.04.014
3. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: Incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:449-56. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90094-1
4. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-7. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.057
5. Corry J, Peters LJ, Costa ID, et al. The "Quad Shot": a phase II study of palliative radiotherapy for incurable head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2005;77:137-42. DOI: 10.1016/j.radonc.2005.10.008
6. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. *Am J Cancer Res* 2013;3:152-8.

7. Weischselbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S, et al. Radiore-sistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. *Head Neck* 1989;11:343-8. DOI: 10.1002/hed.2880110410
8. Ang KK, Jiang GL, Fengy Q, et al. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1013-20. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01599-1
9. McDonald MW, Moore MG, Johnstone PA. Risk of carotid blow-out after re-irradiation of head and neck: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1083-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.08.029
10. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* 2009;31:493-502. DOI: 10.1002/hed.20986
11. Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 2019;98:35. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.08.017
12. Ward MC, Lee NY, Caudell JJ, et al. A competing risk nomogram to predict severe late toxicity after modern re-irradiation for squamous carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol Biol Phys* 2019;90:80. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.01.022
13. Nieder C, Gaspar LE, Ruyscher DD, et al. Repeat reirradiation of the spinal cord: Multi-national expert treatment recommendations. *Strahlenther Onkol* 2018;194:365-74. DOI: 10.1007/s00066-018-1266-6
14. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. Appropriateness Criteria retreatment of recurrent head-and-neck cancer after prior definitive radiation: expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1292-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.014
15. Ward M, Koyfman S, Bakst R, et al. Retreatment of recurrent or second primary head and neck cancer after prior radiation: executive summary of the American Radium Society appropriate use criteria. *Int J Radiation Biol Phys* 2022;113:759-86. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.03.034
16. Liu YP, Wen YH, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: A multicenter, open-label randomized, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:381-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30673-2
17. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110:1-18. DOI: 10.1097/00005537-200003001-00001
18. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DJ, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009;115:5723-33. DOI: 10.1002/cncr.24595
19. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536-47. DOI: 10.1002/cncr.21768
20. De Crevoisier R, D'Amico A, Wibault P, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071-6. DOI: 10.1002/1097-0142(20010601)91:11<2071::AID-CNCR1234>3.0.CO;2-Z
21. Salama J, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382-91. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.005
22. Janot F, de Raucourt D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518-23. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.0102
23. Merlotti A, Mazzola R, Alterio D, et al. What is the role of postoperative re-irradiation in recurrent and second primary squamous cell cancer of head and neck? A literature review according to PICO criteria. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;111:20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.01.008
24. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
25. Villafior VM, Haraf D, Saalma JK, et al. Phase II trial of pemetrexed-based induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy in previously irradiated patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2011;22:2501. DOI: 10.1093/annonc/mdq785
26. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377-85. DOI: 10.1016/S0360-3016(01)01456-0
27. De Crevoisier R, Bouchis J, D'Amico A, et al. Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556-62. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.11.3556
28. Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck* 2005;27:406-14. DOI: 10.1002/hed.20163
29. Tortochaux J, Tao Y, Tournay E, et al. Randomized phase III trial (GOR-TEC 98-03) comparing reirradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma treated with palliative intent. *Radiother Oncol* 2011;100:70-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.025
30. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 2008;30:281-8. DOI: 10.1002/hed.20697
31. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice-daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800-5. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.9194
32. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.042
33. Lee J, Shin IS, Kim WC, et al. Reirradiation with intensity-modulated radiation therapy for recurrent or secondary head and neck cancer: Meta-analysis and systematic review. *Head Neck* 2020;42:2473. DOI: 10.1002/hed.26264
34. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:669-76. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.02.023
35. Edson MA, Garden AS, Takiar V, et al. Use of chemotherapy with IMRT reirradiation: MDACC experience. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl):abstr 6065. DOI: 10.1200/jco.2015.33.15\_suppl.6065
36. Rodin J, Bar-Ad V, Cognett D, et al. A systematic review of treating recurrent head and neck cancer: a reintroduction of brachytherapy with or without surgery. *J Contemp Brachytherapy* 2018;10(5):454-62. DOI: 10.5114/jcb.2018.79399
37. Rudzianskas V, Inciura A, Vaitkus S, et al. Reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma: A single institution comparative study. *Medicina* 2014;50:154-62. DOI: 10.1016/j.medic.2014.06.006
38. Nag S, Koc M, Schuller DE, et al. Intraoperative single fraction high-dose-rate brachytherapy for head and neck cancers. *Brachytherapy* 2005;4:217-23. DOI: 10.1016/j.brachy.2005.06.002
39. Roh KW, Jang JS, Kim MS, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1348-55. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.013
40. Chen AM, Bucci MK, Singer MI, et al. Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. The UCSF experi-

- ence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:122-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.038
41. Kress MA, Sen N, Unger KR, et al. Safety and efficacy of hypofractionated stereotactic body reirradiation in head and neck cancer: Long-term follow-up of a large series. *Head Neck* 2015;37:1403. DOI: 10.1002/hed.23763
  42. Ling DC, Vargo JA, Ferris RL, et al. Risk of severe toxicity according to site of recurrence in patients treated with stereotactic body radiation therapy for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:973. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.049
  43. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi-institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013;109:281-5. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.08.012
  44. Vargo JA, Ward MC, Caudell JJ, et al. A Multi-institutional Comparison of SBRT and IMRT for Definitive Reirradiation of Recurrent or Second Primary Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):595-605. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.017
  45. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Volume, Dose, and Fractionation Considerations for IMRT-based Reirradiation in Head and Neck Cancer: A Multi-institution Analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):606-17. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036
  46. Vargo JA, Moiseenko V, Grimm J, et al. Head and neck tumor control probability: radiation dose-volume effects in stereotactic body radiation therapy for locally recurrent previously irradiated head and neck cancer. Report of the AAPM Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:137-46. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2018.01.044
  47. McBride S, Sherman E, Jillian Tsai C, et al. Randomized phase II trial of Nivolumab with stereotactic body radiotherapy versus Nivolumab alone in metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(1):30-7. DOI: 10.1200/JCO.20.00290
  48. Sari SY, Yilmaz MT, Aktas BY, et al. Results of concurrent radiotherapy and immunotherapy in recurrent and metastatic head and neck cancer: A single-center experience. *Oral Oncol* 2022;124:105658. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105658
  49. Simone CB, Plastaras JP, Jabbour SK, et al. Proton reirradiation: expert recommendations for reducing toxicities and offering new chances of cure in patients with challenging recurrence malignancies. *Semin Radiat Oncol* 2020;30:253-61. DOI: 10.1016/j.semradonc.2020.02.007
  50. Lee A, Woods R, Mahfouz A, et al. Evaluation of proton therapy reirradiation for patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Jama Network Open* 2023;6(1):e2250607. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50607
  51. Held T, Lang K, Regnery S, et al. Carbon ion reirradiation compared to intensity modulated re-radiotherapy for recurrent head and neck cancer (CARE): A randomized controlled trial. *Radiat Oncol* 2020;15:190. DOI: 10.1186/s13014-020-01625-0
  52. Choe KS, Haraf DJ, Solanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117:4671-8. DOI: 10.1002/cncr.26084
  53. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al. How successful is high dose (> 60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:897-913. DOI: 10.1016/S0360-3016(97)00854-7
  54. Ng WT, Soong YL, Chan Ahn Y, et al. International recommendations on re-irradiation by intensity-modulated radiotherapy for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2021;110:682-95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.01.041
  55. Lee N, Chan K, Bekelman J, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:731. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.12.055
  56. Caudell JJ, Ward MC, Riaz N, et al. Volume, dose and fractionation considerations for IMRT based reirradiation in head and neck cancer: A multi-institution analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100:606-17. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.036
  57. Datta NR, Nagar YS, Singh S, et al. Loco-regional failures in head and neck cancer; can they be effectively salvaged by nonsurgical therapeutic modalities? *Int J Clin Oncol* 2003;(1):31-9. DOI: 10.1007/s101470300004
  58. Tanvetyanon T, Qin D, Padya T, et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising for sinonasal inverted papilloma; report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otolaryngol* 2009;30:38-43. DOI: 10.1016/j.amjoto.2008.02.005
  59. Ward MC, Riaz N, Caudell JJ, et al.; Multi-Institution Reirradiation (MIRI) Collaborative. Refining Patient Selection for Reirradiation of Head and Neck Squamous Carcinoma in the IMRT Era: A Multi-institution Cohort Study by the MIRI Collaborative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018;100(3):586-94. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.012
  60. Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long term outcomes and prognostic factor of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R. Coll Radiol)* 2012;24:569-76. DOI: 10.1016/j.clon.2011.11.010



# Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

## *Cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck*

Ana Callejo Pérez, Cristina Bayona Antón, María Liliana Cabrera Pinos, Laura Calvo Otero, Laura Viña Gopar, Lina Marcela Valencia Cárdenas, María García González

*Departamento de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos*

### Resumen

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR que, hasta la actualidad, representa la única terapia biológica dirigida aprobada para el tratamiento de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

El cetuximab es un tratamiento efectivo y bien tolerado tanto en el contexto de enfermedad locoregional como en la situación de enfermedad metastásica o recurrente. Durante su desarrollo se ha evidenciado su actividad sinérgica en concomitancia con radioterapia, con beneficio en supervivencia por encima de la radioterapia sola, y aunque con resultados inferiores al platino, representa una opción para pacientes frágiles no candidatos a quimioterapia. Así mismo, el cetuximab dentro del esquema EXTREME se había establecido como primera línea en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica en la era pre-inmunoterapia. No obstante, los esquemas en combinación con taxanos, platino o fluoropirimidinas continúan siendo una opción de tratamiento en progresión a inmunoterapia o en pacientes no candidatos a la misma.

En la actualidad, el cetuximab continúa formando parte del arsenal terapéutico para tratar a los pacientes con carcinomas escamoso de cabeza y cuello tanto en enfermedad local como en enfermedad metastásica, representando una opción terapéutica eficaz y bien tolerada, y con un papel activo a lo largo de la evolución de la enfermedad de estos pacientes.

#### Palabras clave:

Cetuximab.  
Tratamiento anti-EGFR. Carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

### Abstract

Cetuximab is an anti-EGFR monoclonal antibody that, to date, represents the only approved biological targeted therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cetuximab is an effective and well-tolerated treatment in both, locoregional disease and metastatic or recurrent disease. Its synergistic activity with radiotherapy has been demonstrated, offering a survival benefit over radiotherapy alone. Although its results are inferior to platinum, cetuximab represents an option for frail patients who are not candidates to chemotherapy. Additionally, cetuximab within the EXTREME regimen had been established as the first-line standard treatment for recurrent or metastatic disease in the pre-immunotherapy era. However, combination regimens with taxanes, platinum, or fluoropyrimidines remain a treatment option in immunotherapy progression setting or in patients who are not candidates to it.

Currently, cetuximab remains part of the therapeutic arsenal for treating patients with squamous cell carcinoma of the head and neck in both local and metastatic disease setting. It represents an effective and well-tolerated therapeutic option, with an active role throughout the evolution of the disease in these patients.

#### Keywords:

Cetuximab. Anti-EGFR treatment. Squamous cell carcinoma of the head and neck.

*Conflicto de intereses: las autoras 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.*

Callejo Pérez A, Bayona Antón C, Cabrera Pinos ML, Calvo Otero L, Viña Gopar L, Valencia Cárdenas LM, García González M. Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(3):93-100

DOI: 10.20960/revcancer.00079

#### Correspondencia:

Ana Callejo Pérez y Cristina Bayona Antón.  
Departamento de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Avda. Islas Baleares, 3. 09006 Burgos  
e-mail: anacapez@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es aquel que surge en el epitelio que recubre la vía aerodigestiva superior e incluye tumores localizados en cavidad oral, faringe y laringe. Representa el 3 % de todos los tumores diagnosticados a nivel mundial (1). Son tumores de histología predominantemente escamosa, clásicamente asociados al consumo de tabaco y al alcohol, si bien el carcinoma de orofaringe asociado a infección por virus del papiloma humano (VPH) está aumentando en incidencia y representa una entidad de mejor pronóstico (2).

Son tumores cuya forma de presentación clínica más habitual es la enfermedad locorregionalmente avanzada, cuyo tratamiento es multidisciplinar y precisa de la integración del tratamiento sistémico, la radioterapia y la cirugía. La presentación inicial en forma de enfermedad metastásica es poco frecuente, en torno al 5-10 % de los casos, si bien el 50-60 % de los pacientes que inicialmente reciben un tratamiento locorregional radical van a presentar una recaída de la enfermedad que puede ser tanto metastásica, como locorregional no susceptible de tratamiento local (3).

## IMPORTANCIA DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE EGFR (EPIDERMAL GROWING FACTOR RECEPTOR) EN LA CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El EGFR está sobreexpresado en el 80-90 % de los tumores de cabeza y cuello y juega un papel clave tanto en la carcinogénesis como en la progresión del tumor a lo largo de su evolución (4). Además, la sobreexpresión de EGFR se ha asociado en diferentes estudios con resistencias al tratamiento de radioterapia y peor supervivencia de los pacientes motivo por el que su inhibición se ha explorado como estrategia terapéutica en este grupo de pacientes.

EGFR es un receptor de membrana con actividad tirosina cinasa que pertenece a la familia de receptores ErbB y se encuentra regulando funciones fisiológicas críticas en las células epiteliales. El receptor se encuentra expresado en forma de monómero en la superficie celular y se activa tras la unión de sus ligandos habituales a la porción extracelular del receptor, lo que induce la dimerización del receptor, la activación de la actividad tirosina cinasa del receptor y la puesta en marcha de diferentes cascadas de señalización intracelular (que incluyen, entre otras, la vía de las MAPK –de sus siglas en inglés *mitogen-activated protein kinases*–; PI3K/Akt –*fosfatidilinositol 3 kinasa*– o STAT –*signal transducer and activation of transcription*–), vías implicadas en la transcripción de genes

involucrados en procesos de proliferación, motilidad y migración celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y supervivencia celular (5).

Esta es la vía más habitual de activación del receptor, pero no la única. Esta vía de señalización también puede activarse mediante otros mecanismos. De hecho, la activación de la vía por sobreexpresión del receptor es un mecanismo que en cáncer de cabeza y cuello adquiere especial relevancia. Se ha descrito que, cuando dos receptores se encuentran próximos en la superficie de la membrana celular, sus dominios intracelulares TK son capaces de fosforilar y activar al receptor que está en la proximidad (6). En cáncer de cabeza y cuello, el EGFR está sobreexpresado hasta en el 90 % de los casos, de manera que esta mayor cantidad de receptores en la membrana celular mayor va a condicionar mayor probabilidad de interacción y activación del receptor de manera independiente de la unión del ligando. De hecho, en ocasiones, la activación por sobreexpresión puede incluso saturar la vía de señalización y dar lugar a una activación constitutiva del receptor y de las cascadas de señalización hacia el núcleo.

Sin embargo, y a pesar de todos estos datos, el papel que la activación de esta vía tiene respecto del pronóstico de los pacientes es un tema controvertido (7,8). Tampoco se ha demostrado que tenga un papel predictivo de eficacia a los tratamientos habitualmente empleados en cáncer de cabeza y cuello (no predice respuesta a radioterapia, quimioterapia, ni a tratamientos dirigidos frente a EGFR) (7). Y, de hecho, a día de hoy, tampoco se ha identificado ningún biomarcador molecular de respuesta a tratamiento anti-EGFR en cáncer de cabeza y cuello, a diferencia, por ejemplo, de lo que sucede en cáncer de pulmón, donde la mutación en EGFR es predictiva de eficacia a inhibidores tirosina cinasa de EGFR (9), o en cáncer colorrectal, donde la existencia de mutaciones en KRAS predice falta de beneficio a tratamiento anti-EGFR (10).

Por lo tanto, existe un robusto racional biológico que justifica inhibir el EGFR como diana terapéutica en cáncer de cabeza y cuello.

## INHIBICIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN EN EGFR. MECANISMO DE ACCIÓN DE CETUXIMAB

Se han explorado diferentes estrategias para inhibir la vía de señalización de EGFR. Existen diferentes estudios que exploran el empleo de anticuerpos monoclonales frente a EGFR, fármacos que se unen a la porción extracelular del receptor e impiden la unión del ligando y la activación

del receptor y la cascada de señalización, como cetuximab, panitumumab (11) o Sym004 (12). También se ha explorado la eficacia de inhibidores de la actividad tirosina cinasa EGFR, como gefitinib (13), erlotinib (14) o lapatinib, con resultados más bien discretos. De hecho, a pesar de los esfuerzos realizados, cetuximab es el único fármaco biológico dirigido actualmente aprobado para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, por los beneficios demostrados tanto en el escenario locorregional como metastásico (15,16).

Cetuximab es un ac monoclonal IgG1, quimérico, que se une al dominio extracelular de EGFR con mayor afinidad que sus ligandos naturales (EGF –de sus siglas en inglés *epidermal growing factor*–, TGF alfa –*transforming growth factor alfa*–) impidiendo la unión del ligando al receptor y bloqueando la puesta en marcha de toda la cascada de señalización que finaliza con el estímulo a la proliferación, metastatización y supervivencia de las células tumorales. Además, cetuximab induce la internalización y degradación del receptor, disminuyendo la expresión de EGFR en la superficie de la membrana celular y la activación de la vía por sobreexpresión del receptor. Y, por último, podría provocar respuestas inmunitarias antitumorales por parte del huésped, estimulando especialmente la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (17). Estos últimos mecanismos no se han descrito con otros anticuerpos monoclonales, como panitumumab, lo que podría justificar la diferencia de eficacia entre ambos fármacos.

## EFICACIA DE CETUXIMAB EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

### Desarrollo preclínico

En los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados o recurrentes, el tratamiento estándar hasta principios de los años 2000 se basaba en radioterapia y concomitancia con quimioterapia, normalmente cisplatino, en pacientes que podían tolerar el tratamiento. Las opciones para pacientes no elegibles para quimioterapia eran escasas, y la potencial toxicidad esperable de dichos esquemas limitaba su uso en pacientes frágiles o con comorbilidades, además de una eficacia también limitada. Los pacientes metastásicos en progresión a platino tenían mal pronóstico con poca supervivencia global y escasas alternativas terapéuticas. Todo ello, marcó la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos eficaces y bien tolerados para el tratamiento de estos tumores en los diferentes escenarios de la enfermedad.

El cetuximab comenzó su desarrollo a principios de los años 2000 cuando se publicaron los primeros estudios

preclínicos donde se demostraba actividad antitumoral en modelos *in vivo* e *in vitro* mediante la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis (18,5). De la misma manera, el cetuximab demostró su actividad sinérgica con la radioterapia en diferentes publicaciones preclínicas donde la regresión tumoral era mayor cuando se administraba concomitante. Entre los mecanismos de esta sinergia destaca el aumento de la radiosensibilidad de las células tumorales, la reducción de la proliferación celular y la inhibición de la reparación del ADN dañado durante la radioterapia (19-21). Siguiendo su desarrollo, en seguida se publicaron estudios en los que el cetuximab tenía un papel activo en combinación con diferentes quimioterápicos en modelos xenograft y líneas celulares tumorales (22,23).

### Desarrollo en estadios localmente avanzados

Ya en pacientes diagnosticados de tumores de cabeza y cuello, el cetuximab demostró un beneficio significativo en cuanto a eficacia en combinación con la radioterapia en ensayos de fase I con respuestas en todos los pacientes, y se determinó la dosis eficaz en 400-500 mg/m<sup>2</sup> en dosis de carga y posteriormente 250 mg/m<sup>2</sup> semanal (24). Estos datos se confirmaron en un ensayo de fase III en 2006 con más de 400 pacientes diagnosticados de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, que recibieron radioterapia sola o en combinación con cetuximab. A 3 años el control locorregional y la supervivencia libre de progresión fue superior para el brazo con cetuximab. Además, la combinación aumentó de manera significativa la supervivencia global 20 meses frente a la radioterapia sola con una toxicidad manejable (25). En el seguimiento a largo plazo, el porcentaje de pacientes vivos en el brazo de la combinación fue del 45 % frente al 36 % en el brazo de radioterapia sola. Y además, parece que los pacientes con mayor intensidad de toxicidad cutánea se benefician más que los que no la tienen o en menor grado (16).

En cuanto a la situación de enfermedad localmente avanzada, cetuximab se ha continuado investigando en combinación también con quimioterapia en un ensayo de fase III que comparaba el tratamiento de quimiorradioterapia con cisplatino con o sin cetuximab. El resultado fue mayor toxicidad para el brazo con cetuximab, y sin diferencias en eficacia entre ambos brazos con resultados muy similares en SLP a 3 años, SG y recaída locorregional (26).

De la misma manera, en enfermedad locorregionalmente avanzada, cetuximab se ha comparado con cisplatino concomitante con radioterapia en el ensayo de fase III ARTSCAN, siendo inferior en cuanto a eficacia frente a cisplatino (27). En tumores de cabeza y cuello positivos

para papiloma se analizó en un ensayo de no inferioridad el papel del cetuximab frente a cisplatino no pudiendo demostrar no inferioridad (28). De la misma manera, un ensayo de fase III que comparaba la radioterapia con cetuximab frente a la concomitancia con cisplatino, tras el tratamiento de inducción con TPF, incluyó más de 500 pacientes con tumores localmente avanzados y tampoco pudo demostrar no inferioridad del cetuximab frente al cisplatino en concomitancia (29).

Recientemente, cetuximab se ha comparado indirectamente en esta situación frente a carboplatino, en un estudio retrospectivo pero de una cohorte de más de 2000 pacientes, resultando inferior en términos de eficacia a los datos obtenidos con carboplatino (30). En otro estudio retrospectivo similar, que incluía tumores de cabeza y cuello localmente avanzados sin relación con el papiloma candidatos a concomitancia con RT, se observó que los pacientes que recibían concomitancia con cisplatino o carboplatino tenían mejores resultados en términos de supervivencia global y el tiempo a la recaída que los pacientes que recibían cetuximab concomitante con RT (31). Estos estudios que han comparado el tratamiento sistémico acompañante a la radioterapia en tumores avanzados, son la mayoría estudios retrospectivos cuyas conclusiones deben ser consideradas con cautela. A pesar de las limitaciones de los diseños, tampoco en pacientes ancianos el cetuximab ha sido superior o equivalente en eficacia a los regímenes basados en platinos (32), quedando relegado a un tratamiento eficaz en aquellos pacientes no candidatos a platino.

Por otro lado, el papel del cetuximab también ha sido investigado en tratamientos de inducción o adyuvancia en estadios localizados.

Respecto a la inducción, un estudio de fase II analizó la eficacia del cetuximab e incluyó a 47 pacientes que recibieron paclitaxel, carboplatino y cetuximab semanal y posteriormente tratamiento local basado en cirugía o radioterapia de manera individualizada. La tasa de respuestas completas fue del 20 % y casi el 80 % fueron respuestas parciales, con una tasa de supervivencia libre de progresión a 3 años del 87 % y de supervivencia global del 91 % (33). Un estudio retrospectivo español recogió 57 pacientes no elegibles para cisplatino, tratados con paclitaxel y cetuximab semanal de inducción y posterior tratamiento radical con radioterapia concomitante con cetuximab. La tasa de respuesta tras la inducción fue del 68 % y casi un 46 % alcanzan una respuesta completa tras la concomitancia. Aunque es un estudio pequeño con limitaciones para extraer conclusiones, en pacientes frágiles ineligibles para platino, el cetuximab con paclitaxel podría ser de elección para el tratamiento de inducción (34).

En cuanto a estudios que comparen la inducción con cetuximab frente a quimioterapia sola, hay pocas publicaciones; destaca el estudio de fase II AGMT, que aleatoriza a 100 pacientes a recibir quimioterapia con cetuximab frente al esquema clásico de inducción TPF con similares tasas de respuesta y supervivencia global. La tasa de pacientes que pudieron completar la radioterapia sin interrupciones también fue equivalente en ambos brazos y en cuanto a la toxicidad el brazo sin cetuximab presentó más efectos adversos graves pero el brazo con cetuximab más toxicidad cutánea (35). En este contexto se ha publicado otro ensayo de fase II que compara la inducción con cetuximab, paclitaxel y carboplatino y posterior concomitancia de radioterapia con diferentes esquemas de quimioterapia y cetuximab, frente a controles históricos, con tasas de supervivencia libre de progresión a 2 años del 82 % en ambos brazos, superior a los controles históricos, por lo que concluyen que la suma de cetuximab a la quimioterapia de inducción y concomitante es una opción bien tolerada y eficaz (36). Sin embargo, un estudio de fase II de la EORTC cerró prematuramente por un aumento de toxicidad significativo al añadir cetuximab al esquema clásico de inducción TPF y al cisplatino concomitante con radioterapia, datos confirmados en otro fase II español que también demostró una elevada toxicidad (37), por lo que no parece que añadir el cetuximab a los esquemas de poliquimioterapia de inducción y concomitancia pueda suponer un beneficio en eficacia a los pacientes y además a expensas de una elevada toxicidad (38).

Con estos datos publicados hasta ahora, el papel del cetuximab en el tratamiento de inducción o concomitancia en tumores de cabeza y cuello localmente avanzados, tiene relevancia en aquellos pacientes frágiles o ineligibles para esquemas basados en platino, pudiendo utilizarse en esquemas de inducción, pero sobre todo en concomitancia con radioterapia.

