

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

Head and neck squamous cell in patients not eligible for platinum

Zara Vidales Sepúlveda¹, Marc Oliva²

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

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

Resumen

Palabras clave:

Inelegible para cisplatino. Frágil. Tratamiento adaptado.

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

Abstract

Keywords:

Unfit for cisplatin. Frail. Adapted treatment.

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

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00069

Correspondencia:

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

INTRODUCCIÓN AL PACIENTE FRÁGIL Y NO CANDIDATO A CISPLATINO

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

Edad

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

Estado funcional y estado nutricional

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

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

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

Comorbilidades

El perfil de efectos secundarios agudos o crónicos del cisplatino, especialmente cuando se administra a altas dosis, incluye nefro- y ototoxicidad, mielosupresión y eventos cardiovasculares. Por ello, existen comorbilidades clásicas en las que el cisplatino se encuentra contraindicado por el alto riesgo de complicaciones: aclaramiento de creatinina < 50 -60 mL/min, hipoacusia o *tinnitus* \geq grado 2, neuropatía \geq grado 2, cirrosis *child-pugh* B o C, insuficiencia cardíaca con FEVI intermedia o deprimida (FEVI < 50 %) con disnea funcional de clase NYHA III-IV, vasculopatía arterial con repercusión clínica, mielosupresión previa primaria o adquirida (hemoglobina < 9 g/dl, neutrófilos < 1500 /mm³, plaquetas $< 1 \times 10^5$ /mm³), infecciones latentes activas no controladas (hepatitis B o C y VIH con carga viral detectable, tuberculosis, etc.) e hipersensibilidad al cisplatino (1,8,10). Por último, la presencia de toxicidad crónica y la dosis acumulada de cisplatino (en caso de recaída o segundos primarios) puede condicionar una contraindicación relativa o absoluta. Los consensos más frecuentes recomiendan precaución con el uso de cisplatino si el paciente ha recibido previamente dosis superiores a 200 mg/m² o tres ciclos de QT de inducción basada en cisplatino (1,8,10).

Valoración geriátrica integral

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

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

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA O LOCALMENTE AVANZADA

Tratamiento radical basado en radioterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

QT de inducción en paciente no candidato a cisplatino

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

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

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

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

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

Tratamiento radical basado en cirugía: adyuvancia

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

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

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

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

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

Combinaciones en desarrollo y perspectivas futuras

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

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

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

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

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

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

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

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

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

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

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

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

Nuevas estrategias y perspectivas futuras

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