En cuanto al contexto de adyuvancia, cetuximab se ha investigado en diferentes fases II en concomitancia con quimiorradioterapia, el estándar en esta situación, con modesto beneficio añadido al esquema habitual (39,40). Nuevamente, el cetuximab en este escenario puede considerarse una opción en caso de intolerancia a platinos en esta situación.

### Desarrollo en enfermedad recurrente o metastásica

Por último, cetuximab es una piedra angular del tratamiento sistémico de los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente en algún momento de su evolución, y ha sido ampliamente estudiado y desarrollado en este contexto, sobre todo en la era preinmunoterapia. En el inicio de su desarrollo se publicó en un estudio de fase II

que demostró que cetuximab en monoterapia era un tratamiento activo en pacientes pretratados con platino (41). Y un estudio de fase I-II ya planteaba su combinación con fluoropirimidinas y platino en primera línea para pacientes con tumores de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos, con una tasa de respuestas del 36 % y aceptable tolerancia (42). A raíz de este ensayo, se diseñó el estudio de fase III que daría lugar al estándar de tratamiento en primera línea hasta la llegada de la inmunoterapia. La combinación de cetuximab con platino y fluorouracilo (esquema EXTREME) aumentaba de manera significativa la supervivencia global de 7,4 a 10,1 meses de mediana y la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia sin cetuximab (15). Desde entonces el esquema EXTREME se estableció como tratamiento estándar en primera línea en tumores recurrentes o metastásicos. Cabe destacar, que se han reportado hasta un 14 % de largos supervivientes con este esquema a más de 2 años, siendo su efecto citotóxico celular dependiente de anticuerpos uno de los motivos que se hipotetizan para estos resultados de control de enfermedad a largo plazo (43).

El cetuximab también se ha estudiado en este contexto en combinación con otros esquemas de quimioterapia. En un ensayo de fase II se evidenció que la combinación de cetuximab con cisplatino era no inferior al triplete con paclitaxel en términos de supervivencia libre de progresión, y de manera global ambos brazos mejor tolerados que el esquema EXTREME (44). Otro intento de mejorar la tolerancia de las combinaciones de cetuximab con diferentes quimioterápicos fue otro ensayo de fase II, que demostró que el esquema con cisplatino, docetaxel y cetuximab (esquema TPEx) en primera línea, obtenía tasas de respuestas del 44 % con medianas de supervivencia global y libre de progresión de 14 y 6,2 meses respectivamente (45). Con esos datos, se diseñó un ensayo de fase II que comparaba el esquema TPEx frente a EXTREME en primera línea de pacientes con tumores recurrentes o metastásicos, obteniendo medianas de supervivencia global muy similares pero con un mejor perfil de seguridad del esquema TPEx, por tanto, podría ser una alternativa terapéutica (46).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, en ocasiones, los pacientes por comorbilidades, fragilidad o situación funcional pueden no ser candidatos a recibir el esquema estándar en primera línea, y en este contexto, también se ha investigado el papel del cetuximab en combinación con taxanos dadas las buenas respuestas preliminares y el perfil de toxicidad manejable. La combinación de cetuximab con paclitaxel en primera línea en un ensayo de fase II obtuvo tasas de respuesta del 54 %, y se sugiere como potencial opción en pacientes no candidatos a platino, apoyando estos datos ensayos retrospectivos

de vida real (47,48). Esta asociación sinérgica de taxanos y cetuximab, también se ha evaluado en segunda línea en progresión a esquemas de platino mostrando cierta actividad y buena tolerancia (49).

Más allá de los esquemas con taxanos y en primera línea, en el escenario de enfermedad metastásica o recurrente, el cetuximab se ha investigado asimismo en asociaciones con otros agentes antitumorales como pemetrexed, con resultados negativos, inhibidores de PI3K, inhibidores de la vía mTOR y antiangiogénicos como el bevacizumab, con resultados muy modestos en cuanto a eficacia y vías abiertas de investigación actualmente.

## CETUXIMAB EN LA ERA DE LA INMUNOTERAPIA

En la era de la inmunoterapia el escenario del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello ha cambiado de manera sustancial, estableciéndose los inhibidores del punto de control como estándar en primera línea o posteriores si no lo han recibido previamente en enfermedad metastásica o recurrente. No obstante, el cetuximab sigue teniendo un papel en primera línea en aquellos pacientes con contraindicaciones para la inmunoterapia o CPS negativo, según las aprobaciones de las agencias reguladoras.

En los últimos años, el cetuximab ha sido objeto de investigación tanto en combinación con agentes de inmunoterapia como a la progresión de estos. En varios ensayos de fase II, la combinación de cetuximab con anticuerpos anti-PD-L1 como nivolumab o pembrolizumab ha demostrado datos prometedores de eficacia tanto en primera línea como en pacientes previamente tratados (50,51). Asimismo, se han desarrollado ensayos con combinaciones con otros fármacos similares como durvalumab o avelumab, en actual investigación. Sin embargo, la suma del agente inmunoterápico motolimod (agonista del receptor 8 tipo *tol*) al esquema EXTREME no parece aportar beneficios en eficacia globalmente (52). Por otro lado, y de manera muy interesante, se ha publicado recientemente un ensayo de fase II que evalúa la eficacia del tratamiento con cetuximab y paclitaxel en pacientes pretratados con inmunoterapia y platino, mostrando unas tasas de respuesta de casi el 70 % con medianas de supervivencia global de más de 13 meses, sugiriendo un potencial beneficio sinérgico inmunomodulador en el tratamiento secuencial del cetuximab y los anticuerpos anti-PDL1, que a día de hoy requiere más investigación (53).

En la tabla I se muestra un resumen de los principales ensayos clínicos desarrollados con cetuximab en el escenario de enfermedad metastásica o recurrente.

**Tabla I.** Principales ensayos clínicos de desarrollo de cetuximab en enfermedad recurrente o metastásica

Autor. Revista, año	Características del ensayo	Resultados
Bourhis J. JCO, 2008	Fase I/II cetuximab en combinación con platino y fluorouracilo en primera línea	ORR: 36 %
Vermorken JB. JCO, 2007	Fase II cetuximab monoterapia en previamente tratados con platino	ORR: 13 %
Vermorken JB. NEJM, 2008	Fase III cetuximab en combinación con platino y fluoropirimidinas frente a quimioterapia en primera línea	ORR: 20 % frente a 36 % rama experimental m OS: 7,4 frente a 10,1 m rama experimental
Bossi P. Annals of Oncology, 2017	Fase IIb de no inferioridad cetuximab con cisplatino +/- paclitaxel en primera línea	ORR: 41 % frente a 51 % rama triplete m OS: 13 frente a 11 m rama triplete
Guigay J. Annals of Oncology, 2015	Fase II cetuximab, cisplatino y docetaxel en primera línea	ORR: 44 % m OS: 14 m
Guigay J. Lancet, 2021	Fase II TPExtreme frente a EXTREME en primera línea	ORR: 57 % en ambos brazos m OS: 14,5 TPEx frente a 13,4 m EXTREME
Hitt R. Annals of Oncology, 2012	Fase II cetuximab en combinación con paclitaxel en primera línea (pacientes <i>unfit</i> para platino)	ORR: 54 % m OS: 8,1 m
Knoedler M. Oncology, 2013	Fase II cetuximab en combinación con docetaxel en pacientes en progresión a esquema de platino	ORR: 11 % DCR 51 % m OS: 6,7
Chung CH. Cancer Research, 2022	Fase II cetuximab y nivolumab en primera y sucesivas	m OS: 11,4 m (pretratados) frente a 20,2 m (primera línea)
Sacco AG. Lancet Oncology, 2021	Fase II cetuximab y pembrolizumab en pacientes pretratados con platino	ORR: 45 %
Ferris RL. JAMA Oncology, 2018	Fase III motolimod/placebo asociado a EXTREME en primera línea	m OS: 13,5 frente a 11,3 no diferencias significativas
Gulati S. Clin Can Research, 2023	Fase II cetuximab con durvalumab en pacientes pretratados	ORR: 39 % m OS: 9,6 m (n = 35)
Koyama T. ESMO Open, 2024	Fase II cetuximab con paclitaxel en pacientes pretratados con inmunoterapia previamente	ORR: 69 % m OS: 13,3 m (n = 35)

ORR: overall response rate; m OS: median overall survival.

## CONCLUSIONES

La vía de señalización de EGFR es clave en la carcinogénesis y la progresión del cáncer de cabeza y cuello y su inhibición constituye una diana terapéutica en este grupo de pacientes. El cetuximab es el único tratamiento biológico aprobado en este tipo de tumores y representa un fármaco eficaz que forma parte fundamental del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de estos pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad, con un papel relevante en la era de la inmunoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2020;382(1):60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3235-42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995
3. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(7):40. DOI: 10.1007/s11864-017-0484-y
4. Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Twardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor- $\alpha$

- and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1996;78(6):1284-92. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X
5. Bernier J. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006;6(11):1539-52. DOI: 10.1586/14737140.6.11.1539
  6. Cruz JJ, Ocaña A, Del Barco E, Pandiella A. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(3):421-30. DOI: 10.1093/annonc/mdl175
  7. Fasano M, Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, Paragliola F, Sparano F, et al. Head and neck cancer: the role of anti-EGFR agents in the era of immunotherapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835920949418. DOI: 10.1177/1758835920949418
  8. Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362-79. DOI: 10.18632/oncotarget.11413
  9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. DOI: 10.1056/NEJMoa040938
  10. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385
  11. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):697-710. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70181-5
  12. Machiels JP, Specenier P, Krauß J, Dietz A, Kaminsky MC, Lalami Y, et al. A proof of concept trial of the anti-EGFR antibody mixture Sym004 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(1):13-20. DOI: 10.1007/s00280-015-2761-4
  13. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Van Herpen CML, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol*. 10 de abril de 2009;27(11):1864-71.
  14. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):77-85. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.075
  15. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, 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
  16. 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. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):21-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0
  17. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1160-74. DOI: 10.1056/NEJMra0707704
  18. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 1995;1(11):1311-8.
  19. Bianco C, Bianco R, Tortora G, Damiano V, Guerrieri P, Montemaggi P, et al. Antitumor activity of combined treatment of human cancer cells with ionizing radiation and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 plus type I protein kinase A antisense oligonucleotide. *Clin Cancer Res*. 2000;6(11):4343-50.
  20. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2000;6(6):2166-74.
  21. Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ, Robert F, Meredith RF, Spencer SA, et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2000;18(21 Suppl):47S-53S.
  22. Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, Davis DW, Bruns CJ, Hicklin DJ, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4874-84.
  23. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):994-1003.
  24. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3234-43. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3234
  25. Bonner JA. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*. 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
  26. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, 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. *JCO*. 2014;32(27):2940-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5633
  27. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, 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. *JCO*. 2021;39(1):38-47. DOI: 10.1200/JCO.20.02072
  28. 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(10166):40-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X
  29. 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
  30. Sun L, Candelieri-Surette D, Anglin-Foote T, Lynch JA, Maxwell KN, D'Avella C, et al. Cetuximab-Based vs Carboplatin-Based Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148(11):1022-8. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.2791
  31. Beckham TH, Barney C, Healy E, Wolfe AR, Branstetter A, Yaney A, et al. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(1):107-15. DOI: 10.1002/ijc.32736
  32. Zandberg DP, Cullen K, Bentzen SM, Goloubeva OG. Definitive radiation with concurrent cetuximab frente a radiation with or without concurrent cytotoxic chemotherapy in older patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of the SEER-medicare linked database. *Oral Oncol*. 2018;86:132-40. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.023
  33. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Glisson BS, Lin HY, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results From a Phase II Prospective Trial. *JCO*. 2010;28(1):8-14. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0425
  34. 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;12:953020. DOI: 10.3389/fonc.2022.953020
35. Keil F, Hartl M, Altorjai G, Berghold A, Riedl R, Pecherstorfer M, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-FU compared with docetaxel, cisplatin and cetuximab as induction chemotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a randomised phase II AGMT trial. *Eur J Cancer.* 2021;151:201-10. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.051
  36. Seiwert TY, Melotek JM, Blair EA, Stenson KM, Salama JK, Witt ME, et al. Final Results of a Randomized Phase 2 Trial Investigating the Addition of Cetuximab to Induction Chemotherapy and Accelerated or Hyperfractionated Chemoradiation for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):21-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.04.030
  37. Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Lozano A, García C, et al. A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):289-96. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.019
  38. Specenier PM, Remenar E, Buter J, Schrijvers DL, Bergamini C, Licitra LF, et al. TPF plus cetuximab induction chemotherapy followed by biochemoradiation with weekly cetuximab plus weekly cisplatin or carboplatin: a randomized phase II EORTC trial. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2219-24. DOI: 10.1093/annonc/mdx300
  39. 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. *JCO.* 2014;32(23):2486-95. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9163
  40. Mesía R, Rueda A, Vera R, Lozano A, Medina JA, Aguiar D, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol.* 2013;24(2):448-53. DOI: 10.1093/annonc/mds291
  41. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab As a Single Agent in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *JCO.* 1 de junio de 2007;25(16):2171-7.
  42. Bourhis J, Rivera F, Mesía R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2866-72. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.3547
  43. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Knierim L, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *JCO.* 2014;32(15\_suppl):6021-6021. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.6021
  44. Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology.* 2017;28(11):2820-6. DOI: 10.1093/annonc/mdx439
  45. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Annals of Oncology.* 2015;26(9):1941-7. DOI: 10.1093/annonc/mdv268
  46. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouziid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5
  47. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ, 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
  48. Rubió-Casadevall J, Cirauqui Cirauqui B, Martínez Trufero J, Plana Serrahima M, García Castaño A, Carral Maseda A, et al. TTCC-2019-Q2: 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
  49. Knoedler M, Gauler TC, Gruenwald V, Matzdorff A, Schroeder M, Dietz A, et al. Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Oncology.* 2013;84(5):284-9. DOI: 10.1159/000345453
  50. Chung CH, Li J, Steuer CE, Bhateja P, Johnson M, Masannat J, et al. Phase II Multi-institutional Clinical Trial Result of Concurrent Cetuximab and Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(11):2329-38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3849
  51. 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. *The Lancet Oncology.* 2021;22(6):883-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
  52. Ferris RL, Saba NF, Gitlitz BJ, Haddad R, Sukari A, Neupane P, et al. Effect of Adding Motolimod to Standard Combination Chemotherapy and Cetuximab Treatment of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Active8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1583. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1888
  53. Koyama T, Kiyota N, Boku S, Imamura Y, Shibata N, Satake H, et al. A phase II trial of paclitaxel plus biweekly cetuximab for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer previously treated with both platinum-based chemotherapy and anti-PD-1 antibody. *ESMO Open.* 2024;9(6):103476. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103476



# Inmunoterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

*Immunotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck*

Santiago Cabezas Camarero

*Unidad de Tumores de Cabeza y Cuello, Sistema Nervioso Central y Consejo Genético. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

## Resumen

La inmunoterapia, con los inhibidores de checkpoint inmunitarios (ICI) a la cabeza, constituye el principal avance terapéutico ocurrido en el cáncer de cabeza y cuello en la última década, tanto por su demostrada eficacia como por su buena tolerancia. Los agentes dirigidos frente al eje PD-1/PD-L1 son solo parte del amplio arsenal inmunoterápico actualmente en desarrollo en este tipo de cáncer. La combinación de los inmunoterápicos con tratamientos convencionales, como la quimioterapia o la radioterapia, está estudiándose en las fases avanzada y localmente avanzada, e incluso su papel ya está investigándose en fases premalignas. Otras modalidades, como la terapia celular adoptiva o las vacunas terapéuticas, probablemente se conviertan en una realidad en el área de cabeza y cuello en un futuro no muy lejano.

Aunque hasta el momento los ICI se han estudiado principalmente en el carcinoma escamoso, se dispone ya de evidencia sobre su actividad en entidades menos frecuentes en nuestro medio, como el carcinoma de nasofaringe o los tumores de las glándulas salivales.

Por último, el desarrollo de la inmunoterapia deberá acompañarse de un esfuerzo serio por encontrar biomarcadores que permitan identificar qué pacientes se beneficiarán más de estos tratamientos y quiénes pueden estar en riesgo de desarrollar efectos adversos graves.

### Palabras clave:

Inmunoterapia.  
Inhibidores de checkpoint inmunitarios.  
Enfermedad recurrente/metastásica.  
Enfermedad temprana.  
Neoadyuvancia.

## Abstract

Immunotherapy, led by immune checkpoint inhibitors (ICI), constitutes the main therapeutic advance that has occurred in head and neck cancer in the last decade, both for its proven effectiveness and for its good tolerance. Agents directed against the PD-1/PD-L1 axis are only part of the broad immunotherapeutic arsenal currently under development in this type of cancer. The combination of immunotherapeutics with conventional treatments such as chemotherapy or radiotherapy is being studied in advanced and locally advanced phases, and its role is even being investigated in premalignant disease. Other modalities such as adoptive cell therapy or therapeutic vaccines will likely become a reality in the head and neck area in the not-too-distant future.

Although, to date, ICI have been studied mainly in squamous cell carcinoma, there is already evidence on their activity in less common entities in western countries such as nasopharyngeal carcinoma or salivary gland tumors.

Finally, the development of immunotherapy must be accompanied by a serious effort to find biomarkers that will identify which patients will benefit most from these treatments and who may be at risk of developing serious adverse effects.

### Keywords:

Immunotherapy.  
Immune checkpoint inhibitors. Recurrent/metastatic disease.  
Early disease.  
Neoadjuvant therapy.

*Conflicto de intereses: el autor declara no tener conflictos de interés.*

*Inteligencia artificial: el autor declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

Cabezas Camarero S. Inmunoterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(3):101-110

DOI: 10.20960/revcancer.00078

### Correspondencia:

Santiago Cabezas Camarero. Unidad de Tumores de Cabeza y Cuello, Sistema Nervioso Central y Consejo Genético. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. C/ del Prof Martín Lagos, s/n. 28040 Madrid  
e-mail: santicc81@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) es el sexto-séptimo en incidencia y ocupa entre el octavo y el décimo lugar en mortalidad (1). El CECC se desarrolla tras la exposición a carcinógenos como el tabaco y el alcohol y en un porcentaje menor, pero creciente, lo hace debido a la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Otras posibles causas serían el reflujo gastroesofágico (en una minoría de casos de cáncer de laringe) y el traumatismo crónico producido por prótesis e implantes dentarios, así como cambios en el microbioma oral en algunos casos de cáncer de cavidad oral. Asimismo, se considera que un pequeño porcentaje de los cánceres de cavidad oral también podría deberse a causas hereditarias (2). Por último, la inmunosenescencia debida al proceso de envejecimiento sería un contribuidor importante en los casos de cáncer de cabeza y cuello en el anciano (3). El daño celular producido por la exposición al tabaco, al alcohol y a la infección por el VPH es bien conocido: induce la aparición, desde fases precoces, de mutaciones en oncogenes, genes supresores como *p53* y abundantes cambios epigenéticos. Todo ello se traduce en una elevada inestabilidad cromosómica (1,4,5). Esto condiciona que el CECC se sitúe entre aquellos cánceres con una mayor carga mutacional, solo por detrás de cánceres asociados a la radiación ultravioleta (escamoso cutáneo, melanoma o células de Merkel), cánceres asociados a inestabilidad de microsatélites (MSI) y otros cánceres asociados al consumo de tabaco, como el de pulmón y el urotelio (6). A mayor número de errores genéticos, mayor carga neoantigénica y mayor exposición al sistema inmunológico (7). Sin embargo, el CECC se caracteriza también por una gran capacidad de evasión inmune al acompañarse de un microambiente tumoral (MAT) fuertemente inmunosupresor (8). A continuación, se abordarán en detalle los avances más relevantes del tratamiento inmunoterápico del CECC, tanto en la fase recurrente/metastásica (R/M) como en la fase temprana.

## FASE RECURRENTE O METASTÁSICA (R/M)

Actualmente se divide la primera línea del escenario R/M en enfermedad platino-sensible (platino-S), responsable del 90 % de los casos, y platino-refractaria (platino-R), que compone el 10 % restante (Tabla I).

## 1.ª línea platino sensible

Los pacientes con enfermedad platino-S en primera línea se definen como aquellos que no hayan recibido tratamiento previo con quimioterapia basada en platino en la enfermedad temprana o que, aunque lo hayan recibido, han recaído en > 6 meses tras la última dosis de platino administrada para el tratamiento de la enfermedad temprana (9,10).

En el estudio Keynote-048 se incluyeron 882 pacientes con CECC R/M vírgenes de tratamiento sistémico para la enfermedad R/M. En el estudio se asignaron aleatoriamente en proporción 1:1:1 a recibir pembrolizumab en monoterapia, la combinación de pembrolizumab de 200 mg con platino y 5-FU (PF) durante un máximo de 6 ciclos, seguidos de pembrolizumab de mantenimiento y la combinación de cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> con platino) y 5-FU (conocido como esquema EXTREME) durante un máximo de 6 ciclos seguidos de un mantenimiento con cetuximab. El porcentaje de pacientes con puntuación positiva combinada (CPS, en sus siglas en inglés)  $\geq 1$  fue del 85 % y con CPS  $\geq 20$  osciló entre el 39,6 y el 44,8 % de la población (11). En este estudio se demostró la superioridad en supervivencia global (SG) de pembrolizumab  $\pm$  PF en CPS  $\geq 20$  y CPS  $\geq 1$ . En la población total pembrolizumab fue no inferior a EXTREME, mientras que pembrolizumab + PF fue superior a EXTREME. Sin embargo, al analizar estos resultados por segmentos de CPS se observó que en CPS 1-19 no había diferencias en SG al comparar pembrolizumab con EXTREME (10,8 frente a 10,1 meses; HR: 0,86), mientras que pembrolizumab + PF continuaba asociándose a una mayor SG que EXTREME (12,7 frente a 9,9 meses; HR: 0,71). Por último, en pacientes con un CPS < 1 la SG con pembrolizumab fue claramente inferior con pembrolizumab, y no hubo diferencias en SG entre pembrolizumab + PF y EXTREME, si bien la curva de SG se comportó peor al inicio en el brazo de pembrolizumab + PF, con una menor tasa de respuestas objetivas (TRO). Debido a ello, ni la Agencia Europea de Medicamentos (AEM) ni la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) finalmente no aprobaron pembrolizumab  $\pm$  PF en CPS < 1, restringiendo por tanto su aprobación a CPS  $\geq 1$  (11).

**Tabla I.** Estudios más relevantes con inmunoterapia en 1.ª línea del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico

ClinicalTrials.gov	Estudio (fase) n (r)	Escenario	Diseño
NCT02823574	CHECKMATE-714 (III)	1.ª línea, platino-S	Ipilimumab $\pm$ nivolumab
NCT02741570	CHECKMATE-651 (III)	1.ª línea, platino-S	Ipilimumab + nivolumab frente a extreme
NCT02358031	KEYNOTE-048 (III)	1.ª línea, platino-S	Pembrolizumab + extreme frente a pembrolizumab
NCT02551159	KESTREL	1.ª línea, platino-S	Durvalumab $\pm$ tremelimumab frente a EXTREME

En cuanto a la supervivencia libre de progresión (SLP), pembrolizumab en monoterapia fue siempre inferior a EXTREME, mientras que no hubo diferencias en SLP entre pembrolizumab + PF y EXTREME (11).

En la población con CPS  $\geq$  20, CPS  $\geq$  1 y población total, pembrolizumab en monoterapia alcanzó unas TRO y una duración de la respuesta (DR) del 23,3 % y de 20,9 meses, del 19,1 % y de 20,9 meses y del 16,9 % y de 22,6 meses, respectivamente. Mientras que el brazo de EXTREME alcanzó TRO mayores (entre 34,9 % y 36 %), la mediana de DR fue siempre notablemente inferior (entre los 4,2 y los 4,5 meses) (11).

En la población con CPS  $\geq$  20, CPS  $\geq$  1 y población total, pembrolizumab + PF alcanzó una TRO y una duración de la respuesta (DR) del 42,9 % y de 7,1 meses, del 36,4 % y 6,7 meses y del 35,6 % y 6,7 meses, respectivamente. Mientras que no hubo grandes diferencias numéricas en TRO (salvo en CPS  $\geq$  20 a favor de pembrolizumab + PF), la mediana de DR fue siempre inferior en el brazo control (entre los 4,2 y los 4,3 meses) (11).

Otros estudios en fase III llevados a cabo en el escenario platino-sensible resultaron, sin embargo, negativos. El estudio CheckMate-651 comparó nivolumab de 3 mg/kg durante 14 días + ipilimumab de 1 mg/kg durante 14 días i. v. hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 2 años frente a un brazo control con el esquema EXTREME. No hubo diferencias estadísticamente significativas en la población total del estudio (13,9 frente a 13,5 meses; HR: 0,95;  $p = 0,4951$ ) y en aquellos con CPS  $\geq$  20 (17,6 frente a 14,6 meses; HR: 0,78;  $p = 0,0469$ ), objetivos coprimarios del estudio. La TRO en CPS  $\geq$  20 fue del 34,1 % frente a 36,0 %, con una mediana de DR de 32,6 frente a 7,0 meses. Los eventos adversos de grado 3/4 fueron superiores en el brazo control (28,2 % frente al 70,7 %). Cabe resaltar que el 46,3 % de los pacientes en el brazo control recibieron inmunoterapia en segunda línea, lo que podría explicar el mejor comportamiento del brazo de EXTREME comparado con el estudio Keynote-048 (11,12). El estudio KESTREL aleatorizó a 823 pacientes en proporción 2:1:1 a recibir durvalumab + tremelimumab, durvalumab en monoterapia y a un brazo control con el esquema EXTREME. No hubo diferencias en SG en PD-L1 altos expresores ni en la población total del estudio. La SLP fue mayor en el brazo de EXTREME que en los dos brazos experimentales. Asimismo, la TRO fue mayor en el brazo de EXTREME. En los pacientes del brazo de EXTREME tratados con ICI en segunda línea, la SG fue de 22,4 y 36,5 meses en la población total del estudio y en los altos expresores de PD-L1 (13).

En la primera línea platino-S también se han evaluado combinaciones de anti-PD1 con agentes anti-EGFR. Sacco y cols. (14) reportaron una TRO a los 6 meses del 45 %

y una SG de 18,4 meses en pacientes tratados en primera línea con pembrolizumab y cetuximab, sin un incremento de las toxicidades que individualmente producen estos agentes. Chung y cols. (15) comunicaron los resultados de la combinación de nivolumab y cetuximab en  $n = 54$  pacientes, con una TRO del 37 % y una SLP y SG de 7,8 y 14,5 meses, respectivamente. Kao y cols. (16) comunicaron resultados similares con la combinación de pembrolizumab y afatinib. Por último, Hanna y cols. (17) reportaron los resultados preliminares de la combinación de pembrolizumab y BCA101, un inhibidor dual de EGFR y TGF-beta, en primera línea, y demostraron una TRO en CPS  $\geq$  20 del 80 % y del 40 % en VPH- y VPH+, respectivamente.

En el Congreso ESMO 2022 se presentaron los resultados del estudio KEYNOTE-B10, un estudio de fase IV, no aleatorizado, de primera línea con pembrolizumab combinado con carboplatino cada 3 semanas y paclitaxel semanal o cada 3 semanas, según elección del investigador. La TRO fue del 48,5 % y la mediana de SLP y de SG fue de 5,6 y 13,1 meses en una población no preseleccionada por expresión de PD-L1 (18).

En el ASCO Meeting 2023 se presentaron los resultados del estudio FRAIL-IMMUNE (GORTEC 2018-03), que combina el anti-PD-L1 durvalumab con carboplatino y paclitaxel semanales. La TRO fue del 71 % y la SG alcanzó los 18 meses, con una SG a los 12 meses y a los 2 años del 63 % y del 45 %, respectivamente (19).

La combinación de ICI con inhibidores multikinasa también se ha evaluado. En el congreso de ASCO 2022 se presentaron los resultados de la inhibición de pembrolizumab y cabozantinib, con una TRO del 54 % y una SLP y una SG del 14,6 y 22,3 meses, respectivamente (20). Un estudio similar, combinando pembrolizumab y lenvatinib, el estudio LEAP-010, se interrumpió tras un análisis secundario que no demostró beneficio en SG (21,22).

La combinación de pembrolizumab con el inhibidor selectivo de VEGFR-2 ramucirumab se evaluó en un fase I/II de 40 pacientes. La TRO fue del 55 %, con 11 respuestas completas y 6 respuestas parciales (23).

La combinación de pembrolizumab y el agonista de coestimulador inducible (ICOS) feladilimab se evaluó en los estudios INDUCE-1, INDUCE-3 e INDUCE-4. A pesar de resultados preliminares favorables, finalmente los estudios INDUCE-3 e INDUCE-4 se interrumpieron prematuramente debido a futilidad (24,25).

El estudio CP-MGA271-06 con enoblituzumab (anti-B7-H3) combinado con retifanlimab (anti-PD1) o tebotelimumab (bienespecífico frente a PD-1 y LAG-3) se interrumpió prematuramente debido a 7 eventos hemorrágicos fatales (26) (Tabla I).

### Primera línea platino refractaria

Un 20 % de los participantes en el estudio Checkmate-141 (todos con enfermedad platino-R) fueron tratados en primera línea. En este estudio se demostró una mayor SG con nivolumab frente al brazo control con quimioterapia (QT) de elección por el investigador (cetuximab, docetaxel semanal, metotrexato) (SG: 7,7 frente a 3,3 meses; HR: 0,56). La tasa de SG a 2 años fue del 20,4 % frente al 3,8 %. La TRO fue mayor con nivolumab (20 % frente al 11,5 %), sin diferencias en SLP (2,1 frente a 2,3 meses; HR: 0,79) (10).

### Segunda línea tras progresión a platino

El estudio CheckMate-141 aleatorizó a 361 pacientes en proporción 2:1 a recibir nivolumab o una quimioterapia (QT) de elección por el investigador (cetuximab, docetaxel semanal, metotrexato). La SG con nivolumab alcanzó 7,5 meses frente a 5,1 del brazo de quimioterapia. La SG a los 12 meses fue del 36 % frente al 17 % de la QT. La TRO con nivolumab fue del 13,3 % frente a un 5,8 % del brazo de quimioterapia (9). Con base en estos resultados, nivolumab se aprobó en pacientes que hubieran recibido platino en el escenario R/M, independientemente del estatus de PD-L1.

En el Congreso ESMO 2017 se presentaron resultados parciales del estudio SCORES, que combinó durvalumab con un inhibidor de STAT3 (danvatirsen). En  $n = 44$  la TRO fue del 23 %, con una mediana de DR de 11 meses (27).

El estudio CONDOR, un fase II en CECC R/M con expresión baja o nula de PD-L1, que comparó las combinaciones de durvalumab y tremelimumab y de durvalumab y tremelimumab en monoterapia en la segunda línea tras progresión a platino, no alcanzó su criterio de valoración preespecificado al no encontrar diferencias significativas en SG (6,5 frente a 6 [ $p = 0,89$ ] frente a 5,2 meses [ $p = 0,06$ ]) (28).

El estudio EAGLE, un fase III, comparó durvalumab  $\pm$  tremelimumab frente a un brazo control con QT de segunda línea de elección por el investigador. No se encontraron diferencias entre los 2 brazos experimentales y el brazo control (SG: 7,6 [ $p = 0,2$ ] / 6,5 [ $p = 0,76$ ] frente a 8,3 meses). En un análisis exploratorio, se objetivó una mayor SLP en pacientes con una carga mutacional en sangre (bTMB)  $\geq 16$  Mut/Mb (29,30).

En 2021 se comunicó mediante una nota de prensa que abandonaba el programa en marcha de desarrollo de bintrafusp alfa, una proteína bifuncional dirigida frente a PD-1 y TGF-beta, en CECC R/M y en otras entidades (31).

En el Congreso ESMO 2023 se presentaron los resultados del estudio de fase III INTERLINK en pacientes previamente tratados con agentes anti-PD(L)1 y platino. El estudio aleatorizó en proporción 2:1 a 624 pacientes a recibir monalizumab/placebo + cetuximab. No se encontraron diferencias en SG (8,8 frente a 8,6 meses; HR: 1,0) (32).

El estudio TACTI-002 de pembrolizumab y eftilagimod (proteína soluble frente a LAG3) en 37 pacientes demostró una TRO del 31,4 %, con una SLP y una SG de 2,1 y 12,6 meses, respectivamente (33) (Tabla II).

### Tratamiento tras la progresión a inhibidores de checkpoint

#### Mantener la inmunoterapia más allá de la progresión

En el estudio Checkmate-141 hubo 240 pacientes asignados al azar a nivolumab, de los que 146 mostraron progresiones de la enfermedad definidas por RECIST. De estos, 62 pacientes, que no habían experimentado progresión tumoral rápida, deterioro del ECOG ni toxicidad grave por la inmunoterapia, continuaron con tratamiento con nivolumab más allá de la progresión (*Treatment Beyond Progression* [TBP]). El 25 % no mostró cambios en el tamaño tumoral, un 25 % adicional experimentó algún grado de reducción del tumor y 3 pacientes (5 %) mostraron reducciones del tumor superiores al 30 % (34). En el estudio Keynote-048, entre 112 pacientes que recibieron TBP, el 8,9 % tuvo una reducción tumoral posterior a la progresión  $\geq 30$  % en las lesiones diana y una TRO del 0,9 %, según RECIST 1.1 (35).

#### Cetuximab y quimioterapia tras progresión a inmunoterapia

Al igual que en otras entidades, en el CECC R/M en progresión rápida o sintomática al tratamiento con inmunoterapia la práctica más aceptada es cambiar a otra línea de tratamiento basada en quimioterapia. En pacientes con cáncer de pulmón se ha demostrado un incremento en la tasa de respuestas y un posible impacto en supervivencia en pacientes tratados con quimioterapia en tercera línea tras progresión a una segunda línea con inmunoterapia y, paradójicamente, se objetivó un mayor beneficio con la QT en tercera línea que en la primera, incluso tratándose del mismo esquema de QT (36). En los últimos años se han publicado varias series retrospectivas que han demostrado un aumento en la TRO, la SLP y la SG de la QT administrada tras la progresión a los ICI comparadas con datos históricos de la era preinmunoterapia, lo que sugiere que los ICI condicionan un mejor comportamiento

**Tabla II.** Estudios más relevantes con inmunoterapia en 2.ª línea del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente/metastásico

ClinicalTrials.gov	Estudio (fase) n (r)	Escenario	Diseño
NCT02105636	CHECKMATE-141 (III) n = 361 (2:1)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Nivolumab frente a 2.ª L de QT (docetaxel, cetuximab o metotrexate)
NCT02252042	MK3475-040 (III) n = 495 (1:1)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Pembrolizumab frente a 2.ª L de QT (docetaxel, cetuximab o metotrexate)
NCT02255097	KEYNOTE-055 (II) n = 171 (nr)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Pembrolizumab (85 % PDL1+)
NCT01848834	KEYNOTE-012 (I) n = 60 (nr)	1.ª-3.ª L, platino-refractario, PDL1+	Pembrolizumab
NCT01848834	KEYNOTE-012 Expansion cohorte (I) n = 132 (nr)	1.ª-3.ª L, platino-refractario, NSBM	Pembrolizumab
NCT02207530	HAWK (II) n = 111 (nr)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, PDL1+	Durvalumab
NCT01375842	(IA) n = 32 (nr)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Atezolizumab
NCT02499328	SCORES (IB/II) n = 20	2.ª-4.ª L, platino-refractario	Durvalumab + AZD9150 (anti-STAT3)
NCT02178722	ECHO-202/KEYNOTE-037 (I/II) n = 28	NSBM	Pembrolizumab + epacadostat (anti-IDO1)
NCT01714739	(I) n = 26 (nr)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Nivolumab + lirilumab (anti-KIR)
NCT2551159	KESTREL (III)	2.ª y 3.ª L, platino-refractario, NSBM	Treme + durva frente a durva frente a extreme
NCT02319044	CONDOR (II)	1.ª L	Treme + durva frente a treme frente a durva
NCT02369874	EAGLE (III)	2.ª L	Tremelimumab ± durvalumab frente a SOC

*L: línea; n: número de pacientes; ND: no disponible; (nr): no aleatorizado; NSBM: pacientes no seleccionados por biomarcador; QT: quimioterapia; (r): aleatorización; SG: supervivencia global; SOC: standard of care.*

de los tratamientos subsiguientes. Sin embargo, no se conoce apenas el racional biológico que explicaría este fenómeno. En particular las combinaciones de QT basada en taxanos y cetuximab parecen las más eficaces y mejor toleradas tras la progresión a ICI en el CECC R/M (37-40).

**Enfermedad recurrente resecable**

Hanna y cols. (41) presentaron los resultados de nivolumab neoadyuvante y adyuvante en combinación con lirilumab, un inhibidor del punto de control de las células NK en pacientes con CECC recurrente pero resecable. De 29 pacientes, no hubo retrasos en la cirugía y se produjeron efectos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3-4 en el 11 %. Mientras que el 96 % mostró enfer-

medad estable en el momento de la cirugía, se observó respuesta patológica en el 43 %, con 4/28 (14 %), mostrando ≥ 10 % tumor residual viable (TRV) y 8/28 (29 %) ≥ 50 % TRV. Curiosamente, solo 5/28 (18 %) pacientes tuvieron márgenes positivos, 4 de los cuales finalmente recurrieron. Si bien solo el 68 % completó los seis ciclos preespecificados de 28 días de nivolumab + lirilumab, 10 pacientes (36 %) recurrieron y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 1 año y la SG a 1 año alcanzaron el 70 % y el 85 %, respectivamente.

**Estudios en curso con ICI en el CECC R/M**

La combinación de agentes anti-PD1 con anti-LAG3, anti-TIM3 o anti-TIGIT está evaluándose en varios estu-

dios de fase II actualmente en curso (NCT05909904, NCT05420948, NCT04326257, NCT05783921 y NCT05909904).

Algunos estudios están evaluando combinaciones con agentes que favorecen la activación macrofágica y que van dirigidos frente a anti-CD47, anti-SIRPalfa y anti-CD40/4-1BB (NCT05249426, NCT04854499 y GCT 1042-01).

Los agentes anti-PD-1 en combinación con agonistas de IL-2 están evaluándose en varios estudios en curso (NCT04009681 y NCT04592653).

Varios estudios están evaluando la combinación de ICI con QT basada en taxanos (NCT04831320, NCT04862650 y NCT05420948) o con QT basada en platino y otros agentes (NCT05286619).

### Otras modalidades de inmunoterapia: vacunas terapéuticas

Las vacunas terapéuticas constituyen otra estrategia de inmunoterapia en el CECC, en particular en los tumores VPH+. En el ASCO Meeting 2023 se presentaron los resultados de la combinación de pembrolizumab + PDS0101 en pacientes con cáncer de orofaringe VPH+ que demostraron una reducción tumoral en el 67,6 %, con respuestas especialmente duraderas, y una mediana de SLP de 10,4 meses, con una mediana de SG no alcanzada y una SG a 1 año del 82,1 % (42). Otro estudio que empleó CUE-101, una proteína de fusión frente al VPH (VPH-16 E7-pHLA-IL2-Fc) demostró una actividad prometedora en un pequeño estudio presentado también en ASCO 2023 (43). Varios estudios de fases II o III están evaluando vacunas terapéuticas frente al carcinoma de orofaringe VPH+ en combinación con agentes anti-PD-1 (pembrolizumab o nivolumab) (NCT06016920, NCT05280457, NCT04326257 y NCT04534205). El estudio SAKK 11/16 evaluó la vacuna personalizada MVX-ONCO-1 en segunda línea, alcanzando una SG de 11,4 meses, con una SG a los 12 meses y a los 2 años del 49,2 % y del 31,6 %, respectivamente (44).

## ENFERMEDAD TEMPRANA

Hasta el momento de la redacción de este artículo, se han publicado más de 20 estudios con agentes inmunoterápicos en la enfermedad temprana del CECC (45,46).

### Enfermedad reseccable

Todos los estudios comunicados hasta la fecha con ICI en el contexto neoadyuvante coinciden en que no hay retrasos en la fecha prevista de cirugía ni mayores complicaciones poscirugía con efectos de regresión tumoral variables según el esquema empleado y las dosis administradas y con mejoría en supervivencia respecto a datos históricos en algunos estudios (45).

Uppaluri y cols. (47), en un estudio de un solo grupo de 36 pacientes con CECC localmente avanzado y reseccable, la mayoría de los cuales eran cánceres de cavidad oral, no informaron de retrasos quirúrgicos ni de TRAE de grados 3 o 4 después de un ciclo de pembrolizumab seguido de cirugía 2-3 semanas después. La respuesta tumoral patológica (pTR) se clasificó como pTR-0 cuando estaba presente < 10 % del efecto del tratamiento (TE) (definido como la proporción del lecho de resección con necrosis tumoral, restos queratinosos y células gigantes/histiocitos), pTR-1 (TE: 10-49 %) y pTR-2 (TE: ≥ 50 %). En este estudio, pTR-2 ocurrió en el 22 % de los casos y pTR-1, en otro 22 %. Un pTR ≥ 10 % se correlacionó con el estado de PD-L1 antes del tratamiento, la infiltración de células inmunes y la actividad de IFN- $\gamma$ .

En el ASCO Meeting de 2021, el mismo grupo presentó los resultados de un ensayo de un solo brazo de fase II con 29 pacientes con dos dosis de pembrolizumab neoadyuvante en CECC localmente avanzado reseccable. No hubo retrasos quirúrgicos. La pTR-2 fue del 42 % y 4 pacientes lograron una respuesta completa patológica (RCp) (48). Estos resultados fundamentaron la base del diseño del estudio Keynote-689 (NCT03765918), del que se espera tener resultados entre 2024 y 2025.

Wise-Draper y cols. (49) presentaron los resultados de un ensayo de fase II con una dosis de pembrolizumab neoadyuvante 1-3 semanas antes de la cirugía seguida de RT (60-66 Gy) con pembrolizumab con o sin cisplatino semanal (40 mg/m<sup>2</sup>), dependiendo de los factores de riesgo patológico (grupo de alto riesgo: márgenes positivos o extensión extranodal [EEN]). La SLE a 1 año en el grupo de alto riesgo (HR) fue del 67 % y del 100 % en el grupo de riesgo intermedio (IR) (IR: márgenes-, ENE-), lo que se comparó favorablemente con el IR en una población similar del estudio RTOG 9501. Asimismo, la SG a dos años fue mayor en el grupo IR en comparación con el grupo HR (96 % frente a 54 %,  $p = 0,000061$ ). Los pacientes con una pTR mayor o parcial lograron una mayor SLE a 1 año en comparación con los pacientes sin RPT (100 % frente a 73 %; HR: 0,23;  $p = 0,013$ ) y la SG a 2 años también fue mayor, con una pTR mayor/parcial en comparación con los pacientes sin pTR (95 % frente al 61 %,  $p = 0,00078$ ). Los autores concluyeron que la pTR es un sustituto potencial para la supervivencia a largo plazo en CECC.

Ferris y cols. (50), en el ensayo de fase I/II CheckMate-358, inscribieron a 52 pacientes, 26 con tumores VPH positivos y otros 26 pacientes con tumores VPH negativos, para recibir dos dosis de nivolumab neoadyuvante seguidas de cirugía. Entre los 38 pacientes que finalmente se sometieron a cirugía no hubo retrasos quirúrgicos relacionados con el tratamiento y se produjeron TRAE de grado 3 o 4 en 5/26 (19,2 %) de los pacientes con VPH positivos y en 1/26 (3,8 %) de los VPH negativos. Hubo una respuesta patológica mayor (5,9 %; pMR:  $\leq 10$  % de tumor viable residual [RVT]) y tres (17,6 %) respuestas patológicas parciales (pPR:  $> 10$ -50 % RVT) en 17 pacientes con VPH positivo y una pPR en 17 pacientes VPH negativos. Entre 49 pacientes evaluables, la TRO fue del 12 % y del 8 % en pacientes VPH positivos y VPH negativos, respectivamente.

Schoenfeld y cols. (51) evaluaron la seguridad y la respuesta volumétrica (mediciones bidimensionales) en un ensayo de fase II de 29 pacientes con SCCHN de cavidad oral  $\geq T2$  resecable y no tratado. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir solo nivolumab (3 mg/kg durante 14 días en dos ciclos) con ( $n = 15$ ) o sin ( $n = 14$ ) ipilimumab (1 mg/kg durante un ciclo), seguido de cirugía 3-7 días después del segundo ciclo de nivolumab. La mediana del tiempo hasta la cirugía (desde el ciclo 1) fue de 19 días, sin retrasos en la ventana de cirugía preespecificada. Se produjeron efectos adversos de grado 3-4 en 2 pacientes tratados con nivolumab y en 5 pacientes tratados con nivolumab más ipilimumab. Aunque no hubo diferencias en la respuesta volumétrica (N frente a N + I: 50 % frente al 53 %), la TRO, la infraestadificación patológica y la pTR fueron mayores con N + I (TRO [N frente a N + I]: 13 % frente a 38 %); reducción de estadificación patológica (N frente a N+I: 53 % frente a 69 %); pTR (N frente a N + I): 54 % frente a 73 %. Cuatro pacientes presentaron  $< 10$  % TRV, tres de los cuales habían recibido N + I. Asimismo, las respuestas volumétricas tendieron a ser más profundas en los pacientes tratados con N + I. No hubo correlación entre la expresión de PD-L1 y las respuestas volumétricas o patológicas. Después de una mediana de seguimiento de 14,2 meses, la SLP y la SG a 1 año alcanzaron el 85 % y el 89 %, respectivamente.

En el ensayo CIAO, Ferraroto y cols. (52) aleatorizaron a pacientes con cáncer de orofaringe (OPC) en estadio II-IVA resecable recién diagnosticado u OPC con recurrencia locorregional para recibir dos ciclos de durvalumab con o sin tremelimumab, con una ventana de cirugía preespecificada entre los días 52 y 72. En el estudio primario el criterio de valoración fue el cambio entre las muestras basales y quirúrgicas en la densidad de linfocitos infiltrantes de tumores (TIL) CD8+ entre los dos brazos. Entre los 28 pacientes elegibles (14 en cada grupo), el 71 % tenía OPC recién diagnosticado y el 86 % eran VPH positivos.

No se encontraron diferencias entre la mediana del índice de densidad CD8 + TIL después del tratamiento y antes del tratamiento para durvalumab frente a durvalumab más tremelimumab (1,31 frente a 1,15,  $p = 0,97$ ). La ORR fue del 43 % en cada brazo y el 29 % tenía  $\geq 10$  % de RVT. No hubo correlación entre la respuesta general y la densidad de CD8 + TIL o la expresión de PD-L1. No hubo AART de grado  $\geq 4$  y se produjeron AART de grado 3 en el 13,8 %, sin diferencias entre los dos brazos. En el 93 % se realizó cirugía robótica transoral (TORS), y en el resto (2 pacientes) se realizó cirugía abierta (ambos con enfermedad recurrente). La cirugía reconstructiva por transferencia libre de tejido se realizó en 7 pacientes (25 %), seis de ellos con enfermedad recurrente. Cuatro pacientes (14 %) tuvieron complicaciones quirúrgicas agudas, tres de ellas relacionadas con cirugía reconstructiva.

El estudio IMCISION evaluó el tratamiento con 2 dosis de nivolumab ( $n = 6$ ) o con nivolumab e ipilimumab ( $n = 26$ ) antes de la cirugía. Se objetivó una respuesta patológica mayor (RPM: 0-10 % de tumor viable remanente) en el 35 % de los pacientes. Ninguno de los que alcanzó una RPM sufrió recaída de la enfermedad a los 2 años tras la cirugía (53).

### Enfermedad irresecable o susceptible de preservación de órgano

Los estudios que han evaluado la combinación de quimiorradioterapia (QT-RT) con agentes anti-PD(L)1 han resultado, desafortunadamente, negativos (54,55).

El estudio IMVOKE-010, con atezolizumab adyuvante frente a placebo en pacientes con enfermedad localmente avanzada, recientemente resultó negativo (NCT03452137).

El estudio UPCI 15-132 evaluó a cerca de 80 pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab + QT-RT concomitante frente a pembrolizumab adyuvante tras finalizar la QT-RT. El estudio alcanzó su objetivo primario. Demostró una mayor SLP en el brazo de pembrolizumab adyuvante (56).

Otros estudios en curso (JADE, eVOLVE y NIVOPOSTOP) están evaluando el tratamiento con agentes anti-PD1 en el contexto adyuvante tras la quimiorradioterapia concomitante (NCT06256588, NCT06129864 y NCT03576417).

En la reunión de ASCO de 2021, Rosenberg y cols. (57) presentaron los resultados del ensayo OPTIMA II en pacientes con OPC locorregionalmente avanzado relacionado con el VPH. Los pacientes recibieron tres ciclos de nivolumab de inducción con nab-paclitaxel y carboplatino seguidos de una terapia posinducción adaptada al ries-

go/respuesta. Los pacientes de alto riesgo se definieron como T4, N2c-N3 (AJCC 7.<sup>a</sup> edición), antecedentes de tabaquismo > 20 paquetes-año o subtipo distinto del VPH16, mientras que todos los demás se definieron como de bajo riesgo. La terapia posinducción se administró de acuerdo con lo siguiente: el grupo A (de bajo riesgo, con  $\geq 50$  % de reducción del tumor posinducción según RECIST) recibió RT en dosis bajas (50 Gy) o TORS. El grupo B (de alto riesgo, con una reducción del tumor > 50 % según RECIST o de bajo riesgo con una reducción del tumor < 50 %) recibió QT-RT en dosis intermedias (45-50 Gy). El grupo C (todos los demás pacientes) recibió quimiorradiación en dosis estándar (70-75 Gy). Los pacientes de todos los grupos recibieron nivolumab adyuvante durante 6 meses. El criterio de valoración principal fue la tasa de respuesta profunda (RRD), definida como una reducción tumoral > 50 % según RECIST 1.1. Entre 73 pacientes inscritos entre 2017 y 2020, la RRD alcanzó el 70,1 %, con una tasa de respuesta patológica completa notable entre los pacientes tratados con TORS del 67 % (6/9). Después de una mediana de seguimiento de 23,1 meses, la SLP y la SG a 2 años en toda la cohorte fueron del 90,4 % y del 93,3 %, respectivamente. La SLP a 2 años en los brazos A, B y C fue del 96,3 %, 85,8 % y 100 %, y la SG a 2 años alcanzó el 96 %, 91,9 % y 100 %, respectivamente. La toxicidad de grado 3 o superior ocurrió en el 15,3 % y 1 paciente murió durante la terapia de inducción. Las tasas de alimentación enteral se redujeron notablemente en los grupos de terapia posinducción reducida (A, B) en comparación con la TRC de dosis estándar (grupo C).

En el CheckRad-CD8, Hecht y cols. (58) estudiaron la seguridad y la eficacia de un ciclo único de durvalumab (dosis fija de 1500 mg el día 1) y tremelimumab (dosis fija de 75 mg el día 5) combinados con cisplatino (30 mg/m<sup>2</sup> días 1-3) y docetaxel. (75 mg/m<sup>2</sup> día 1) entre 56 pacientes con SCCHN en estadio III-IVB. La ORR fue del 43 % (1 respuesta completa y 16 respuestas parciales). Se logró una pCR en la rebiopsia en el 48 % de los casos. Entre 28 pacientes con tumor residual en la rebiopsia, 25 mostraron un aumento de células T CD8+.

El estudio DEPEND es un ensayo de fase II en pacientes con CECC HPV-negativo LA, presentado por el Dr. Rosenberg y cols. (59) en el ASCO Meeting 2023. Tras la QT con 3 ciclos de nivolumab de 360 mg y carboplatino AUC5 C3S, junto con paclitaxel semanal, (100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15), los pacientes con una respuesta radiológica  $\geq 50$  % recibieron QT-RT con dosis reducidas a 66 Gy sin RT cervical electiva. Si la respuesta radiológica era < 50 %, recibían dosis estándares de QT-RT (70-75 Gy) e irradiación cervical electiva (45-50 Gy). Tras la QTRT se administraron 9 meses de nivolumab de 480 mg C4S. De los 36 pacientes, la mayoría en estadios IVA/B, la respuesta fue  $\geq 50$  % en el 54 %, con lo que se cumplió

el objetivo principal. La TRO fue del 89 %. Tras una mediana de seguimiento de 14 meses, la SLP a 2 años y la SG a 2 años fueron mayores en los brazos tratados con QT-RT a dosis reducida, lo que sugiere que la profundidad de la respuesta puede servir para seleccionar a pacientes con un mejor pronóstico en los que desescalar las dosis de RT. La respuesta radiológica  $\geq 50$  % se observó en mayor porcentaje en los pacientes con CPS positivos (75 % frente a 27 %).

## ENFERMEDAD PREMALIGNA

Hanna y cols. (60) evaluaron en un estudio de fase II de 33 pacientes con leucoplasia proliferativa verrucosa (LPV) el tratamiento con nivolumab de 480 mg cada 4 semanas durante 4 ciclos. Se observó respuesta mediante un *score* combinado (tamaño y grado de la displasia) en el 36 %. La supervivencia libre de cáncer a los 2 años fue del 73 %, lo que sugiere una actividad clínica prometedora en LPV de alto riesgo.

## CONCLUSIONES

La inmunoterapia, con los inhibidores de *checkpoint* inmunitarios a la cabeza, constituye el principal avance terapéutico ocurrido en el cáncer de cabeza y cuello en la última década, tanto por su demostrada eficacia como por su buena tolerancia. Los agentes dirigidos frente al eje PD-1/PD-L1 son solo parte del amplio arsenal inmunoterápico actualmente en desarrollo en este tipo de cáncer. La combinación de los inmunoterápicos con quimioterapia y nuevos agentes biológicos está estudiándose en las fases recurrente/metastásica y temprana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Chow LQM. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2020;382(1):60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715
2. Chandrasekharappa SC, Chinn SB, Donovan FX, et al. Assessing the spectrum of germline variation in Fanconi anemia genes among patients with head and neck carcinoma before age 50. *Cancer* 2017;123(20):3943-54. DOI: 10.1002/cncr.30802
3. Al-Danakh A, Safi M, Jian Y, et al. Aging-related biomarker discovery in the era of immune *checkpoint* inhibitors for cancer patients. *Front Immunol* 2024;15:1348189. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1348189
4. Stransky N, Egloff AM, Tward AD, et al. The mutational landscape of head and neck squamous cell carcinoma. *Science* 2011;333(6046):1157-60. DOI: 10.1126/science.1208130
5. Cancer Genome Atlas Network. Lawrence MS, Sougnez C, Lichtenstein L, et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82. DOI: 10.1038/nature14129



6. Alexandrov LB, Nik-zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415-21. DOI: 10.1038/nature12477
7. Mandal R, Senbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
8. Allen CT, Clavijo PE, Van Waes C CZ. Anti-Tumor Immunity in Head and Neck Cancer: Understanding the Evidence, How Tumors Escape and Immunotherapeutic Approaches. *Cancers (Basel)* 2015;7(4):2397-414. DOI: 10.3390/cancers7040900
9. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
10. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. Long-term Outcomes with Nivolumab as First-line Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: Subgroup Analysis of CheckMate 141. *Oncologist* 2022;27(2):e194-8. DOI: 10.1093/oncolo/oyab036
11. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
12. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, 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. DOI: 10.1200/JCO.2022.00332
13. Psyrrri A, Fayette J, Harrington K, 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. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.008
14. Sacco AG, Chen R, Worden FP, 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. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
15. Chung CH, Li J, Steuer CE, et al. Phase II Multi-institutional Clinical Trial Result of Concurrent Cetuximab and Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(11):2329-38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3849
16. Kao HF, Liao BC, Huang YL, et al. Afatinib and Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study): A Phase II Study with Biomarker Analysis. *Clin Cancer Res* 2022;28(8):1560-71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3025
17. Hanna GJ, Kaczmar JM, Zandberg DP, et al. Dose expansion results of the bifunctional EGFR/TGF $\beta$  inhibitor BCA101 with pembrolizumab in patients with recurrent, metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.60
18. Dzienis M, Cundom J, Fuentes CS, et al. Final Analysis of the Phase 4 KEYNOTE-B10 Study: First-Line (1L) Pembrolizumab (pembro) + Carboplatin (carbo) + Paclitaxel (pacli) for Recurrent/Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2024;118(5):E3-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.018
19. Fayette J, Cropet C, Gautier J, 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). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.6003
20. Saba NF, Steuer CE, Ekpenyong A, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial. *Nature Med* 2023;29:880-7. DOI: 10.1038/s41591-023-02275-x
21. Merck. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-and-eisai-provide-update-on-phase-3-leap-010-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-plus-lenvima-lenvatinib-in-patients-with-certain-types-of-recurrent-or-metastatic-head-and-neck-Targeted-Oncology>. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/view/leap-010-study-discontinued-for-patients-with-pd-l1-expressing-hnsc>
22. Targeted Oncology. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/view/leap-010-study-discontinued-for-patients-with-pd-l1-expressing-hnsc>
23. Adkins D, Ley JC, Liu J, et al. Ramucirumab in combination with pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a single-centre, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(7):888-900. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00204-3
24. PMLive. Disponible en: [https://www.pmlive.com/pharma\\_news/gsk\\_discontinues\\_two\\_feladilimab\\_trials\\_in\\_head\\_and\\_neck\\_cancer\\_1367078](https://www.pmlive.com/pharma_news/gsk_discontinues_two_feladilimab_trials_in_head_and_neck_cancer_1367078)
25. Borgeaud M, Sandoval J, Obeid M, et al. Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer. *Cancer Treat Rev* 2023;120:102614. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102614
26. Ryan C. Enoblituzumab Trial Ended Early Due to Safety Concerns in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *OnLive* 2022. Disponible en: <https://www.onlive.com/view/enoblituzumab-trial-ended-early-due-to-safety-concerns-in-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>
27. Cohen EE, Harrington KJ, Hong DS, et al. A phase Ib/II study (SCORES) of durvalumab (D) plus danvatrisen (DAN; AZD9150) or AZD5069 (CX2i) in advanced solid malignancies and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM-HNSCC): Updated results. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii372-99. DOI: 10.1093/annonc/mdy287
28. Siu LL, Even C, Mesia R, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC. *JAMA Oncol* 2019;5(2):195-203. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4628
29. Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol* 2022;31(7):942-50. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.001
30. Wildsmith S, Li W, Wu S, et al. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Survival with Durvalumab and/or Tremelimumab Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2023;29(11):2066-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2765
31. Merck Group. Disponible en: <https://www.merckgroup.com/en/news/bintrafusp-alfa-agreement-with-gsk.html>
32. Fayette J, Licitra LFL, Harrington KJ, et al. INTERLINK-1: Phase III study of cetuximab (CTX)  $\pm$  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(Suppl.2):S554-93. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2000
33. Brana I, Forster M, Lopez-Pousa A, et al. Results from a phase II study of eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in patients with PD-L1 unselected metastatic second-line squamous head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6028
34. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: A subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer* 2019;125(18):3208-18. DOI: 10.1002/cncr.32190
35. Topp BG, Channavazala M, Mayawala K, et al. Tumor dynamics in patients with solid tumors treated with pembrolizumab beyond disease progression. *Cancer Cell* 2023;41:1680. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.004
36. 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 Thorac Oncol* 2018;13:106-11. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.011
37. 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;121:123-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
38. Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune *checkpoint* inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104523. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104523
  39. Yang CC, Lien CF, Hwang TZ, et al. Treatment Sequences in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Cetuximab Followed by Immunotherapy or Vice Versa. *Cancers* 2022;14(10):2351. DOI: 10.3390/cancers14102351
  40. 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:e1018-35. DOI: 10.1002/onco.13754
  41. Hanna GJ, O'Neill A, Shin KY, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab and Lirilumab in Patients with Recurrent, Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res* 2022;28(3):468-78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2635
  42. Rowe Price KA, Kaczmar JM, Worden FP, et al. Safety and efficacy of immune *checkpoint* inhibitor (ICI) naïve cohort from study of PDS0101 and pembrolizumab in HPV16-positive head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.601
  43. Zaretsky JM, Ley JC, Oppelt PJ, et al. Phase 2 trial of three schedules of CUE-101 administered before surgery or chemoradiotherapy in HLA-A\*0201 positive patients with HPV16+ OPSCC. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS6109
  44. Mach N, Fernández E, Vernet R, et al. LBA46 SAKK 11/16, a phase IIa trial evaluating overall survival (OS) for recurrent/metastatic Head & neck squamous cell carcinoma (RMHNSCC) patients (pts) progressing after ≥ 1 line of systemic therapy, treated with MVX-ONCO-1, a novel, first in class cell encapsulation-based immunotherapy. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2). DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.040
  45. Cabezas-Camarero S, Pérez-Segura P. Neoadjuvant immunotherapy in head and neck cancer: Rationale, current evidence and future perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;169:103569. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103569
  46. Nindra U, Hurwitz J, Forstner D, et al. A systematic review of neoadjuvant and definitive immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2023;12(10):11234-47. DOI: 10.1002/cam4.5815
  47. Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5140-52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695
  48. Uppaluri R, Chernock R, Mansour M, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6008
  49. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(7):1345-52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3351
  50. Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002568. DOI: 10.1136/jitc-2021-002568
  51. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1563-70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2955
  52. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Impact of Neoadjuvant Durvalumab with or without Tremelimumab on CD8+ Tumor Lymphocyte Density, Safety, and Efficacy in Patients with Oropharynx Cancer: CIAO Trial Results. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3211-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3977
  53. Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2021;12(1):7348. DOI: 10.1038/s41467-021-26472-9
  54. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450-62. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30737-3
  55. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, 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 Oncol* 2024;25(5):572-87. DOI: 10.1016/S1473-2045(24)00100-1
  56. Zandberg DP, Clump DA, Isett BR, et al. 856MO A randomized phase II study of concurrent vs. sequential pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LA HNSCC): 4-year results and tumor-immune microenvironment analysis. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S557-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2002
  57. Rosenberg AJ, Agrawal N, Juloori A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy Followed by Response-Adaptive Therapy for HPV+ Oropharyngeal Cancer OPTIMA II Phase 2 Open-Label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2024;e241530. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1530
  58. Hecht M, Eckstein M, Rutzner S, et al. Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double *checkpoint* blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T-cell infiltration. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):6007-6007. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6007
  59. Rosenberg A, Juloori A, Agrawal N, et al. Neoadjuvant nivolumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified chemoradiation in locoregionally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The DEPEND trial. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.6007
  60. Hanna GJ, Villa A, Nandi SP, et al. Nivolumab for Patients With High-Risk Oral Leukoplakia: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2024;10(1):32-41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4853

# Nuevos fármacos más allá de la inmunoterapia en cáncer escamoso de cabeza y cuello

*New drugs beyond immunotherapy in squamous head and neck cancer*

Alberto Jacobo Cunquero Tomás<sup>1,2</sup>, Alfonso Berrocal Jaime<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Consorci Hospital General Universitari de València. València. <sup>2</sup>Fundación Investigación Hospital General de València. València. <sup>3</sup>CIBERONC. Madrid

## Resumen

El cáncer de cabeza y cuello (HNSCC) representa un desafío clínico significativo, especialmente en sus formas recurrentes y metastásicas. A pesar de los avances con agentes inmunoterápicos como pembrolizumab y nivolumab, más del 50 % de los pacientes no responden eficazmente.

Este artículo revisa las terapias emergentes centradas en dianas moleculares específicas y no exclusivamente inmunológicas. Se destacan desarrollos en anticuerpos inmunoconjugados (ADC) como el sacituzumab govitecán y el enfortumab vedotina, que muestran resultados prometedores en estudios de fase II. También se examinan las vías de señalización como PI3K/AKT/mTOR y MAPK, que son cruciales en la tumorigénesis y en la resistencia a tratamientos. Además, se abordan terapias dirigidas, como los inhibidores de ciclinas, y terapias combinadas que podrían ofrecer nuevas esperanzas para abordar la resistencia a los tratamientos actuales. Este compendio resalta la necesidad de continuar explorando y desarrollando terapias que aborden las complejidades y la heterogeneidad del HNSCC para mejorar los resultados clínicos.

### Palabras clave:

HNSCC. Anticuerpos inmunoconjugados. Anticuerpos biespecíficos. Terapias dirigidas. Radiosensibilizador.

## Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) remains a significant clinical problem, especially the recurrent and metastatic phases. Even with the advances of immunotherapy, as nivolumab or pembrolizumab more than 50 % of the patients do not respond adequately.

This paper reviews emerging therapies based on molecular targets and not exclusively immunotherapies. Antibody drug conjugates (ADCs) as sacituzumab govitecan and enfortumab vedotin, have promising results in phase 2 trials and are especially analyzed. Signal pathways as PI3K/AKT/mTOR and MAPK, are crucial in tumorigenesis and treatment resistance. Targeted therapies as cyclin inhibitors and combine therapies are also reviewed as they can offer some hope in the resistance management. All these approaches remark the necessity of continuous developing and exploration of new therapies approaching the complexity and heterogeneity of HNSCC to improve clinical results.

### Keywords:

HNSCC. Immunoconjugated antibodies. Bispecific antibodies. Targeted therapies. Radiosensitizer.

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

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

Cunquero Tomás AJ, Berrocal Jaime A. Nuevos fármacos más allá de la inmunoterapia en cáncer escamoso de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(3):111-122

DOI: 10.20960/revcancer.00077

### Correspondencia:

Alfonso Berrocal Jaime. Servicio de Oncología Médica. Consorci Hospital General Universitari de València. Avda. Tres Cruces, 2. 46014 València  
e-mail: berrocal.alf@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La supervivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (HNSCC) ha mejorado en los últimos años en el contexto de la enfermedad recurrente o metastásica. La incorporación de pembrolizumab en primera línea (1), solo o en combinación con quimioterapia, y la de nivolumab (2) o pembrolizumab (3) en segunda línea tras refractariedad a sales de platino ha permitido tasas de supervivencia nunca antes vistas en este contexto. No obstante, aún queda un porcentaje no desdeñable de más del 50 % de pacientes que progresará o, directamente, no obtendrá beneficio de estos nuevos abordajes, con lo que para ellos queda, hasta ahora, la alternativa de la monoterapia o el mejor tratamiento de apoyo.

Por otra parte, estos mismos agentes inmunoterápicos han fallado a la hora de demostrar una mejoría en la supervivencia o en el control tumoral al añadirlos al estándar de quimiorradioterapia en el contexto de la enfermedad localmente avanzada: ni avelumab (4) ni pembrolizumab (5) mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Con esta situación, se hace obligada la tarea de buscar nuevas vías de abordaje de estos tumores, al margen del entorno y del microambiente inmune. Esta revisión pretende analizar las potenciales dianas terapéuticas no relacionadas exclusivamente con inhibidores de *checkpoint*, así como exponer qué grado de desarrollo e impacto potencial pueden tener estas en el panorama de los tumores de cabeza y cuello a corto y medio plazo.

## ESPECTRO MUTACIONAL DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: BUSCANDO DIANAS CONCRETAS

A diferencia de otros tumores con factores etiológicos comunes, el HNSCC no posee mutaciones *driver* fuertemente definidas y responsables de toda la carcinogénesis que permitan la inclusión de terapias dirigidas en monoterapia en la primera línea de tratamiento. No obstante, la mayoría de los pacientes sí que pueden presentar algunas alteraciones candidatas a ser dianas terapéuticas en segundas líneas o sucesivas.

Se han descrito hasta 3491 genes desregulados (6) y pueden diferenciarse “cinco principales” genes HNSCC alterados: *CDKN2A* (eliminado en un 32,03 %), *CDKN2B* (eliminado en un 28,34 %), *PPFIA1* (amplificado en un 26,02 %), *FADD* (amplificado en un 25,63 %) y *ANO1* (amplificado en un 25,44 %). Encontramos también mutaciones somáticas en *TP53* (72 %), *TTN* (39 %), *FAT1*

(23 %), *MUC16* (19 %) y *HRAS* (8 %). Además, existe un patrón de exclusividad mutua entre las mutaciones *TP53* y *PIK3CA*, y la coexistencia de *CDKN2A* con las alteraciones *TP53* y *FAT1*.

Por otra parte, según el estatus del virus del papiloma humano (HPV, del inglés *Human Papilloma Virus*), el perfil mutacional puede cambiar (7). Así, los tumores HPV positivos presentan mutaciones en *PIK3CA*, pérdida de *TRAF3* y amplificación de *E2F1*, mientras que los HPV negativos presentan pérdida de *TP53* e inactivación de *CDKN2A* con frecuentes alteraciones en el número de copias, incluida la amplificación de 3q26/28 y 11q13/22.

## BIOLOGÍA MOLECULAR DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO: BUSCANDO PUNTOS DE CONFLUENCIA PARA HACER MÁS CON MENOS

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, del inglés *Epidermal Growth Factor Receptor*) está sobreexpresado hasta en el 80 % de los HNSCC, lo que se relaciona con un peor pronóstico (8). Esta vía es compleja y multidimensional, pues su activación conduce a la homo- y a la heterodimerización con *HER2*, *HER3* u otros, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF)-1R o MET. Además, las cascadas de transducción de señales incluyen las vías JAK/STAT, PI3K/AKT/mTOR, MAPK, PLC $\gamma$ /PKC y Src, entre otras.

Los HNSCC presentan la mayor tasa de disregulación de la vía PI3K/Akt/mTOR (HPV+: 56 %, HPV-: 39 %) (9). El gen alterado con mayor frecuencia es *PIK3CA*, que se amplifica o muta para generar PI3K constitutivamente activa (10,11). Por tanto, la alteración de esta vía constituiría un mecanismo de resistencia tanto a fármacos anti-EGFR como a quimioterápicos como el paclitaxel. La mutación *PTEN* es rara en HNSCC, mientras que su deficiencia y la pérdida del número de copias del gen son frecuentes y activan potencialmente la vía PI3K/AKT/mTOR (12).

La vía MAPK es fundamental para la proliferación, la diferenciación, la angiogénesis, la metastatización y la resistencia terapéutica. Consta de RAS (H/K/NRAS), RAF (A/B-/C-RAF), MEK (MEK1/2) y ERK (ERK1/2), entre otros, y está alterada hasta en el 18 % de los HNSCC (13). Las mutaciones predominantes son en *BRAF*, *HRAS*, *KRAS* y *ERK*, y casi la mitad de las mutaciones son activadoras o *drivers* de la tumorigénesis.

El receptor HGF, el único ligando de c-MET, se sobreexpresa en el microambiente tumoral y desempeña un papel esencial en la tumorigénesis y en la resistencia al tra-

tamiento con inhibidores del EGFR en el HNSCC (12). Las mutaciones en el gen *c-MET* son raras, mientras que el aumento del número de copias del gen *MET* y la sobreexpresión de HGF son comunes en el HNSCC. La vía HGF/MET es crucial para la proliferación de células tumorales, la angiogénesis, la invasión y la metástasis en el HNSCC (14). El HGF activa *c-MET*, que promueve la morfogénesis celular, la transición epitelio-mesenquimal y la metástasis tumoral (15). La vía HGF/MET interactúa con otras vías de señalización, como la vía PI3K/AKT/mTOR, MEK/ERK, STAT y Wnt, para promover la progresión tumoral, lo que contribuye a la interacción entre la vía HGF/MET, la vía EGFR y la vía VEGFR a la resistencia terapéutica (16).

La hipoxia induce la expresión de VEGF, que estimula la angiogénesis en las regiones necróticas e hipóxicas del tejido tumoral. La sobreexpresión de VEGF, cuyos ligandos son VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, y las neuropilinas receptoras (NRP-1, NRP-2) (17), modulan la densidad de microvasos en las proximidades de las células, la migración celular y la formación de metástasis a distancia. El VEGF se sobreexpresa en la mayoría de los tumores HNSCC y se asocia a una menor sensibilidad a la radiación y provoca el crecimiento, la migración y la metástasis de las células tumorales (18).

En relación con la hipoxia y la apoptosis, las proteínas inhibidoras de la apoptosis (IAP), incluida la IAP ligada al cromosoma X (XIAP), la IAP1 celular (cIAP1; también conocida como BIRC2) y cIAP2, son una clase de proteínas que pueden regular negativamente la apoptosis y modular las respuestas inmunes e inflamatorias, entre otras. El HNSCC se encuentra entre los cánceres con la mayor frecuencia de desregulación en los genes que codifican los componentes de la vía de muerte celular (incluyendo las IAP), con más del 40 % de los casos de VPH negativos y más del 30 % de los casos de VPH positivos. Muestra desregulación de FADD, cIAP1, CASP8 y TRAF3 (12).

Se ha demostrado que la unión directa de las IAP con agentes inhibidores modera sus efectos antiapoptóticos mediante la promoción de la apoptosis y la restauración de la sensibilidad al tratamiento (19). cIAP1 y cIAP2 también son moduladores de la señalización de NF- $\kappa$ B, que desempeña un papel importante en la activación y en la proliferación de las células T, por lo que estas, con antagonistas de IAP, generan, además, una modulación de la inmunidad innata y adaptativa (20).

La desregulación de la división celular es un rasgo (*hallmark*) del cáncer (lo que la convierte en potencial diana terapéutica), y la vía ciclina D/ CDK4/CDK6/retinoblastoma (Rb) es esencial para la regulación del ciclo celular. Las CDK controlan la transición de la fase G1 a la fase S

tras su activación por interacción con las ciclinas. La sobreexpresión de la ciclina D, la amplificación de la CDK4/6 o la pérdida del regulador negativo de la ciclina D/CDK4/6, p16INK4A, conduce a un aumento de la actividad de la CDK4/6, a la hiperfosforilación/inactivación de Rb y a una progresión aberrante del ciclo celular (21).

Por otra parte, la amplificación de *CCDN1* (que codifica la ciclina D1) y las mutaciones inactivadoras de *CDKN2A* (que codifica p16INK4A) se encuentran en el 31 % y en el 22 %, respectivamente, de los 279 tumores de HNSCC analizados por TCGA. La desregulación de la vía CDK4/6/Rb es un rasgo característico del HNSCC VPH (+): la oncoproteína viral E7 promueve la ubiquitinación y la degradación proteasómica de Rb y la subsiguiente regulación al alza de p16, que actúa como inhibidor de CDK4/6. Por lo tanto, los inhibidores de CDK4/6 pueden inhibir la actividad de Rb. Así pues, es poco probable que los inhibidores de CDK4/6 sean eficaces en los CCE relacionados con el VPH (21).

En resumen, múltiples vías de señalización participan en la regulación de la tumorigénesis y la progresión, y la interacción entre ellas es clave para el desarrollo de nuevas terapias que prevengan, además, las resistencias.

## NUEVOS DESARROLLOS FARMACOLÓGICOS EN HNSCC

### Anticuerpos inmunoconjugados (Antibody-Drug Conjugates, ADC)

Los ADC constan de un anticuerpo dirigido frente a un antígeno tumoral unido a una carga citotóxica a través de un elemento químico denominado conector o *linker*. Tras su incorporación intracelular mediante endocitosis lisosomal, el ADC se procesa y libera la ojiva citotóxica que, una vez en el citoplasma, desencadena la muerte celular o la apoptosis, generalmente mediada por su unión al ADN o a la tubulina (22).

Las cargas citotóxicas también pueden difundirse desde las células diana de los ADC a las células vecinas y matarlas, independientemente de su expresión diana. Este mecanismo, conocido como efecto *bystander*, no solo aumenta la citotoxicidad de los ADC, sino que también permite atacar tumores con una expresión diana heterogénea, extendiendo así el beneficio terapéutico a una población de pacientes más amplia. Además de la carga útil, el componente mAb puede contribuir a la actividad antitumoral del ADC a través de sus funciones efectoras naturales, incluyendo la activación de mecanismos inmunitarios (23).

## ADC en HNSCC

### Sacituzumab govitecán

Es un ADC dirigido frente TROP-2, altamente expresado en los HNSCC (laringe: 80 %; cavidad oral: 60 %) (24) y asociado con mayor agresividad y peor pronóstico (25). Como molécula citotóxica lleva asociado SN38 (metabolito activo de irinotecán con actividad  $\times 1000$ ). El ensayo de fase II TROPiCS 03 (NCT03964727) (26) evaluó el empleo de sacituzumab govitecán 10 mg/kg en 43 pacientes con HNSCC recurrente metastásico (R/M, del inglés *Recurrent/Metastatic*) que habían progresado a platino y anti-PD1. El objetivo primario fue la tasa de respuesta (ORR, del inglés *Overall Response Rate*), y los secundarios, la duración de la respuesta (DoR, del inglés *Duration of Response*), la supervivencia libre de progresión (PFS, del inglés *Progression Free Survival*), la supervivencia global (OS, del inglés *Overall Survival*) y la seguridad. Los pacientes incluidos eran de mal pronóstico: el 67 % de los pacientes había progresado a 2 o más líneas de tratamiento y el 86 % no había respondido a la última línea de tratamiento. La ORR fue del 16 %, con una tasa de beneficio clínico del 28 %; el 51 % obtuvo algún tipo de reducción, y en el 16 % esta fue de más del 30 %. La mDoR, de 4,2 meses, y la mPFS, de 4,1 meses. No se describieron nuevos eventos adversos. Los más comunes fueron diarrea, náusea y neutropenia, con una interrupción secundaria a estos del 5 %.

### Enfortumab vedotina

Es un ADC humano dirigido contra la nectina 4 (molécula de adhesión celular expresada en el 86,2 % de los HNSCC) (27) unido al agente disruptor de microtúbulos, la monometil auristatina E (MMAE). Actualmente aprobado solo o en combinación con pembrolizumab en carcinoma urotelial avanzado, está desarrollándose también en HNSCC. El ensayo de fase II EV-202 (NCT04225117) (28) incluyó a 46 pacientes con R/M HNSCC platino e inmunorresistentes a recibir enfortumab-vedotina de 1,25 mg/kg i. v., con el objetivo primario de ORR. Los objetivos secundarios fueron seguridad, DoR, PFS y OS. La ORR fue del 23,9 %, con una tasa de control de enfermedad (DCR, del inglés *Disease Control Rate*) del 56,5 %, una mPFS de 3,94 meses y una OS de 5,98 meses, con mínima toxicidad.

SGN-B6A es un ADC humanizado basado en MMAE y diseñado para unirse de forma selectiva al receptor de integrina beta-6 en superficie celular (29). El receptor integrina beta-6 está altamente expresado en los HNSCC y desempeña un papel en la patogénesis y en la invasividad; se correlaciona con un peor pronóstico (30).

SGN-B6A ha mostrado resultados preliminares alentadores de seguridad y eficacia en el escalado de dosis. El ensayo de fase I SGNBA6-001 (30) incluyó una cohorte de 56 pacientes con HNSCC pretratados, de los que el 85,7 % había recibido al menos 2 líneas de tratamiento previo. La ORR fue del 23,3 %, con una mDoR de 5,5 meses. Los eventos adversos relacionados más frecuentes fueron fatiga (35,5 %), diarrea (28,2 %), náusea (26,8 %), neuropatía periférica (24,1 %) y anorexia (20,9 %). De grado 3 o más fueron la neutropenia (7,7 %), la disnea (6,8 %), la fatiga (5,9 %) y la anemia (4,1 %). No obstante, solo un 3,2 % tuvo que interrumpir el tratamiento por esta causa y no se reportaron muertes relacionadas.

### MRG003

Es un nuevo ADC compuesto por un mAb anti-EGFR humanizado conjugado con MMAE. El estudio de fase II MRG003 004 (NCT04868162) (31) incluyó a 67 pacientes con R/M HNSCC que habían progresado, al menos, a 1 línea de tratamiento estándar. Estos pacientes recibieron MRG003 a dosis de 2 mg/kg o 2,3 mg/kg cada 3 semanas. El objetivo primario fue la ORR, y los secundarios, la DoR, mPFS, mOS y la seguridad. La ORR fue del 30,6 % en todos los pacientes, mayor en la cohorte de 2,3 mg/kg, en la que la ORR y la DCR fueron del 43 % y del 86 %, respectivamente; la mPFS, de 4,2 meses, y la mOS, de 11,3 meses. Los eventos adversos relacionados más frecuentes fueron el prurito (25,4 %), el estreñimiento (23,9 %) y la anemia (20,99 %); los de grado 3 o superior fueron la leucopenia (6 %), la anemia (4,5 %), los vómitos (3 %), la anorexia (3 %), la hipopotasemia (3 %) y las náuseas (3 %).

Dados estos resultados, está actualmente en marcha un estudio de fase III para explorar la eficacia de MRG003 frente al estándar de tratamiento basado en cetuximab/methotrexate.

### Tisotumab vedotina

Es el primer ADC humano dirigido contra el factor tisular, con MMAE como agente citotóxico (32). Además, también puede unirse a FcγRIIIa en células NK adyacentes, lo que conduce a una citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos de las células tumorales que expresan factor tisular (33). El factor tisular es una glicoproteína transmembrana que funciona como el principal iniciador de la vía del factor tisular de la coagulación sanguínea, también conocida como vía extrínseca de la coagulación. También tiene propiedades de señalización celular (34). Al activarse, promueve la supervivencia, el crecimiento, la angiogénesis tumoral y la metástasis. La expresión

del factor tisular aumenta con la activación constitutiva de las vías de MAPK y PI3K, señalización inducida por hipoxia y la pérdida de genes supresores de tumores (34).

En HNSCC, el factor tisular está expresado en membrana en un 65-100 % de los casos y su expresión se ha asociado con un mal pronóstico en estos pacientes (35). El estudio de fase I/II InnovaTV 201 (36), que incluía una cohorte de pacientes pretratados con HNSCC, demostró beneficio en términos de ORR de hasta el 16 %, con un perfil de toxicidad manejable. El InnovaTV 207 (37) (NCT03485209), en su parte C, incluyó a 15 pacientes con R/M HNSCC en progresión, tanto a platino como a anti-PD1, que recibieron tisotumab vedotina de 1,7 mg/kg cada 2 semanas. La ORR (objetivo primario) fue del 40 %, con 1 respuesta completa, mientras que la DCR fue del 60 % y la mPFS, de 4,4 meses. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron astenia (47 %), vómitos (33 %) y neuropatía periférica (47 %), con una tasa del 13 % de interrupción por toxicidad.

### Ozuriftamab vedotina (BA3021)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG1) anti-receptor tirosina cinasa huérfano receptor 2 (ROR2) condicionalmente activo (CAB) conjugado con MMAE. La unión condicional y reversible mediante CAB está diseñada para reducir la toxicidad e inmunogenicidad fuera del tumor, evitar la deposición del fármaco mediada por los tejidos y mejorar la farmacocinética (38). ROR2 es un receptor de tirosina cinasa transmembrana que se expresa con gran intensidad en varios tipos de tumores, entre ellos, el HNSCC (39), y cuyo aumento de expresión se ha asociado con la resistencia al arsenal terapéutico empleado en esta patología (quimioterapia, radioterapia, anti-PD1, etc.) (40).

El estudio BA3021-002 (NCT05271604) (41) es un ensayo de fase II diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de ozuriftamab vedotina en 40 pacientes pretratados con inmunoterapia y aspersores de ROR-2, cuyo reclutamiento se encuentra en marcha.

### Cetuximab sarotalocán

También conocido como RM-1929, es un nuevo ADC que consiste en un anticuerpo monoclonal quimérico anti-EGFR, cetuximab, conjugado con IRDye<sup>®</sup> 700DX, un colorante fotosensibilizante en el infrarrojo cercano (42). Por lo tanto, este fármaco combina, además de la acción de un ADC, las potenciales ventajas de la terapia fotodinámica. Esta consiste en la administración de un profármaco fotosensibilizador que, tras un intervalo de tiempo definido, se activa mediante la iluminación con luz de una longitud de onda específica,

lo que provoca la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS) en las células diana. En el caso del cetuximab sarotalocán, se dejan transcurrir al menos 24 horas entre su administración y su activación para permitir la acumulación en las células diana. A continuación, se ilumina el tumor a 690 nm mediante un láser externo. Esto permitirá la fotoactivación de IR700, que actuará sobre las células tumorales que expresan EGFR, sin afectar al microambiente tumoral ni a los tejidos sanos circundantes (43).

La citotoxicidad del compuesto está mediada por las ROS producidas tras la activación, que culminan en la disrupción necrótica de la membrana plasmática, seguida de la liberación de contenido intracelular, incluidos los antígenos tumorales y los DAMP, lo que genera respuestas inmunitarias secundarias (44,45).

La aprobación de cetuximab sarotalocán en Japón en 2020 para R/M HNSCC vino tras el ensayo clínico de fase IIa NCT02422979 (46), con un total de 30 pacientes resistentes a platino. El estudio mostró una ORR del 28 %, incluyendo un 14 % de respuestas completas y una mPFS y mOS de 5,7 meses y 9,1 meses, respectivamente. Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron rash cutáneo (18 %), paroniquias (12 %) y reacciones alérgicas (3,5 %).

Está en marcha un ensayo de fase III para confirmar estos resultados en monoterapia, así como un ensayo de fase I/II (NCT04305795) en combinación con pembrolizumab para R/M HNSCC (Tabla I).

Tabla I. Anticuerpos inmunoconjugados en desarrollo para HNSCC

ADC	Diana	Citotóxico
Sacituzumab govitecán	TROP-2	SN38
Enfortumab vedotina	Nectina 4	MMAE
SGN-B6A	B6-integrina	MMAE
MRG003	EGFR	MMAE
Tisotumab vedotina	Factor tisular	MMAE
Ozuriftamab vedotina	ROR2	MMAE
Cetuximab sarotalocan	EGFR	IRDye <sup>®</sup> 700DX

### Anticuerpos monoclonales

Hasta la fecha, cetuximab es el único anticuerpo monoclonal dirigido frente a EGFR aprobado para su uso en HNSCC, tras haber demostrado beneficio en OS, tanto en R/M HNSCC como en la enfermedad localmente avanzada asociada a radioterapia.

### BCA101(47)

Es un anticuerpo biespecífico dirigido contra el EGFR y el TGF $\beta$ . Sus mecanismos de acción propuestos son: 1) localiza la inhibición del TGF $\beta$  en la EMT a través de un enfoque dirigido al EGFR; 2) aumenta la actividad antitumoral a través de una ADCC mejorada y una mayor activación de las células NK, y 3) al inhibir TGF $\beta$  se previene un fenotipo mesenquimal para permitir que la inhibición del EGFR siga actuando y evitar la resistencia.

El estudio de fase I de escalada de dosis NCT04429542 (48) incluyó a 39 sujetos con R/M HNSCC PD-L1-positivo (CPS  $\geq$  1) que no habían recibido ninguna terapia previa. Estos recibieron BCA101 de 1500 mg semanal en combinación con pembrolizumab de 200 mg cada 3 semanas. La ORR fue del 46 % (65 % en pacientes HPV-); la DCR, del 79 % y la mTTR, de 1,4 meses. En el subgrupo de pacientes HPV negativo no se alcanzó la mPFS, pero esta se prolongó más allá de los 10 meses. Los eventos adversos más frecuentes fueron el *rash* (74 %; G3: 7 %) y la hemorragia mucosa. Se requirió la interrupción del tratamiento en un 36 % de los casos.

### Izalontamab (SI-B001)

Es un nuevo anticuerpo biespecífico frente EGFR  $\times$  HER3, lo que permitiría resolver algunos de los mecanismos de resistencia al anticuerpo monoclonal (AcMo) anti-EGFR (49). Dos ensayos clínicos han testado la utilidad de izalontamab en HNSCC (50): el SI-B001-209, de monoterapia, que incluyó a 11 pacientes con HNSCC en progresión a platino y anti-PD1, y el SI-001-206, que incluyó a 31 pacientes con HNSCC con más de dos líneas de tratamiento previo, y a los se les asignó aleatoriamente a recibir SI-B001 con paclitaxel o docetaxel según tratamiento previo con taxanos. El objetivo primario fue la ORR, y los secundarios, PFS, DCR, DoR, OS y seguridad. La monoterapia reportó una ORR del 30 % y una mPFS de 2 meses. La combinación con paclitaxel reportó una ORR del 58,2 %, una DCR de 82,4 %, una DoR de 3,9 meses y una mPFS de 5,4 meses, mientras que con docetaxel, la ORR fue del 12,5 % y la mPFS, de 1,6 meses. Los eventos adversos más frecuentes de la monoterapia fueron hipomagnesemia (9 %), mientras que con la combinación fueron el *rash* (13 %), la anemia (6 %) y la leucopenia (9 %). Todo ello hace del desarrollo en fases posteriores algo prometedor.

Una de las vías de resistencia a los AcMo anti-EGFR es la activación aberrante de la vía de cMet. El doble bloqueo de EGFR y cMET podría prevenir o revertir esta situación.

### Ficlatuzumab

Es un AcMo humanizado dirigido frente el receptor del factor de crecimiento del hepatocito, lo que impide la cascada señalizadora mediada por c-MET. El ensayo de fase II NCT03422536 (51) evaluó la adición de cetuximab a ficlatuzumab en 60 pacientes con R/M HNSCC resistentes a cetuximab, sales de platino y anti-PD1. La combinación cumplió su objetivo primario de PFS, con 3,7 meses y una ORR del 19 %. Estos resultados fueron mejores en HPV negativos, con una mPFS de 4,1 meses y una ORR del 38 %. Por tanto, se sugiere que futuros estudios seleccionen pacientes según estatus de HPV para esta combinación (Tabla II).

Tabla II. Anticuerpos monoclonales biespecíficos en desarrollo para HNSCC

Anticuerpo	Diana
BCA101	EGFR / TGF $\beta$
Izalontamab	EGFR / HER3
Ficlatuzumab	EGFR / cMET

### Inhibidores tirosina-cinasa

#### Inhibidores de HRAS

HRAS depende exclusivamente de la farnesilación post-traducciona para su localización en membrana, necesaria esta para la activación de la señalización (52). En HNSCC, la mutación de HRAS como mutación oncogénica ocurre en el 4-8 % de los pacientes (53) y define un subgrupo HPV negativo, TP53 *wildtype* (54).

#### Tipifarnib

Es una quinolona no peptidomimética de primera clase que se une a la farnesiltransferasa (FTasa) e inhibe su actividad de forma potente. La actividad clínica de tipifarnib en mHRAS se demostró en el estudio de fase II KO TIP 001 (55) de prueba de concepto con 20 pacientes, que arrojó una ORR del 50 % en tumores HNSCC con alta frecuencia de alelos variantes (VAF  $\geq$  20 %).

El estudio AIM-HN (56) administró a 174 pacientes con R/M HNSCC resistentes a platino y HRAS mutado tipifarnib de 600 mg cada 12 horas en semanas alternas. El objetivo primario fue la ORR en pacientes con VAF alta y los secundarios, seguridad y DoR en pacientes con VAF



alta. Se incluyeron 50 pacientes con VAF alta y 9 con VAF baja. La ORR fue del 20 %, mayor en la segunda línea (29 %) respecto a la tercera (15 %); la mDoR, de 6,5 meses; y la mPFS, de 2,6 meses. Además, el tipo de mutación HRAS no parece influir en la eficacia. Los eventos adversos más frecuentes fueron anemia, neutropenia y fatiga. El 56 % fue de grado 3 o superior y el 7 %, conducentes a la interrupción del tratamiento.

## Fármacos anti-VEGF

### Anlotinib

Es un ITK antiangiogénico multiobjetivo testado en primera línea en un ensayo clínico de fase II que incluyó a 15 pacientes con R/M HNSCC y CPS  $\geq 1$  a los que se les trató con la combinación pembrolizumab + anlotinib (12 mg, esquema 2:1) en primera línea (57). La combinación aportó una ORR del 46,7 % y una DCR del 100 %, sin haberse llegado a la mPFS ni mOS tras más de 8 meses de seguimiento. La hipertensión fue el evento adverso más reportado (25 %), sin haberse comunicado ninguno que implicara la interrupción del fármaco.

Otro estudio de fase II, el ALTN-AK105-II-01 / NCT04203719 (58), evaluó la combinación de anlotinib con penpulimab en 38 pacientes con R/M HNSCC en segunda línea. La ORR fue de 34,21 % y la DCR, del 76,32 %, con una mPFS de 8,35 meses y una tasa de OS a 12 meses del 59,76 %. Eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en un 47,3 % de los casos. Los más comunes fueron hipertensión (7,89 %), hipotiroidismo (5,25 %), estomatitis (5,25 %) y ulceración tumoral (5,25 %).

### Cabozantinib

Es un ITK multicinasa frente VEGFR-1, 2 y 3, MET y receptor de TAM (59) que favorece el aumento de macrófagos M2 inmunosupresores. Por tanto, tanto por ser multiobjetivo cinasa como por sus potenciales efectos inmunomoduladores, se ha estudiado la combinación de cabozantinib con agentes anti-PD1. Un ensayo de fase II (4) estudió pembrolizumab en combinación con cabozantinib (40 mg cada 24 h) en 36 pacientes con R/M HNSCC con el objetivo de valorar tolerabilidad, ORR, PFS y OS (60). Se alcanzó un 52 % de respuestas parciales y un 39 % de enfermedades estables, con una ORR del 54 % y una tasa de beneficio clínico del 91 %. La mOS fue de 22,3 meses y la mPFS, de 14,6 meses. La hipertransaminasemia y la hiponatremia fueron los eventos adversos más reportados (5,6 %), con una tasa del 44,4 % de reducción de dosis de cabozantinib.

### Lenvatinib

Es un potente inhibidor tirosina-cinasa selectivo de VEGFR, FGFR, PDGFR $\alpha$ , KIT y RET, por lo que tiene efectos tanto antiangiogénicos como antiproliferativos (61).

Tras los resultados del ensayo de fase I de combinación con pembrolizumab, en el que se vio una actividad prometedora con eventos adversos manejables en pacientes con HNSCC (62), se diseñó el estudio LEAP-009(NCT04428151) (63), de segunda línea, en pacientes resistentes a anti-PD1 y cuyos resultados están pendientes de ser reportados.

Los que sí se han reportado son los del ensayo de fase III LEAP-010 (64). Este es un ensayo de fase III con 511 pacientes con R/M HNSCC, PD-L1 CPS  $\geq 1$  en primera línea, asignados aleatoriamente a recibir pembrolizumab con o sin lenvatinib (20 mg cada 24 h) hasta toxicidad inaceptable, progresión o cese voluntario. Los objetivos primarios fueron ORR, PFS y OS, y los secundarios, DoR y seguridad. La mPFS fue de 6,2 meses para la combinación frente a 2,8 meses de la monoterapia (HR: 0,64,  $p = 0,0001040$ ), y la ORR, 46,1 % frente 25,4 % ( $p = 0,0000251$ ) a favor de pembrolizumab + lenvatinib. La mDoR, de 10,1 meses para la combinación, sin que se alcanzara para la monoterapia. Asimismo, la mOS fue superior para la monoterapia (15,0 meses frente a 17,9 meses, HR = 1,15,  $p = 0,882$ ). Estos datos favorecen al brazo de pembrolizumab en monoterapia: el 61,4 % de pacientes del brazo de combinación presentó eventos adversos de grado 3 o superior (frente al 17,8 % del control), con una tasa de abandono de tratamiento mayor en la combinación (28 % frente al 8 %). Por lo tanto, ante los datos presentados, no parece que en primera línea este abordaje sea idóneo frente a los ya disponibles o en desarrollo.

## Fármacos anti-PI3K

Buparlisib (BKM120) es un inhibidor pan-PI3K oral de todas las isoformas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) de PI3K de clase I. Se ha demostrado en modelos xenogénicos que regula negativamente la señalización de la vía tumoral PI3K-mTOR, reduce la hipoxia y remodela la vasculatura tumoral. El estudio de fase II BERIL-1 (65) asignó aleatoriamente 158 R/M HNSCC resistentes a sales de platino a recibir paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> semanales) con o sin buparlisib (100 mg cada 24 h). El estudio alcanzó su objetivo primario de PFS, con una mPFS de 4,6 meses frente 3,5 meses de la monoterapia (HR 0,65,  $p = 0,011$ ). Asimismo, también se cumplió el objetivo secundario de supervivencia global (10,4 meses frente a 6,6 meses, HR 0,72;  $p = 0,041$ ). La ORR también favoreció al grupo de buparlisib (39 % frente al 14 %), con discretas diferen-

cias en la tasa de control de enfermedad (72 % frente al 70 %). Hubo hasta un 10 % más de eventos adversos en el grupo de combinación con buparlisib (82 % frente al 72 %). Los más frecuentes fueron hiperglucemia (22 %), anemia (18 % frente al 12 %), neutropenia (17 % frente al 5 %) y fatiga (8 % frente al 10 %). Ninguna muerte acaecida durante el ensayo se asoció con el tratamiento. En un análisis *post hoc* se demostró que la mutación de TP53 y el estatus HPV eran factores predictivos de respuesta para el grupo de buparlisib, mientras que las mutaciones de activadoras de PI3K fueron indiferentes (66).

### Inhibidores de ciclinas

Los inhibidores de ciclina se han desarrollado como combinaciones con otros fármacos, dado su mecanismo de acción. Por ejemplo, una inhibición selectiva de CDK4/6 con palbociclib detendría el ciclo celular e inhibiría el crecimiento tumoral, además de revertir las resistencias a anti-EGFR por su acción de bloqueo de la acción de la ciclina D1, que está sobreexpresada (67).

Con los resultados de un ensayo de fase I (68) que demostró beneficio con cetuximab + palbociclib (125 mg cada 24 horas durante 3 semanas) en términos de ORR en pacientes platino y cetuximab resistentes HPV negativos, se diseñó un estudio de fase II para evaluar la eficacia de esta combinación en los pacientes platinorresistentes y resistentes o no a cetuximab, HPV negativos (69). Con 62 pacientes incluidos, para los 30 pacientes *naïve* a cetuximab, la ORR fue del 39 %; la mPFS, de 5,4 meses, y la mOS, de 9,5 meses, mientras que, para los resistentes, la ORR fue del 18 %; la mPFS, de 3,7 meses y la mOS, de 6,3 meses.

En primera línea de tratamiento se ha testado la combinación de cetuximab, palbociclib y avelumab en un estudio de fase I con 12 pacientes (70). La combinación se toleró bien. El *rash* y la fatiga fueron los eventos adversos más comunes. La dosis idónea de palbociclib se estableció en 125 mg, con avelumab y cetuximab en dosis estándar. La ORR fue del 41,7 %; la mPFS, de 6,5 meses y no se alcanzaron mDOR ni mOS.

Palbociclib también ha demostrado efectos radiosensibilizantes, por lo que se llevó a cabo un ensayo de fase I (NCT03024489) (71) para determinar la seguridad, la tolerabilidad y la dosis idónea de palbociclib. El estudio incluyó a 27 pacientes con HNSCC localmente avanzado (LA, del inglés *Locally Advanced*) y estableció la dosis de palbociclib en 125 mg al día durante 3 semanas, administrados 2 ciclos durante la IMRT. La ORR fue del 84 %, y las tasas de control locorregional a 2 años, la supervivencia libre de eventos y la supervivencia global fueron

del 73 %, del 48 % y del 71 %, respectivamente. Los eventos adversos de grado 3 o superior más frecuentes fueron mucositis (59 %), dermatitis rásica (22 %) y neutropenia (22 %), con un 7 % de neutropenias febriles.

### Inhibidores de IPA

#### Xevinapant / Devio 1143

Es un potente antagonista oral de las IAP, incluidas XIAP, cIAP1 y cIAP2, por lo que restauraría la sensibilidad de las células tumorales a la apoptosis y, por lo tanto, mejoraría los efectos de la quimiorradioterapia (72). Un estudio de fase II (73,74) de 96 pacientes con LA-HNSCC de estadios III, IVa o IVb irreseccables e historia de tabaquismo superior a 10 paquetes anuales evaluó la adición de xevinapant (200 mg al día, días 1-14 cada 3 semanas) a la quimiorradioterapia estándar basada en sales de platino. El objetivo primario fue la tasa de control locorregional a 18 meses, y los secundarios, PFS, OS, DoR y seguridad. El objetivo primario se alcanzó, con una tasa de control locorregional a 18 meses de OR de 2,74 ( $p = 0,0232$ ). No se alcanzó la mPFS con xevinapant, que fue de 6,9 meses en el brazo estándar (HR: 0,33,  $p = 0,0019$ ). Lo mismo sucedió con la mOS, que para el grupo control fue de 36,1 meses (HR: 0,47,  $p = 0,0101$ ). El riesgo de muerte o de progresión de la enfermedad tras respuesta inicial se redujo un 79 % (HR: 0,21) con la adición de xevinapant. Se espera que los resultados del estudio de fase III que está en marcha corroboren estos hallazgos, lo que podría suponer un cambio de paradigma en la enfermedad localmente avanzada irreseccable.

### Nanopartículas radiosensibilizadoras

Una nanopartícula se define como un elemento cuyas tres dimensiones se encuentran a escala nanométrica, es decir, una partícula cuyo diámetro nominal es inferior a 100 nm, aproximadamente (75). Las que tiene aplicaciones clínicas son aquellas con un elevado número atómico (Z), capaces de absorber fotones de alta energía, lo que amplifica localmente la energía de posición directamente dentro de las células tumorales, lo que genera daños en el ADN y la muerte celular. Además, los radicales libres generados por los electrones en la superficie del metal son altamente reactivos y contribuyen al daño y a la muerte celular (76). Actualmente se han desarrollado dos nanopartículas con resultados prometedores: las basadas en gadolinio y el óxido de hafnio, que es la que se ha estudiado en HNSCC.

NBTXR3 es un nuevo radiosensibilizante compuesto por nanopartículas de óxido de hafnio funcionalizadas que se inyecta una vez intratumoralmente y se activa mediante

radioterapia (IMRT, etc.) (77). Este abordaje ha demostrado eficacia en un ensayo de fase II/III (NCT02379845) (78) para el tratamiento del sarcoma de partes blandas de extremidades o de la pared del tronco localmente avanzado.

En un ensayo de fase I (79), 19 pacientes con HNSCC en estadio III o IVA, mayores de 65 años y *unfit* para cisplatino, pero candidatos a tratamiento radical con radioterapia, recibieron NBTXR3 intratumoral seguida de activación mediante IMRT (70 Gy). La dosis de NBTXR3 correspondió a un porcentaje del volumen tumoral basal, medido por RNM. Los objetivos fueron determinar la dosis recomendada y las toxicidades, además de la seguridad, la tolerabilidad y la actividad antitumoral. No se observaron acontecimientos adversos graves relacionados con NBTXR3. La dosis óptima se estableció en un 22 % del volumen tumoral basal. NBTXR3 permaneció en el tumor inyectado durante toda la RT, sin fugas en los tejidos sanos circundantes. Se observaron signos preliminares de actividad antitumoral: un 31,3 % de respuestas completas, con una DoR de entre 25,7 y 36,8 meses, y un 37,5 % de respuestas parciales, con una DoR de entre 3,5 y 13,2 meses.

## FUTUROS DESARROLLOS

Además de la vía de desarrollo farmacológico, están explorándose nuevas vías de administración de fármacos más dirigidas para llegar a más dianas terapéuticas, evitar toxicidades y maximizar los resultados terapéuticos. Una de ellas es el desarrollo de biomateriales especiales para acarrear sustancias específicas y administrar agentes antineoplásicos.

Un alto nivel de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares es característico de las células tumorales. Estas ROS podrían actuar como una diana para la administración eficiente de fármacos. Existen biomateriales, como el PTX@TPGS-PBTE NP, que reaccionan a niveles excesivos de ROS (80). Con esta premisa, se sintetizó PTX@TPGS-PBTE NP, un nuevo polímero sensible a ROS basado en succinato de D- $\alpha$ -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y poli ( $\beta$ -tioéster) (TPGS-PBTE) para la administración dirigida del fármaco antineoplásico de primera línea, paclitaxel. (PTX). Las nanopartículas de TPGS-PBTE resultantes mostraron una buena capacidad de respuesta a ROS en el cambio de tamaño y la liberación de fármacos. En comparación con PTX, mostraron una mayor citotoxicidad y un mayor nivel de apoptosis y una mayor inhibición del crecimiento tumoral.

Los sistemas de administración localizada de fármacos (SALF) son formulaciones o dispositivos que permiten

la introducción de una sustancia terapéutica en el organismo (81). Estos sistemas se introducen localmente a través de diferentes vías de administración, con una entrada más rápida a la circulación sistémica. Los SALF giran en torno al concepto de “entrega dirigida de fármacos”, en el que se proporciona un acceso más directo al órgano o al tejido enfermo con una circulación sistémica o un metabolismo mínimo del fármaco (82).

Los sistemas más relevantes son los relacionados con la administración transdérmica y transmucosa de fármacos y pueden estar destinados a tratar directamente células tumorales o prevenir o tratar eventos adversos derivados de la radio o la quimioterapia (dolor, radiodermatitis, etc.). Entre los enfoques relacionados con la administración de fármacos antineoplásicos (83) por vía transdérmica, están estudiándose micronanoportadores para administrar fármacos como nab-paclitaxel o cisplatino en líneas celulares HNSCC, así como iontoforesis y microagujas (MN) incrustadas en parches transdérmicos. En relación con la vía de administración transmucosa, ya sea transoral o transmucosa, de fármacos antineoplásicos, están estudiándose las vías de nanolípidos e hidrogeles para administrar fármacos como cisplatino, 5FU o paclitaxel.

Por otra parte, ya hemos mencionado anteriormente que muchas mutaciones genéticas diferentes que se encuentran en pacientes con HNSCC ayudan en la supervivencia, la invasividad y la resistencia a la terapia de las células tumorales. Entre los genes alterados más comunes, el *p53* tiene una alta frecuencia mutacional (84). Gendicine es la primera terapia génica aprobada para HNSCC. Esta se basa en un efecto antitumoral al restaurar la función de *p53* mediante un sistema de administración de vectores adenovirales. En lugar de matar el tumor, el adenovirus estimula las células tumorales para que expresen la forma corregida de *p53* y, en consecuencia, restablezcan su función normal (85).

La terapia génica citorreductora también se ha probado para el HNSCC. La activación específica del tumor mediada por transgén del profármaco induce la expresión de su metabolito tóxico. Este enfoque se conoce como “terapia génica suicida”, ya que una vez que el profármaco se internaliza en las células cancerosas, su metabolito tóxico conduce a la muerte celular programada (86).

## CONCLUSIONES

Las alternativas terapéuticas actuales basadas en inmunoterapia no cubren las necesidades actuales en nuestros pacientes, pues cada vez viven más y mejor y demandan otros abordajes que triunfen donde la IO ha fallado.

Los anticuerpos inmunoconjugados parecen estar más desarrollados hasta la fecha y son el paradigma de medicina de precisión, pues la citotoxicidad se ve reducida al campo de acción del fármaco sobre la célula tumoral. Además, se han desarrollado nuevos AcMo, solos o en combinación, lo que generará potenciales reversiones de resistencias solos o en combinación.

En cuanto a las terapias dirigidas, incluyendo los TKI frente VEGF, tipifarnib nos abre una línea más de tratamiento en pacientes seleccionados y los TKI a emplear en los contextos de resistencia a anti-PD1 (cabozantinib, lenvatinib y anlotinib) serán siempre en combinación con un agente anti-PD1.

Por último, tanto las IAP (xevinapant) como las nanopartículas radiosensibilizadoras (óxido de hafnio) está teniendo un auge importante y serio en la enfermedad localmente avanzada y pueden suponer un cambio de paradigma en este entorno de enfermedad en los últimos 20 años.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, 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 randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
- Ferris RL, Blumenschein Jr G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
- Cohen EEW 1, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.
- Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450-62.
- Machiles JP, Tao Y, Licitra L, 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 Oncol* 2024;25(5):572-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00100-1
- Pérez Sayáns M, Chamorro Petronacci CM, Lorenzo Pouso AI, et al. Comprehensive Genomic Review of TCGA Head and Neck Squamous Cell Carcinomas (HNSCC). *J Clin Med* 2019;8(11):1896.
- The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82.
- Warren EAK, Anil J, D Castro P, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 expression in head and neck squamous cell carcinoma: Variation within and across primary tumor sites, and implications for antigen-specific immunotherapy. *Head Neck* 2021;43(7):1983-94.
- Lui VW, Hedberg ML, Li H, et al. Frequent mutation of the PI3K pathway in head and neck cancer defines predictive biomarkers. *Cancer Discov* 2013;3:761-9.
- Hu L, Hofmann J, Lu Y, et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase increases efficacy of paclitaxel in vitro and in vivo ovarian cancer models. *Cancer Res* 2002;62:1087-92.
- Seiwert TY, Zuo Z, Keck MK, et al. Integrative and comparative genomic analysis of HPV-positive and HPV-negative head and neck squamous cell carcinomas. *Clin Cancer Res* 2015;21:632-41.
- Li Q, Tie Y, Alu A, et al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther* 2023;8(1):31.
- Ngan HL, Liu Y, Fong AY, et al. MAPK pathway mutations in head and neck cancer affect immune microenvironments and ErbB3 signaling. *Life Sci Alliance* 2020;3(6):e201900545.
- Arnold L, Enders J, Thomas SM. Activated HGF-c-Met axis in head and neck cancer. *Cancers* 2017;9:169.
- Rothenberger NJ, Stabile LP. Hepatocyte growth factor/c-met signaling in head and neck cancer and implications for treatment. *Cancers* 2017;9:39.
- Raj S, Kumar Kesari K, Kumar A, et al. Molecular mechanism(s) of regulation(s) of c-MET/HGF signaling in head and neck cancer. *Mol Cancer* 2022;21(1):31.
- Vassilakopoulou M, Psyrri A, Argiris A. Targeting angiogenesis in head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015;51:409-15.
- Kyzas PA, Cunha IW, Ioannidis JP. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor immunohistochemical expression in head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2005;11:1434-40.
- Yang XH, Feng ZE, Yan M, et al. XIAP is a predictor of cisplatin based chemotherapy response and prognosis for patients with advanced head and neck cancer. *PLoS One* 2012;7:e31601.
- Dougan SK, Dougan M. Regulation of innate and adaptive antitumor immunity by IAP antagonists. *Immunotherapy* 2018;10:787-96.
- Hamilton E, Infante JR. Targeting CDK4/6 in patients with cancer. *Cancer Treat Rev* 2016;45:129-38.
- Metrangolo V, Engerholm L. Antibody-Drug Conjugates: The Dynamic Evolution from Conventional to Next-Generation Constructs. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):447.
- Fu Z, Li S, Han S, et al. Antibody drug conjugate: The "biological missile" for targeted cancer therapy. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):93.
- Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer* 2015;6(3-4):84-105.
- Zhang B, Gao S, Li R, et al. Tissue mechanics and expression of TROP2 in oral squamous cell carcinoma with varying differentiation. *BMC Cancer* 2020;20(1):815.
- Michel L, Jimeno A, Sukari A, et al. Sacituzumab govitecán (SG) in patients (pts) with relapsed/refractory (R/R) advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Results from the phase II TROPiCS-03 basket trial. *ESMO Congress* 2023.
- Sanders C, Lau JF, Dietrich D, et al. Nectin-4 is widely expressed in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget* 2022;13:1166-73.
- Swiecicki P, Yilmaz E, Rosenberg AJ, et al. Enfortumab vedotina in the previously treated advanced head and neck cancer (HNC) cohort of EV-202. *ASCO Congress* 2023. *J Clin Oncol* 2023;41(16):6017.
- Lyon R, Jonas M, Frantz C, et al. SGN-B6A: A New Vedotin Antibody-Drug Conjugate Directed to Integrin Beta-6 for Multiple Carcinoma Indications. *Mol Cancer Ther* 2023;22(12):1444-53.
- Hollebecque A, López J, Piha-paul SA, et al. SGN-B6A, An Integrin Beta-6 Targeted Antibody-Drug Conjugate, in Patients With Advanced Solid Tumors: Updated Results From a Phase 1 Study (SGNB6A-001). *ASCO Congress* 2023.
- Xue L, Han Y, Zhang Q, et al. Efficacy and Safety of a Novel Anti EGFR ADC MRG003 in Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck patients. *ESMO Congress* 2023.
- Breij EC, De Goeij BE, Verploegen S, et al. An antibody-drug conjugate that targets tissue factor exhibits potent therapeutic activity against a broad range of solid tumors. *Cancer Res* 2014;74(4):1214-26.

33. Seidel UJ, Schlegel P, Lang P. Natural killer cell mediated antibody-dependent cellular cytotoxicity in tumor immunotherapy with therapeutic antibodies. *Front Immunol* 2013;4:76.
34. Versteeg HH. Tissue factor: old and new links with cancer biology. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:747-55.
35. De Bono JS, Harris JR, Burn SM, et al. Systematic study of tissue factor expression in solid tumors. *Cancer Rep (Hoboken)* 2023;6(2):e1699.
36. De Bono JS, Concin N, Hong DS, et al. Tisotumab vedotina in patients with advanced or metastatic solid tumours (InnovaTV 201): a first-in-human, multicentre, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):383-93.
37. Cirauqui B, Salas S, William W, et al. Tisotumab vedotina (TV) in squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN): interim analysis from innovaTV 207. *AACR Congress* 2023.
38. Chang HW, Frey G, Liu H, et al. Generating tumor-selective conditionally active biologic anti-CTLA4 antibodies via protein-associated chemical switches. *Proc Natl Acad Sci USA* 2021;118(9):e2020606118.
39. Debebe Z, Rathmell WK. Ror2 as a therapeutic target in cancer. *Pharmacol Ther* 2015;150:143-8.
40. Lu C, Wang X, Zhu H, et al. Over-expression of ROR2 and Wnt5a cooperatively correlates with unfavorable prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Oncotarget* 2015;6:24912-21.
41. Ho AL, Adkins D, Lorch JH, et al. A phase 2 open-label study of conditionally active biologic ozuriftamab vedotina (BA3021) in failed PD-1/L1 treatment of patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *ASCO Congress* 2023.
42. Li J, Wang R, Gao J. Novel anticancer drugs approved in 2020. *Drug Discov Ther* 2021;15(1):44-7.
43. Kobayashi H, Furusawa A, Rosenberg A, et al. Near-infrared photoimmunotherapy of cancer: a new approach that kills cancer cells and enhances anti-cancer host immunity. *Int Immunol* 2021;33(1):7-15.
44. Sato K, Ando K, Okuyama S, et al. Photoinduced ligand release from a silicon phthalocyanine dye conjugated with monoclonal antibodies: a mechanism of cancer cell cytotoxicity after near-infrared photoimmunotherapy. *ACS Cent Sci* 2018;4(11):1559-69.
45. Kitamura N, Sento S, Yoshizawa Y, et al. Current trends and future prospects of molecular targeted therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):240. DOI: 10.3390/ijms22010240
46. Cognetti DM, Johnson JM, Curry JM, et al. RPhase 1/2a, open-label, multicenter study of RM-1929 photoimmunotherapy in patients with locoregional, recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2021;43(12):3875-87.
47. Boreddy SR, Nair R, Pandei PK, et al. BCA101 Is a Tumor-Targeted Bifunctional Fusion Antibody That Simultaneously Inhibits EGFR and TGFβ Signaling to Durably Suppress Tumor Growth. *Cancer Res* 2023;83(11):1883-904.
48. Hanna GJ, Kaczmar JM, Zandberg DP, et al. Dose expansion results of the bifunctional EGFR/TGFβ inhibitor BCA101 with pembrolizumab in patients with recurrent, metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO Congress* 2023.
49. Xue J, Kong D, Yao Y, et al. Prediction of Human Pharmacokinetics and Clinical Effective Dose of SI-B001, an EGFR/HER3 Bi-specific Monoclonal Antibody. *J Pharm Sci* 2020;109(10):3172-80.
50. Xue L, Yang K, Fang M, et al. Results from two phase II studies of SI-B001, an EGFR×HER3 bispecific antibody with/without chemotherapy in patients (pts) with recurrent and metastatic head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *ASCO Congress* 2023.
51. Bauman JE, Saba NF, Roe D, et al. Randomized Phase II Trial of Ficlatusumab With or Without Cetuximab in Pan-Refractory, Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(22):3851-62.
52. Wang J, Yao X, Huang J. New tricks for human farnesyltransferase inhibitor: cancer and beyond. *Medchemcomm* 2017;8(5):841-54.
53. Mountzios G, Rampias T, Psyrris A, et al. The mutational spectrum of squamous-cell carcinoma of the head and neck: Targetable genetic events and clinical impact. *Ann Oncol* 2014;25:1889-900.
54. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18(5):269-82.
55. Ho AL, Brana I, Haddad R, et al. Tipifarnib in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma With HRAS Mutations *J Clin Oncol* 2021;39(17):1856-64.
56. Ho AL, Adkins D, Hanna GJ, et al. A phase 2 study evaluating tipifarnib in m HRAS, recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) (AIM HN). *ESMO Congress* 2023.
57. Gui L, He X, Yang J, et al. Pembrolizumab plus Anlotinib as first line treatment in patients of CPS≥1 with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A prospective phase II study. *ESMO Asia Congress* 2022.
58. Shi Y, Gao L, Tian Y, et al. Penpulimab combined with anlotinib in patients with R/M HNSCC after failure of platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase II study. *ESMO Open* 2023;8(6):102194.
59. Li YL, Zhao H, Ren XB. Relationship of VEGF/VEGFR with immune and cancer cells: staggering or forward? *Cancer Biol Med* 2016;13(2):206-14.
60. Saba NF, Steuer C, Ekpenyong A, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial. *Nat Med* 2023;29(4):880-7.
61. Chen TH, Chang PMH, Yang MH. Combination of pembrolizumab and lenvatinib is a potential treatment option for heavily pretreated recurrent and metastatic head and neck cancer. *J Chin Med Assoc* 2021;84(4):361-7.
62. Taylor MH, Lee CH, Makker V, et al. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol* 2020;38(11):1154-63.
63. Harrington K, Cohen E, Siu L, et al. 351 Pembrolizumab plus lenvatinib vs chemotherapy and lenvatinib monotherapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma that progressed on platinum therapy and immunotherapy: LEAP-009. *J Immuno Ther Can* 2020;8(3).
64. Licitra L, Tahara M, Harrington K, et al. Pembrolizumab with or without Lenvatinib As First-line Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (R/M HNSCC): Phase 3 LEAP-010 Study. *2024 American Society for Radiation Oncology Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium* 2024.
65. Soulières D, Faivre S, Mesia R, et al. Buparlisib and paclitaxel in patients with platinum-pretreated recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (BERIL-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(3):323-35.
66. Soulières D, Licitra L, Mesia R, et al. Molecular Alterations and Buparlisib Efficacy in Patients with Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Biomarker Analysis from BERIL-1. *Clin Cancer Res* 2018;24(11):2505-16.
67. Kalish LH, Kwong RA, Cole IE, et al. Deregulated Cyclin D1 expression is associated with decreased efficacy of the selective epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor gefitinib in head and neck squamous cell carcinoma cell lines. *Clin Cancer Res* 2004;10:7764-74.
68. Michel L, Ley J, Wildes TM, et al. Phase I trial of palbociclib, a selective cyclin dependent kinase 4/6 inhibitor, in combination with cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2016;58:41-8.
69. Adkins D, Ley J, Neupane P, et al. Palbociclib and cetuximab in platinum-resistant and in cetuximab-resistant human papillomavirus-unrelated head and neck cancer: a multicentre, multigroup, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1295-305.
70. Dennis MJ, Sacco A, Qi Y, et al. A phase I study of avelumab, palbociclib, and cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2022;135:106219.
71. Ngamphaiboon N, Pattaranutaporn P, Lukerak S, et al. A Phase I Study of the CDK4/6 Inhibitor Palbociclib in Combination with Cetuximab and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2024;30(2):294-303.

72. Fulda S, Vucic D. Targeting IAP proteins for therapeutic intervention in cancer. *Nat Rev Drug Discov* 2012;11:109-24.
73. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, 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(9):1173-87.
74. Bourhis J, Le Tourneau C, Calderon B, 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 2 study. *ESMO Congress* 2022.
75. Rancoule C, Magné N, Vallard A, et al. Nanoparticles in radiation oncology: from bench-side to bedside. *Cancer Lett* 2016;375(2):256-62. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.03.011
76. Scher N, Bonvalot S, Le Tourneau C, et al. Review of clinical applications of radiation-enhancing nanoparticles. *Biotechnol Rep (Amst)* 2020;28:e00548.
77. Villagomez-Bernabe B, Currell FJ. Physical radiation enhancement effects around clinically relevant clusters of nanoagents in biological systems. *Sci Rep* 2019;9:8156.
78. Bonvalot S, Rutkowski PL, Thariat J, et al. NBTXR3, a first-in-class radioenhancer hafnium oxide nanoparticle, plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with locally advanced soft-tissue sarcoma (Act.In.Sarc): a multicentre, phase 2-3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1148e59.
79. Hoffman C, Calugaru V, Borcoman E, et al. Phase I dose-escalation study of NBTXR3 activated by intensity-modulated radiation therapy in elderly patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the oral cavity or oropharynx. *Eur J Cancer* 2021;146:135-44.
80. Tua Y, Zhangb W, Fana G, et al. Paclitaxel-loaded ROS-responsive nanoparticles for head and neck cancer Therapy. *Drug Delivery* 2023;30(1):2189106.
81. Jain KK. An overview of drug delivery systems. In: Jain KK. *Drug Delivery Systems*. Berlin/Heidelberg: Springer; 2019.
82. Hearnden V, Sankar V, Hull K, et al. New developments and opportunities in oral mucosal drug delivery for local and systemic disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2012;64:16-28.
83. Hariharan A, Tran SD. Localized Drug Delivery Systems: An Update on Treatment Options for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Pharmaceutics* 2023;15:1844.
84. Farmer ZL, Kim ES, Carrizosa DR. Gene Therapy in Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac. Surg Clin N Am* 2019;31:117-24.
85. Porcheri C, Mitsiadis TA. New Scenarios in Pharmacological Treatments of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Cancers* 2021;13:5515.
86. Hughes JP, Alusi G, Wang Y. Viral gene therapy for head and neck cancer. *J Laryngol Otol* 2015;129:314-20.

# Carcinoma nasofaríngeo. Revisión

## Nasopharyngeal carcinoma. Review

Luis Leonardo Guerrero Gómez, Ana Aurora Díaz Gavela, Elia del Cerro Peñalver

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Luz. Hospital Universitario Quirónsalud. Madrid

### Resumen

El carcinoma nasofaríngeo (CNF) es una enfermedad poco frecuente, con alta incidencia en el este y el sureste asiático, y está claramente asociado al virus de Epstein-Barr (EBV). La sintomatología es inespecífica y suele diagnosticarse en fases avanzadas. El diagnóstico se realiza mediante biopsia endoscópica y la estadificación se efectúa con MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) y PET CT (*Positron Emission Tomography Computed Tomography*). La radioterapia continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento en estadios tempranos; además, tiene un papel importante en recurrencias y en la enfermedad oligometastásica. En las fases avanzadas se recomienda la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante para garantizar el control locorregional. En la enfermedad metastásica, se ha introducido la inmunoterapia anti-PD1 como tratamiento de primera línea y sucesivas.

En esta revisión resumimos las generalidades del CNF y las recomendaciones basadas en la evidencia, incluyendo nuevos esquemas terapéuticos introducidos en los últimos años.

#### Palabras clave:

Carcinoma de nasofaringe.  
Diagnóstico. Virus de Epstein Barr.  
Radioterapia. IMRT.  
Quimioterapia.

### Abstract

Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a rare disease with high incidence in East and Southeast Asia and is strongly associated with the Epstein-Barr virus (EBV). Its symptoms are nonspecific, leading to diagnosis often at advanced stages. Diagnosis is conducted via endoscopic biopsy, and staging is performed using Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Positron Emission Tomography Computed Tomography (PET CT). Radiotherapy remains the cornerstone of treatment in early stages and plays a significant role in recurrences and oligometastatic disease. In advanced stages, induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy is recommended to ensure locoregional control. For metastatic disease, anti-PD1 immunotherapy has been introduced as a first-line and subsequent treatment.

This review summarizes the general aspects of NPC and evidence-based recommendations, including new therapeutic regimens introduced in recent years.

#### Keywords:

Nasopharyngeal carcinoma. Diagnosis.  
Epstein Barr virus.  
Radiotherapy. IMRT.  
Chemotherapy.

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

Inteligencia artificial: se ha utilizado IA (ChatGPT4) como herramienta de traducción de algunos datos de fuentes bibliográficas.

Guerrero Gómez LL, Díaz Gavela AA, del Cerro Peñalver E. Carcinoma nasofaríngeo. Revisión. Rev Cáncer 2024;38(3):123-134

DOI: 10.20960/revcancer.00076

#### Correspondencia:

Luis Leonardo Guerrero Gómez. Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Universitario La Luz. C/ del Maestro Ángel Llorca, 8. 28003 Madrid  
e-mail: leoguerrero01@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de nasofaringe, o *cavum* (CNF), es una enfermedad poco frecuente originada en el revestimiento de la mucosa nasofaríngea.

Presenta una distribución geográfica única; es más prevalente en el este y el sureste de Asia. La variante vinculada al virus de Epstein-Barr (EBV) suele manifestarse como un subtipo histológico indiferenciado. El desarrollo y la optimización de las técnicas diagnósticas y de los protocolos de tratamiento basados en quimioterapia y radioterapia o la inmunoterapia en la enfermedad avanzada han contribuido a mejorar la supervivencia de los pacientes.

## ANATOMÍA E HISTOLOGÍA

La nasofaringe es una cavidad cuboidea que consta de tres regiones: la cámara, las paredes laterales y la pared posterior. En su parte inferior se conecta con la superficie superior del paladar blando y la orofaringe. Anteriormente se continúa con la cavidad nasal a través de las coanas posteriores (1,2) (Fig. 1).

El American Joint Committee on Cancer (AJCC) define 3 espacios anatómicos relevantes para la estadificación: el espacio parafaríngeo (lateral y posterior a la nasofaringe), el espacio carotídeo, y el espacio masticador (3).

La diseminación tiende a realizarse hacia el espacio parafaríngeo de manera precoz, mientras que la infiltración muscular y la de las placas pterigoideas ocurre en estadios más avanzados.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se clasifica en tres tipos histológicos (4):

1. *Carcinoma de células escamosas queratinizante (tipo I)*: es la forma esporádica y más frecuente.

2. *Carcinoma no queratinizante*: se subdivide en: diferenciado (tipo II) e indiferenciado (tipo III); este segundo subtipo es la forma endémica, que está estrechamente relacionada con el EBV y con un mejor pronóstico (5).
3. *Carcinoma de células escamosas basaloideas*: es el menos frecuente, el más agresivo y el de peor pronóstico.

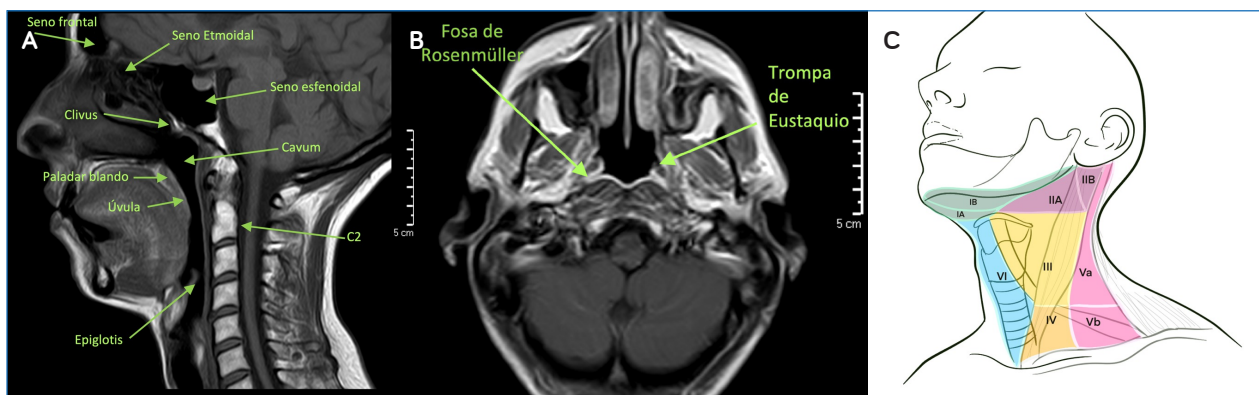
## EPIDEMIOLOGÍA

En el 2022 se registraron más de 120 000 nuevos casos y 73 000 muertes en todo el mundo (6). Presenta una distribución racial y geográfica distintiva, reflejo de su etiología multifactorial (7). Es endémico en el sur de China, incluyendo Hong Kong, donde la incidencia puede alcanzar hasta 25 casos por cada 100 000 personas al año, pero es poco frecuente en Europa y Estados Unidos, con 0,5-2 casos cada 100 000 personas (6).

Las regiones de riesgo intermedio incluyen el sudeste asiático, el norte de África, el Medio Oriente y el Ártico. En las últimas tres décadas su incidencia se ha reducido en zonas como Hong Kong, Singapur y Taiwán (8). Las razones de esta disminución no están claras, aunque generalmente se atribuyen a cambios en el estilo de vida asociados con el rápido desarrollo económico.

## ETIOLOGÍA

En poblaciones endémicas, el riesgo parece deberse a una interacción de varios factores: la infección por el EBV, causas ambientales y la predisposición genética. Además, el incremento de casos en adultos jóvenes indica que la exposición a un factor común durante la niñez podría ser



**Fig. 1.** Anatomía de la nasofaringe y de las áreas ganglionares. A y B. Imágenes de MRI. Las flechas señalan las estructuras anatómicas. C. Áreas ganglionares del cuello. Niveles IA e IB: área submandibular; niveles II y III: áreas yugulares; nivel IV: área supraclavicular; niveles Va y Vb: grupo del triángulo posterior del cuello; nivel VI: área prelaríngea.



un elemento determinante. En los países occidentales, el subtipo diferenciado se asocia al consumo de alcohol y tabaco (9).

### Virus de Epstein-Barr (EBV)

Hay evidencia que sustenta el papel del EBV como etiología principal (10). Esto implica la detección del ADN del EBV en lesiones precursoras y células tumorales. Las células afectadas manifiestan una serie de proteínas latentes del EBV como EBNA1, LMP1, LMP2 y una sección del genoma del EBV llamada fragmento BamHI-A.

La progresión de la infección es lenta, induciendo inestabilidad genómica y liberando citocinas inmunosupresoras, lo que promueve la migración celular, la invasión y la metástasis ganglionar (11). Otro hecho importante proviene de la actividad del EBV y su capacidad para inducir propiedades similares a las células madre en las células tumorales.

### Virus del papiloma humano (VPH)

Mientras que el EBV se ha asociado de manera más definida con esta enfermedad, el VPH tiene una presencia menos marcada. Aún falta una comprensión clara del papel del VPH en regiones con baja incidencia de la enfermedad.

En un estudio ( $n = 1328$ ) de Hong Kong y del sudeste de China, encontraron que el 7,7 % se asoció a VPH, mientras que el 91,5 % tenía ARN del EBV. La coinfección fue inferior al 1 %. El pronóstico con VPH

fue mejor que en los casos con EBV, según la etapa de la enfermedad (12).

### Estilo de vida

La dieta en áreas endémicas contribuye a la alta incidencia. Esto incluye la exposición en la infancia al pescado salado, los alimentos en conserva o fermentados con altos niveles de nitrosaminas y el uso de hierbas medicinales chinas que pueden reactivar el EBV; en algunas zonas, como Túnez, Argelia y Marruecos, la ingesta de mantequilla rancia y de grasa de oveja (13).

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes pueden experimentar una variedad de signos y síntomas, dependiendo de la progresión del tumor (Tabla I). En la fase temprana pueden permanecer asintomáticos durante un largo tiempo. Sin embargo, a medida que el tumor progresa y se extiende a nivel intracraneal, aparecen los síntomas o aumentan de intensidad (14). Los síntomas más frecuentes incluyen cefalea, obstrucción nasal con epistaxis, diplopía o hipoestesia facial (por afectación de los nervios craneales) y masa cervical debido a metástasis ganglionar (15).

La diseminación linfática sigue un patrón ordenado desde la parte superior del cuello hacia la inferior. El drenaje primario se dirige hacia los ganglios linfáticos retrofaríngeos y los ganglios del nivel II. Otra vía de drenaje es hacia los ganglios profundos del triángulo posterior del nivel V. Las áreas ganglionares se describen en la tabla II.

**Tabla I.** Manifestaciones clínicas. Resumen de los síntomas y signos por área anatómica

Área	Descripción
Nasal	Puede producir obstrucción nasal unilateral, epistaxis, disfonía, hiposmia e incluso cacosmia. Aproximadamente el 80 % de los pacientes experimenta síntomas nasales (16).
Oído	Los síntomas son producidos por la obstrucción de la trompa de Eustaquio y pueden debutar con otitis media recurrente con disfunción ototubárica, hipoacusia o cofosis, sensación de plenitud en el oído, otorrea, otorragia, efusión del oído medio y <i>tinnitus</i> .
Base del cráneo	Por infiltración perineural intracraneal a través de las ramas maxilar (V2) y mandibular (V3) del trigémino (17). Afectación de los PC III-VI por extensión a través del agujero rasgado anterior o agujero oval. En ocasiones, la rama V3 o mandibular del trigémino puede verse comprometida si existe invasión directa sobre el ganglio de Gasser.
Cuello	Aparición de masas cervicales en el nivel II o en la región submandibular.

*PC: pares craneales (18).*

**Tabla II.** Límites anatómicos de los niveles ganglionares del cuello implicados en el CNF

Niveles	Subgrupos	Descripción
I	<i>Ia submentonianos:</i> Entre los márgenes mediales del vientre anterior del m. digástrico y anterior al cuerpo del hioides	Por debajo del m. milohioideo hasta el borde caudal del hioides
	<i>Ib submandibulares:</i> Entre la mandíbula y el vientre anterior del m. digástrico y anterior al borde posterior de la gl. submandibular	
II	<i>Grupo yugular alto</i> <i>Ila:</i> anteriores, mediales y laterales a la VYI <i>Ilb:</i> posteriores a la VYI	Desde la base del cráneo / C1 hasta el borde caudal del hioides, anteriores y mediales al ECM y laterales a la a. carótida interna.
III	<i>Grupo yugular medio:</i> Adyacentes a la VYI	Desde el borde inferior del hioides hasta el borde inferior del cartílago cricoides. Anteriores al ECM
IV	<i>Iva yugulares inferiores</i> Hasta 2 cm craneal al esternón	Desde el borde inferior del cricoides, entre el borde posterior y medial del ECM, adyacentes a la VYI y a la a. carótida interna
	<i>Iva supraclavicular medial</i> Desde el nivel IVA hasta el borde craneal del esternón y clavícula	
V	<i>Grupo posterior</i>	Entre el borde posterior del ECM y el borde anterior del trapecio; medial al músculo platisma y la piel; lateral al elevador de la escápula (cranealmente), escaleno posterior y borde lateral ECM en su parte más caudal
	<i>Va-b grupos del triángulo posterior</i> Desde la base del cráneo hasta el borde inferior del cricoides	
	<i>Vc grupo supraclavicular lateral</i> Desde el borde inferior del cricoides hasta la clavícula	
VI	Grupo yugular anterior, prelaríngeo y pretraqueal	Entre los bordes anteriores de los ECM, limitado por el hioides, el manubrio esternal, el platisma y los músculos infrahioides
VII	<i>VIIa retrofaríngeos</i> Desde la primera vértebra cervical hasta el hioides	Limitados por músculos constrictores faríngeos, <i>longus capitis</i> y la carótida interna
	<i>VIIb retroestiloideos</i> Continuación craneal del nivel II. Desde la base del cráneo alrededor de los vasos yugulocarotídeos hasta el borde caudal de C1	Entre la arteria carótida interna medialmente y lateralmente con el proceso estiloideo y el lóbulo profundo de la parótida Por detrás del espacio parafaríngeo

VYI: vena yugular interna; gl.: glándula; a.: arteria; m.: músculo; ECM: esternocleidomastoideo (19).

## DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

El estudio se resume en la tabla III.

El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia guiada por endoscopia del tumor primario. Debe evitarse la biopsia incisional del cuello o la disección ganglionar (20). La aspiración con aguja fina (PAAF) de una adenopatía cervical puede confirmar la afectación ganglionar. La estadificación local se realizará con MRI (*Magnetic Resonance Imaging*), y si hay sospecha de afectación a distancia, se recomienda realizar PET CT FDG (*Positron Emission Tomography - Computed Tomography 18 Fluorodeoxyglucose*). Con base en estas pruebas, se clasifi-

cará según la 8.<sup>ª</sup> edición del TNM de la UICC y el AJCC (Tabla IV) (3).

En el seguimiento es importante verificar la respuesta al tratamiento en la nasofaringe y el cuello con MRI y PET-CT, que se realizará aproximadamente 3 meses tras finalizar el tratamiento para diferenciar entre tumor residual, respuesta y cambios postratamiento (21,22).

### Papel del recuento de copias de ADN del EBV

El estudio diagnóstico puede incluir pruebas de detección de la carga de ADN del EBV en el tumor y en la sangre.

**Tabla III.** Pruebas diagnósticas

Categoría de evaluación	Pruebas / Procedimientos específicos
Historia clínica	Historia clínica detallada Examen físico y exploración de cabeza y cuello, incluyendo la exploración de los pares craneales
Endoscopia	Nasofaringoscopia con fibra óptica, biopsia nasofaríngea
Estudios rutinarios de laboratorio	Análítica sanguínea con bioquímica, perfil hepático y renal, hemograma y fosfatasa alcalina
Detección del EBV	En muestras patológicas: la hibridación in situ (ISH) para RNA codificado por EBV (EBER) es el método más simple y fiable Tinción inmunohistoquímica para la LMP-
Imágenes de cabeza y cuello	MRI con gadolinio (preferida), CT CIV, ± PET*
MRI	Primera elección para el diagnóstico y la estadificación Identifica mejor el tumor en las etapas tempranas y discrimina mejor la infiltración de tejidos blandos, la invasión de la base del cráneo, la infiltración de los PC y la afectación linfática en los niveles retrofaríngeos (23)
CT	Detecta mejor los ganglios linfáticos subcentimétricos sospechosos y presenta mejor visualización de la destrucción ósea (24)
Estudio de extensión	PET para estadios III/IV
PET CT	Cuando se sospeche afectación ganglionar extensa o bien metástasis a distancia
Otras evaluaciones	Evaluaciones dentales, de audición, patología del habla y nutrición

\*Cuando se observa tumor en MRI o en PET, pero no en la exploración endoscópica, se recomienda realizar biopsias de la mucosa en las zonas donde sea positiva en las pruebas de imagen. MRI: resonancia magnética; PET: Positron Emission Tomography; CT: Computed Tomography; CIV: contraste intravenoso, PC: pares craneales. LMP: proteína de la membrana latente (23,24).

**Tabla IV.** Estadificación según el TNM AJCC UICC, 8.ª edición

Tumor primario (T)	
TX	No puede evaluarse el tumor primario
T0	No se identifica tumor, pero hay compromiso de ganglio(s) cervical(es) EBV-positivo(s)
Tis	Tumor <i>in situ</i>
T1	Tumor confinado al <i>cavum</i> o extensión a la cavidad orofaríngea o a la nasal sin compromiso parafaríngeo
T2	Tumor con extensión al espacio parafaríngeo o compromiso de tejido blando adyacente (pterigoideos, músculos prevertebrales)
T3	Tumor con infiltración a la base del cráneo, a las vértebras cervicales, a las estructuras pterigoideas o a los senos paranasales
T4	Tumor con extensión intracraneal, compromiso de nervios craneales, hipofaríngeo, órbita, glándula parótida o infiltración extensa del tejido blando más allá de la superficie lateral del músculo pterigoideo lateral
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	Sin metástasis en los ganglios regionales
N1	Metástasis ganglionar cervical unilateral o metástasis unilateral o bilateral de ganglio(s) retrofaríngeo(s) de 6 cm o menos en su mayor dimensión por encima del borde caudal del cartílago cricoides
N2	Metástasis bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) de 6 cm o menos en su mayor dimensión por encima del borde caudal del cartílago cricoides
N3	Metástasis unilateral o bilateral en ganglio(s) linfático(s) cervical(es) mayor de 6 cm en su mayor dimensión o extensión por debajo del borde caudal del cartílago cricoides

(Continúa en la página siguiente)

Tabla IV (cont.). Estadificación según el TNM AJCC UICC, 8.ª edición

Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadificación	
Estadio	TNM
0	Tis NO M0
I	T1 NO M0
II	T1N1M0; T2N0M0; T2N1M0
III	T1-T3N2M0; T3NO-1M0
IVA	T4NO-3M0; cualquier T N3 M0
IVB	Cualquier T o N con M1

*Estadio I: etapa temprana; estadio II: etapa intermedia; estadio III-IVA: localmente avanzado; estadio IVB: metástasis a distancia (25).*

Debido a la variabilidad entre laboratorios su medición no está estandarizada, aunque hay cierta evidencia sobre su valor pronóstico y podría mejorar el sistema de estadificación TNM. Sin embargo, en estos momentos el recuento de copias de ADN del EBV no tiene impacto en la estrategia de tratamiento (26). Tras completar la RT, el ADN del EBV en plasma podría anticipar recurrencias y mejorar el seguimiento (27).

## TRATAMIENTO

El tratamiento del CNF requiere un enfoque personalizado y multidisciplinar tanto desde el punto de vista de la selección del esquema más apropiado como desde el manejo de los efectos secundarios agudos y crónicos de las distintas terapias.

El principal objetivo es el control locorregional, ya que la recidiva es factor pronóstico del desarrollo de metástasis a distancia (22). La cirugía se reserva como tratamiento de rescate en casos de recidiva o en los casos de persistencia de enfermedad tras el tratamiento primario. En la figura 2 se plantea un algoritmo de manejo por estadios (Fig. 3).

### Radioterapia (RT)

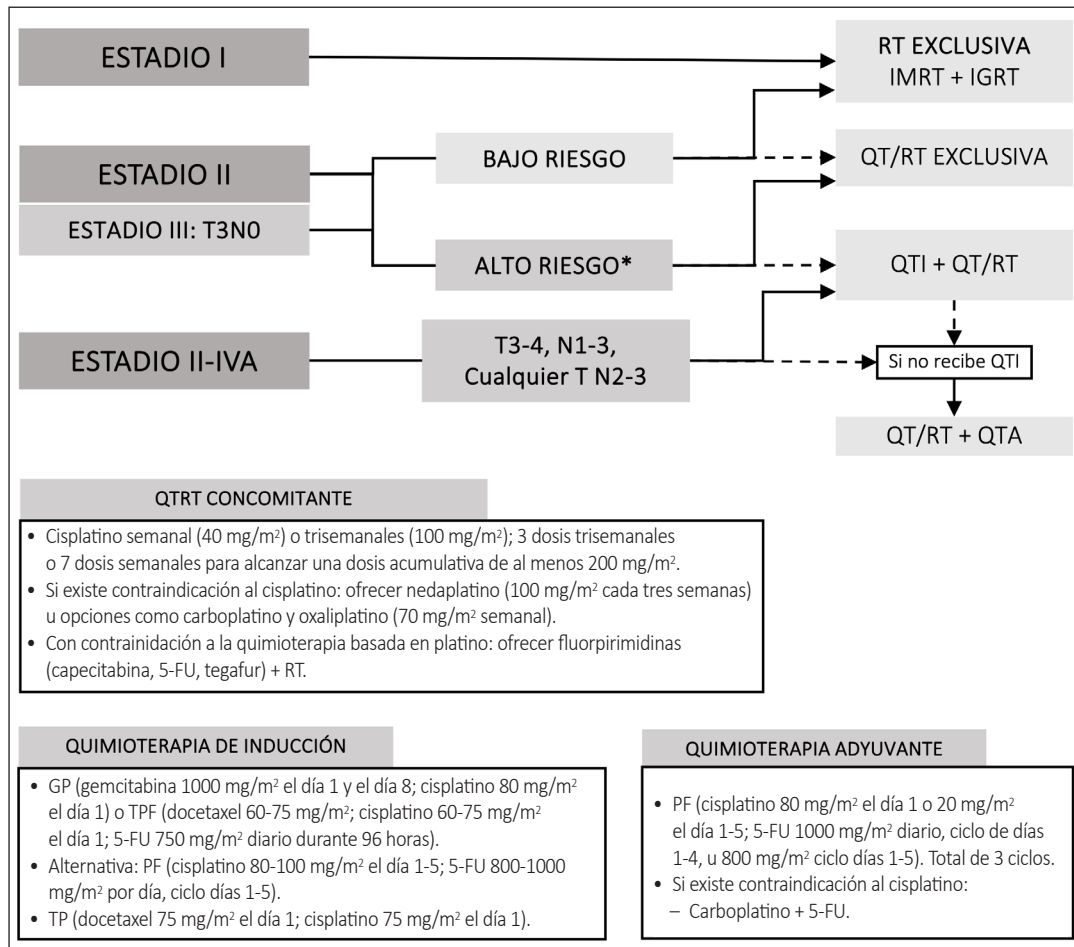
La RT es un pilar fundamental en su manejo debido a la radiosensibilidad de este tumor y porque su ubicación anatómica limita un enfoque quirúrgico. El tipo III de la OMS indiferenciado parece ser más radiosensible y está asociado con tasas de supervivencia global (SG) más altas en comparación con los subtipos de tipo I o los epidermoides queratinizantes (28). La historia natural

del CNF se caracteriza por su tendencia a infiltrar rápidamente las estructuras críticas adyacentes, por lo que es imprescindible una cuidadosa delimitación de volúmenes y el uso de técnicas de RT altamente conformadas (29).

### Técnica de radioterapia

La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con o sin *boost* simultáneo integrado es el tratamiento de indicación actual, ya que facilita la administración de dosis de manera precisa y altamente conformada a los volúmenes diana, minimizando al mismo tiempo la dosis recibida por los órganos sanos (30). De hecho, en estudios aleatorizados ha demostrado reducción de xerostomía y de neuropatía del lóbulo temporal e incremento de SG en comparación con la RT convencional (31). La técnica de arcoterapia volumétrica de intensidad modulada (VMAT), como variante de la IMRT, permite una modulación precisa de la intensidad del haz, pero de manera continua a lo largo del arco de movimiento, lo que puede ofrecer una mayor conformidad y homogeneidad en la distribución de la dosis con tasas de control y SG comparables a la IMRT (32).

En los últimos años la protonterapia ha ido ganando peso en el tratamiento de los pacientes debido a sus beneficios físicos y biológicos. Aunque la protonterapia de intensidad modulada (IMPT) no ha demostrado un beneficio en el control local o en SG comparada con la IMRT, sí reduce la toxicidad aguda durante la RT, con menor pérdida de peso, menor uso de gastrostomía y menor deterioro de la calidad de vida (33); la evidencia en cuanto a toxicidad crónica es contradictoria. Según las recomendaciones del grupo de la American Society for Therapeutic Radiation Oncology (ASTRO) del 2022 y de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR) po-



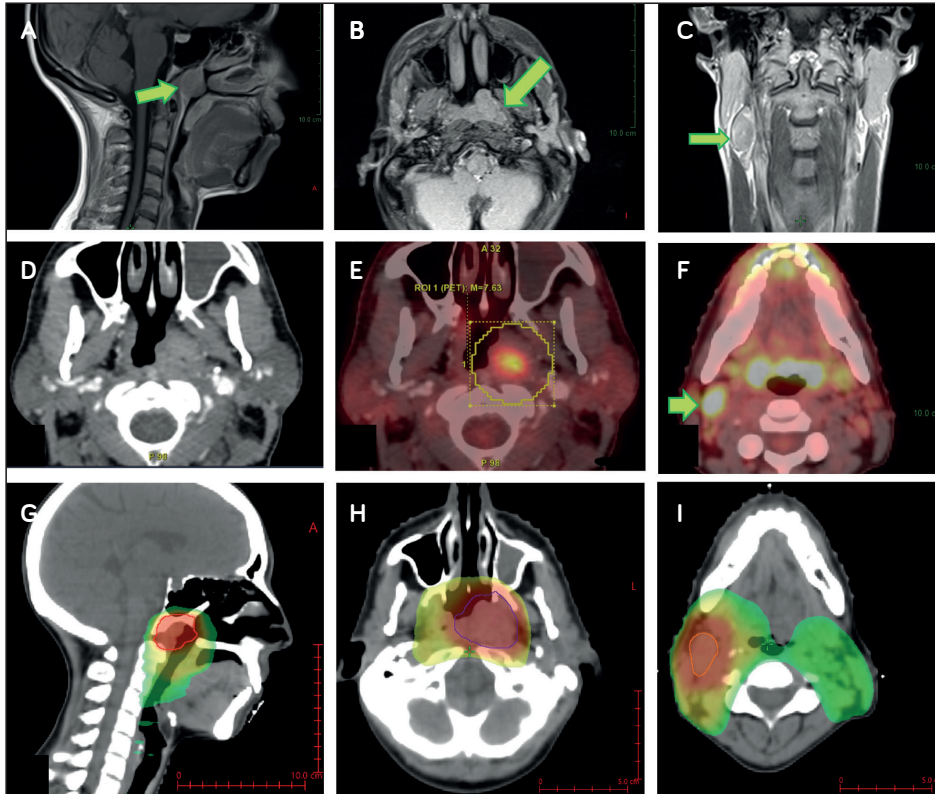
**Fig. 2.** Algoritmo de tratamiento del CNF de estadio I-IVA (TNM, 8.ª edición) y esquemas de quimioterapia. Las líneas discontinuas indican una segunda opción de tratamiento. En caso de tumor primario desconocido (Tx) que debute con afectación ganglionar y sea EBV positivo, deberá recibir el mismo tratamiento de los estadios localmente avanzados. \*Alto riesgo debe tener una o más de las siguientes características: a) volumen tumoral grande o bulky; b) adenopatías cervicales  $\geq 3$  cm; c) adenopatías en los niveles IV o VB; e) extensión extranodal, y f) ADN de EBV  $\geq 4000$  copias / mL antes del tratamiento. RT: radioterapia; IMRT: radioterapia de intensidad modulada; IGRT: radioterapia guiada por imagen; QT: quimioterapia; QTRT: quimiorradioterapia concomitante; QTI: quimioterapia de inducción; QTA: quimioterapia adyuvante (26,27).

día plantearse el tratamiento con protonterapia en CNF avanzados con invasión de la base del cráneo o irreseca- bles y en reirradiaciones (34,35). El tratamiento con IMPT de tumores no T4 hoy por hoy no es estándar y está en fase de evaluación.

**Volúmenes diana**

Para la delimitación de volúmenes de tratamiento (Tabla V) se tendrán en cuenta tanto el tumor macroscópico visible (basándose en la exploración física y en pruebas de imagen [MRI o PET-CT] [Fig. 2]) como sus vías de diseminación. Para determinar el volumen diana clínico (CTV) se asociará un margen de 5 mm, ya que márgenes

más amplios no han demostrado mejorar el control local (36). En los últimos años se han llevado a cabo ensayos para evaluar la factibilidad de reducir con seguridad los volúmenes de radiación. La actualización reciente de un ensayo multicéntrico aleatorizado de fase III de no inferioridad llevado a cabo en China ( $n = 446$ ) concluyó que no existen diferencias significativas en la SG ni en supervivencia libre de recaída local (SLRL) a 5 años comparando una cohorte de pacientes a los que se les realizó RT de la parte superior del cuello (niveles II-III) frente a RT estándar de todo el cuello (niveles II-IVA) en pacientes NO-1. La toxicidad tardía fue menor en el grupo de RT del cuello superior (37). Existe también una cierta evidencia que apoyaría la posibilidad de omitir el nivel Ib en pacientes seleccionados (38). Todo esto, en fase de validación.



**Fig. 3.** Carcinoma de nasofaringe indiferenciado (OMS III) localmente avanzado. A. Corte sagital en MRI T1W. Se señala el tumor obliterando la fosa de Rosenmüller. B. Corte axial de MRI. Masa multilobulada en la mucosa nasofaríngea izquierda. C. Corte coronal de MRI. Se señala una adenopatía derecha en el nivel II. D y E. Cortes axiales de CT y PET-CT, respectivamente, que demuestran la actividad metabólica del tumor primario en la imagen F. F. PET CT. Se señala la adenopatía hipermetabólica del nivel II. G, H e I. Volúmenes de radioterapia sobre CT de simulación para IMRT y verificación dosimétrica.

**Tabla V.** Volúmenes de radiación

Volumen clínico	Descripción	Comentarios
CTV1 Tumor primario	Tumor primario y los ganglios afectados Añadir un margen de 5 mm al GTV para cubrir las áreas de diseminación microscópica	El margen de 5 mm puede reducirse cerca de estructuras críticas, como el tronco encefálico, aunque aparentemente este margen no influye en el control local del tumor
CTV2 Alto riesgo	CTV1 + 5 mm, evitando hueso, a menos que esté infiltrado Incluye: <ul style="list-style-type: none"> <li>– La totalidad de la nasofaringe</li> <li>– La base del cráneo con forámenes ovales, redondos y rasgados bilaterales</li> <li>– 5-10 mm inferiores del seno esfenoidal</li> <li>– 5 mm posteriores de la cavidad nasal y del seno maxilar</li> <li>– Tercio anterior del clivus</li> <li>– Los ganglios retrofaríngeos (VIIa) y retroestiloideos (VIIb)</li> </ul>	Se incluirán el clivus, los senos esfenoidales y el maxilar completos en caso de infiltración tumoral Seno cavernoso: estadio T3-T4 o cuando hay enfermedad voluminosa en el techo de la nasofaringe
CTV3 Bajo riesgo	Áreas ganglionares profilácticas <ul style="list-style-type: none"> <li>– N0: niveles bilaterales II-III, Va, VIIb, VIIa y el espacio parafaríngeo</li> <li>– N+: incluye el volumen N0 más los niveles ipsilaterales IV y Vb</li> <li>– Si es N1-2: se incluirán en nivel contralateral: II-V, VIIa y VIIb*</li> <li>– Si es N3 se incluirán en nivel contralateral: Ib-IVb, V, VIIa y VIIb*†</li> </ul>	Incluir nivel Ib si hay invasión de la glándula submandibular, adenopatías > 2 cm en el nivel II o con ENE + o infiltración de la cavidad oral o de la mitad anterior de la cavidad nasal

*El volumen preinducción debe fusionarse con la simulación posinducción para mostrar el estado inicial de la enfermedad. El volumen tumoral debe delimitarse siguiendo el contorno del tumor preinducción, especialmente dentro de la anatomía ósea. \*Los niveles IV y Vb podrían omitirse si no hay compromiso ganglionar ipsilateral. †Nivel IVb si está afectado el nivel III.Iva. CTV: Clinical Target Volume; ENE: extensión extranodal (39).*

## Dosis y esquemas de radioterapia

Las recomendaciones actuales siguen apoyando el tratamiento del tumor primario (CTV1) y las adenopatías macroscópicas con dosis biológicas equivalentes a 70 Gy en 33-35 fracciones en 7 semanas. La enfermedad subclínica de alto riesgo (CTV2) recibiría 59,4-66 Gy, mientras que una dosis más baja de 50 Gy se administraría al cuello profiláctico (21,22,40).

## Fraccionamientos alterados

Administrar 5 sesiones por semana sigue siendo el estándar en concomitancia con quimioterapia (QT), aunque se han explorado otras opciones. La RT acelerada (6 sesiones/semana) con QT adyuvante demostró mejorar la SG y la SLRL a 5 años en 189 pacientes con CNF T3-4 N0-1 en el ensayo aleatorizado NPC-9902 comparado con el grupo sin QT o con los pacientes tratados 5 fracciones/semana con o sin QT (88 frente a 56, 65 y 6 %, respectivamente) (41). Por el contrario, en el estudio aleatorizado NPC-0501 el fraccionamiento acelerado no ofreció ningún beneficio de SG y se asoció con una mayor toxicidad, específicamente mucositis aguda y deshidratación (42). El hiperfraccionamiento (2 fracciones al día) hoy por hoy no se recomienda, dado que su beneficio no está claro en los ensayos clínicos (43).

## QUIMIOTERAPIA (QT):

El CNF es altamente sensible a la RT y a la QT y la combinación de ambos es la base del tratamiento estándar de los pacientes con enfermedad avanzada no metastásica. La base del tratamiento quimioterápico es el platino en sus distintas combinaciones con fármacos activos (taxanos, 5-FU y gemcitabina). Las posibles combinaciones incluyen el uso de QT de inducción seguida de quimiorradioterapia (QT/RT) concomitantes o de QT/RT seguida o no de QT adyuvante (QTA) (26,44).

### Quimioterapia de inducción (QTI)

El tratamiento de inducción ofrece la posibilidad de administrar una QT de alta intensidad en pacientes localmente avanzados previa a la QT/RT concomitante. Zhang y cols. publicaron un ensayo clínico de fase III ( $n = 480$ ) en el que compararon QTI con cisplatino y gemcitabina seguida de QT/RT frente a QT/RT exclusiva en pacientes con estadio III/IVB (7.<sup>a</sup> edición de AJCC) que demostró beneficio a favor de la inducción en la SLRL, la SG y la supervivencia libre de progresión a distancia, con una toxicidad crónica similar

a costa de empeorar la aguda, datos confirmados en el seguimiento a 5 años (45). En esta línea, el metaanálisis del MAC-NPC confirmó que los resultados de la QT/RT concomitante son superiores a los esquemas de monoterapia y que los esquemas con QTI añadida a la QT/RT son superiores a la QTA o QT/RT exclusiva (46). Observaron que la QTI con o sin taxanos seguida de QT/RT era superior en términos de SG, SLPL y de mortalidad cáncer específica.

Evaluar el perfil de riesgo de cada paciente es un aspecto relevante. Los estadios avanzados a nivel ganglionar y del tumor primario, junto con elevados niveles de ADN del EBV, se han sugerido como criterios de alto riesgo para seleccionar pacientes a QTI con el objetivo de optimizar la eficacia del tratamiento. Además, la remisión completa tras la QTI es factor pronóstico de SG y ha abierto la puerta a estudiar la factibilidad de intensificar el tratamiento QT/RT posterior. En 2022 se presentaron los resultados preliminares de un estudio de fase II (NCT03668730) de reducción de dosis de RT a 60 Gy tras 2 ciclos de QTI en enfermedad en estadio III de bajo riesgo en el que se demostró que era segura y eficaz, por lo que se garantizó la continuidad del ensayo y la apertura al diseño de nuevos trabajos en esta línea (47).

### Quimiorradioterapia concomitante (QT/RT)

La QT/RT es la base del tratamiento del CNF desde la publicación de los primeros ensayos que constataron la superioridad de la concomitancia frente a la RT exclusiva, resultados que han ido replicándose a lo largo de los años (48). Con respecto a la periodicidad de la administración de la QT y su encaje con el tratamiento de RT, parece que en la práctica clínica habitual la balanza está decantándose por el esquema de cisplatino trisemanal comparado con el semanal. Con SG similares, el régimen semanal se ha mostrado como más tóxico desde el punto de vista hematológico (49).

Una dosis acumulada de cisplatino con 200 mg/m<sup>2</sup> debería ser suficiente para lograr eficacia. Si se administra QTI, datos retrospectivos muestran que la dosis acumulativa de cisplatino necesaria en la fase de QT/RT sería de 160 mg/m<sup>2</sup> (43).

Cuando el cisplatino está contraindicado, otros agentes concomitantes alternativos podrían incluir carboplatino, oxaliplatino o nedaplatino (43).

### Quimioterapia adyuvante (QTA)

Aunque la QTI en los CNF localmente avanzados se ha convertido en el estándar, todavía puede existir lugar para la QTA, incluso tras QTI seguida de QT/RT. En esta línea,

un año de capecitabina adyuvante metronómica en estadios III-IVa (excluyendo T3-4, N0 y T3, N1) demostró un incremento en la SG y la SLP (supervivencia libre de progresión) en pacientes tratados con QT1 y QT/RT comparados con observación (85,3 % frente a 75,5 %, respectivamente; HR: 0,50; IC 95 %, 0,32-0,79;  $p = 0,002$ ) (50). Por otro lado, el ensayo NRG-HN001 (NCT02135042), que está actualmente en desarrollo, pretende aportar información del papel de la QTA tras la QT/RT en estadios localmente avanzados. Este estudio de fase II/III tiene como objetivo dilucidar si la QTA debe eliminarse o intensificarse según los niveles de ADN del EBV en plasma tras la QT/RT.

## SITUACIONES ESPECIALES

### Recurrencia locorregional

Dada la sensibilidad del CNF a la RT y QT las recidivas son poco frecuentes, por lo que no existe un alto nivel de evidencia para ninguna de las opciones terapéuticas a plantear. Por ello es imprescindible el manejo multidisciplinar y la toma de decisiones compartida con el paciente. Una vez se ha confirmado la recurrencia local o ganglionar se deben valorar las opciones de rescate en función del tratamiento primario.

Si la enfermedad es resecable, la cirugía es la opción de tratamiento preferida cuando se trata de una recidiva pequeña en el cavum (T1-2) o aislada en el cuello. La nasofaringectomía endoscópica ha demostrado una mejor SG en comparación con la reirradiación, ya sea con o sin QT (51). En recidivas locorregionales irreseables o si el paciente rechaza la cirugía, estaría indicada la reirradiación con la técnica que garantice mayor conformación y un mejor cumplimiento de las dosis de tolerancia de los órganos sanos, bien sea IMRT, protonterapia/partículas pesadas o SBRT. Con respecto la dosis y fraccionamiento el hiperfraccionamiento radical ha demostrado una menor toxicidad tardía y una mejor SG a 5 años (74,6 % frente al 55 %) en comparación con el normofraccionamiento (52) con o sin QT asociada (53).

### Estadio IVb (M1)

#### Enfermedad oligometastásica

Existe cada vez más evidencia que apoya el manejo radical de los pacientes que debutan al diagnóstico o que en el seguimiento progresan en forma de oligometastasis con la terapia dirigida a la metástasis (TDM). Esta ha demostrado proporcionar un beneficio estadísticamente significativo tanto en SG como en SLP incluyendo

a los pacientes de reciente diagnóstico en los que, además de la TDM se trata el tumor primario de forma estándar (54). Entre las distintas técnicas, la SBRT se podría considerar como una opción interesante, con un excelente perfil de toxicidad y de eficacia oncológica incluso tras completar una primera línea de QT o tratamiento antiPDL1 (55-57).

#### Enfermedad en progresión sistémica

En pacientes con progresión sistémica no oligometastásica o con recaídas locorregionales no resecables ni reirradiables, se recomienda iniciar tratamiento sistémico. Existen múltiples esquemas de tratamiento activos y debe ponderarse su potencial eficacia con el estado general y posible tolerancia del paciente.

La adición de toripalimab (anticuerpo monoclonal IgG4K anti PD-1) a gemcitabina y cisplatino ha demostrado beneficios en la SLP (mediana de 21 meses versus 8 meses) y en la SG (no alcanzada versus a 34 meses, HR 0.63) con un aceptable perfil de toxicidad (58), lo que motivó su aprobación por la FDA en 2024 y su inclusión en guías clínicas (22).

Los anticuerpos anti-PD-1 como camrelizumab, y tislelizumab, administrados en combinación con gemcitabina fueron evaluados en 2 ensayos aleatorizados fase III en China (59). Los análisis interinos de estos ensayos mostraron una mayor SLP en comparación con los brazos que contenían gemcitabina y placebo. Aunque estos anticuerpos monoclonales no se encuentran disponible en Estados Unidos, se admite en guías la combinación de gemcitabina/cisplatino con el anti-PD-1 disponible (por ejemplo, pembrolizumab, nivolumab) (22).

## SEGUIMIENTO

Es fundamental verificar la respuesta al tratamiento en la nasofaringe y el cuello mediante estudios endoscópicos e imágenes diagnósticas. Se realizará con MRI y PET-CT, aproximadamente 3 meses tras finalizar el tratamiento para diferenciar entre tumor residual, respuesta al tratamiento y cambios postratamiento.

Las revisiones se realizan cada 3 meses durante los primeros 2 años, luego cada 4-6 meses durante los siguientes 3 años y luego anualmente. Este seguimiento debe incluir exploración de la nasofaringe y el cuello, evaluaciones de la función de los PC y síntomas generales.

El ADN del EBV en plasma pos-RT podría anticipar recurrencias y mejorar seguimiento (21,22).



## CONCLUSIONES

Como patología oncológica poco frecuente, el manejo global del CNF requiere un enfoque multidisciplinar. En la actualidad, la RT sigue siendo crucial en el tratamiento radical de la enfermedad locorregional, en las recurrencias y en la enfermedad oligometastásica. La QTI seguida de QT/RT es el régimen recomendado en los estadios localmente avanzados por su impacto positivo en la supervivencia. Recientemente, la inmunoterapia ha ganado relevancia en estadios metastásicos, tanto en primera línea como en tratamientos sucesivos, y podría ser considerada en el futuro para estadios localizados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Small W, Tarbell NJ, Yao M (editors). *Clinical radiation oncology: indications, techniques, and results*. Hoboken, Nueva Jersey (USA): Wiley Blackwell; 2017. p. 858. DOI: 10.1002/9781119341154
- Tepper JE, Gunderson LL. *Clinical Radiation Oncology*. Amsterdam: Elsevier; 2015. p. 1-1648.
- Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017;18(7). DOI: 10.1007/s11864-017-0484-y
- Barnes L, Eveson J, Reichart P, et al. *Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours. WHO Classification of Tumours. Tumours of the oral cavity and oropharynx*. WHO; 2005. p. 168-75.
- Müller E, Beleites E. The basaloid squamous cell carcinoma of the nasopharynx. *Rhinology* 2000;38(4):208-11.
- World Health Organization. *Cancer site ranking*. WHO; 2022. p. 1-2.
- Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2019;394(10192):64-80. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30956-0
- Hsu C, Shen YC, Cheng CC, et al. Difference in the incidence trend of nasopharyngeal and oropharyngeal carcinomas in Taiwan: implication from age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):856-61. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0821
- Polesel J, Franceschi S, Talamini R, et al. Tobacco smoking, alcohol drinking, and the risk of different histological types of nasopharyngeal cancer in a low-risk population. *Oral Oncol* 2011;47(6):541-5. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.03.017
- Raghupathy R, Hui EP, Chan ATC. Epstein-Barr virus as a paradigm in nasopharyngeal cancer: from lab to clinic. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014;(34):149-53. DOI: 10.14694/EDBOOK\_AM.2014.34.149
- Gambichler T, Rüdell I, Hessam S, et al. Reply to, et al. Altered epigenetic pathways and cell cycle dysregulation in healthy appearing skin of patients with koebnerized squamous cell carcinomas following skin surgery. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(1):e3-4. DOI: 10.1111/JDV.15084
- Huang WB, Chan JYW, Liu DL. Human papillomavirus and World Health Organization type III nasopharyngeal carcinoma: Multi-center study from an endemic area in Southern China. *Cancer* 2018;124(3):530-6. DOI: 10.1002/CNCR.31031
- Chua MLK, Wee JTS, Hui EP, et al. Nasopharyngeal carcinoma. *Lancet* 2016;387(10022):1012-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00055-0
- Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(2). DOI: 10.3892/ETM.2021.11059
- Hui EP, Chan ATC. *Epidemiology, etiology, and diagnosis of nasopharyngeal carcinoma*. UpToDate [accessed: 16 Apr 2024]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-etiology-and-diagnosis-of-nasopharyngeal-carcinoma?search=nasopharyngeal carcinoma&source=search\\_result&selectedTitle=1~86&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H5](https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-etiology-and-diagnosis-of-nasopharyngeal-carcinoma?search=nasopharyngeal%20carcinoma&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#H5)
- Almomani MH, Zulfiqar H, Nagalli S. *Nasopharyngeal Carcinoma (NPC, Lymphoepithelioma)*. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing; 2023 Aug 7.
- Su C-Y, Lui C-C. Perineural Invasion of the Trigeminal Nerve in Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: Imaging and Clinical Correlations. *Cancer* 1996;78(10):2063-9. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19961115)78:10
- Jicman Stan D, Niculet E, Lungu M, et al. Nasopharyngeal carcinoma: A new synthesis of literature data (Review). *Exp Ther Med* 2022;23(2) [accessed: 16 Apr 2024]. DOI: 10.3892/etm.2021.11059
- Grégoire V, Ang K, Budach W, et al. Delineation of the neck node levels for head and neck tumors: A 2013 update. *DAHANCA, EORTC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, RTOG, TROG consensus guidelines*. *Radiother Oncol* 2014;110(1):172-81. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.10.010
- Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(4):452-65. DOI: 10.1016/J.ANNONC.2020.12.007
- Tang LL, Chen YP, Chen C Ben, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2021;41(11):1195-227. DOI: 10.1002/cac2.12218
- Haddad RI, Hicks WL, Hitchcock YJ, et al. *NCCN Guidelines Version 4.2024. Head and Neck Cancers Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures; 2024* [accessed: 4 May 2024].
- Sun XS, Liu SL, Luo MJ, et al. The Association Between the Development of Radiation Therapy, Image Technology, and Chemotherapy, and the Survival of Patients with Nasopharyngeal Carcinoma: A Cohort Study From 1990 to 2012. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105(3):581-90 [accessed: 18 Apr 2024]. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2019.06.2549
- Chen WS, Li JJ, Hong L, et al. Comparison of MRI, CT and 18F-FDG PET/CT in the diagnosis of local and metastatic of nasopharyngeal carcinomas: an updated meta-analysis of clinical studies. *Am J Transl Res* 2016;8(11):4532 [accessed 18 Apr 2024].
- Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. *The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging*. *CA Cancer J Clin* 2017;67(2):93-9. DOI: 10.3322/caac.21388
- Petit C, Lee A, Ma J, et al. Role of chemotherapy in patients with nasopharynx carcinoma treated with radiotherapy (MAC-NPC): an updated individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2023;24(6):611-23. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00163-8
- Hui EP, Ma BBY, Lam WKJ, et al. Dynamic Changes of Post-Radiotherapy Plasma Epstein-Barr Virus DNA in a Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy Versus Observation in Nasopharyngeal Cancer. *Clinical Cancer Research* 2021;27(10):2827-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3519
- Thompson L. World Health Organization classification of tumours: pathology and genetics of head and neck tumours. *Ear Nose Throat J* 2006;85(2):74. DOI: 10.1177/014556130608500201
- Sham JST, Wei WI, Nicholls J, et al. Extent of nasopharyngeal carcinoma involvement inside the nasopharynx. Lack of prognostic value on local control. *Cancer* 1992;69(4):854-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19920215)69:4<854::AID-CNCR2820690403>3.0.CO;2-Q
- Yip PL, You R, Chen M-Y, et al. Embracing Personalized Strategies in Radiotherapy for Nasopharyngeal Carcinoma: Beyond the Conventional Bounds of Fields and Borders. *Cancers (Basel)* 2024;16(2):383. DOI: 10.3390/cancers16020383
- Du T, Xiao J, Qiu Z, Wu K. The effectiveness of intensity-modulated radiation therapy versus 2D-RT for the treatment of nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019;14(7):e0219611. DOI: 10.1371/journal.pone.0219611
- Peng G, Wang T, Yang K, et al. A prospective, randomized study comparing outcomes and toxicities of intensity-modulated radi-

- otherapy 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
33. Liao K-C, Huang Y-J, Tsai W-L, et al. Longitudinal Assessment of Quality of Life in Nasopharyngeal Cancer Patients Treated with Intensity-Modulated Proton Therapy and Volumetric Modulated Arc Therapy at Different Time Points. *Cancers (Basel)* 2024;16(6):1217. DOI: 10.3390/cancers16061217
  34. American Society of Radiation Oncology (ASTRO). Model Policies PROTON BEAM THERAPY (PBT); 2022 [accessed: 14 May 2024].
  35. García S, Herruzo I, Matute R, et al. Recomendaciones de la SEOR para la protonterapia en España; 2022.
  36. Zukauskaitė R, Kristensen MH, Eriksen JG, et al. Comparison of 3-year local control using DAHANCA radiotherapy guidelines before and after implementation of five millimetres geometrical GTV to high-dose CTV margin. *Radiother Oncol* 2024;196:110284. DOI: 10.1016/j.radonc.2024.110284
  37. Huang C-L, Zhang N, Jiang W, et al. Reduced-Volume Irradiation of Uninvolved Neck in Patients with Nasopharyngeal Cancer: Updated Results from an Open-Label, Noninferiority, Multicenter, Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2024 [accessed: 15 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.23.02086
  38. Meng Z, Li P, Yang D, et al. The feasibility of level Ib-sparing intensity-modulated radiation therapy in patients with nasopharyngeal carcinoma and high-risk factors classified based on the International Guideline. *Radiother Oncol* 2024;110027 [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1016/j.radonc.2023.110027
  39. Jensen K, Friborg J, Hansen CR, et al. The Danish Head and Neck Cancer Group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2020;151:149-51. DOI: 10.1016/j.radonc.2020.07.037
  40. Lee AW, Ng WT, Pan JJ, et al. International guideline for the delineation of the clinical target volumes (CTV) for nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2018;126(1):25-36. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.10.032
  41. Lee AWM, Tung SY, Chan ATC, et al. A randomized trial on addition of concurrent-adjuvant chemotherapy and/or accelerated fractionation for locally-advanced nasopharyngeal carcinoma. *Radiother Oncol* 2011;98(1):15-22. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.09.023
  42. Lee AWM, Ngan RKC, Ng W, et al. NPC-0501 trial on the value of changing chemoradiotherapy sequence, replacing 5-fluorouracil with capecitabine, and altering fractionation for patients with advanced nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2020;126(16):3674-88. DOI: 10.1002/cncr.32972
  43. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK, et al. Chemotherapy in Combination with Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2021;39(7):840-59 [accessed: 5 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.20.03237
  44. Lam WKJ, Chan JYK. Recent advances in the management of nasopharyngeal carcinoma. *F1000Res* 2018;7:F1000 Faculty Rev-1829. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.15066.1
  45. Zhang Y, Chen L, Hu G-Q, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(12):1124-35 [accessed 4 May 2024].
  46. Petit C, Lee A, Ma J, et al. Role of chemotherapy in patients with nasopharynx carcinoma treated with radiotherapy (MAC-NPC): an updated individual patient data network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2023;24(6):611-23. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00163-8
  47. Mai H-Q, Yang J-H, Guo S-S, et al. Reduced-dose radiotherapy for pretreatment EBV DNA selected low-risk stage III nasopharyngeal carcinoma: A single-arm, phase II trial. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):6002. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.6002
  48. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri PGS, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 2023;41(24):3965-72 [accessed 4 May 2024]. DOI: 10.1200/JCO.22.02764
  49. Xia W-X, Lv X, Liang H, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Two Different Schedules for Cisplatin Treatment in Patients with Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. *Clinical Cancer Research* 2021;27(15):4186-94. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4532
  50. Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2021;398(10297):303-13 [accessed: 4 May 2024]. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01240-X
  51. Liu Y-P, Wen Y-H, Tang J, et al. Endoscopic surgery compared with intensity-modulated radiotherapy in resectable locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(3):381-90. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30673-2
  52. You R, Liu YP, Xie YL, et al. Hyperfractionation compared with standard fractionation in intensity-modulated radiotherapy for patients with locally advanced recurrent nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2023;401(10380):917-27 [accessed: 23 Apr 2024]. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00269-6
  53. Ng W-T, Ngan RKC, Kwong DLW, et al. Prospective, Multicenter, Phase 2 Trial of Induction Chemotherapy Followed by Bio-Chemoradiotherapy for Locally Advanced Recurrent Nasopharyngeal Carcinoma. *Int J Radiation Oncol\*Biolog\*Phys* 2018;100(3):630-8. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.11.038
  54. You R, Liu Y-P, Huang P-Y, et al. Efficacy and Safety of Locoregional Radiotherapy with Chemotherapy vs Chemotherapy Alone in De Novo Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol* 2020;6(9):1345. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.1808
  55. Wu RY, GAO L, Huang X, et al. Stereotactic Body Radiation Therapy for the First-Line Comprehensive Treatment of Oligometastatic Nasopharyngeal Carcinoma: A Prospective, Single-Arm, Phase II Trial. *International J Radiation Oncol\*Biolog\*Phys* 2021;111(3):e482-3. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.07.1337
  56. Wu JS, Jen CW, Chen HH, et al. Stereotactic body radiotherapy and checkpoint inhibitor for locally recurrent unresectable nasopharyngeal carcinoma. *BMJ Case Rep* 2021;14(7) [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1136/bcr-2020-240806
  57. Lin J, Guo Q, Guo Z, et al. Stereotactic body radiotherapy extends the clinical benefit of PD-1 inhibitors in refractory recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Radiat Oncol* 2022;17(1) [accessed: 16 May 2024]. DOI: 10.1186/s13014-022-02073-8
  58. Mai H-Q, Chen Q-Y, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma. *JAMA* 2023;330(20):1961. DOI: 10.1001/jama.2023.20181
  59. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162-74. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00302-8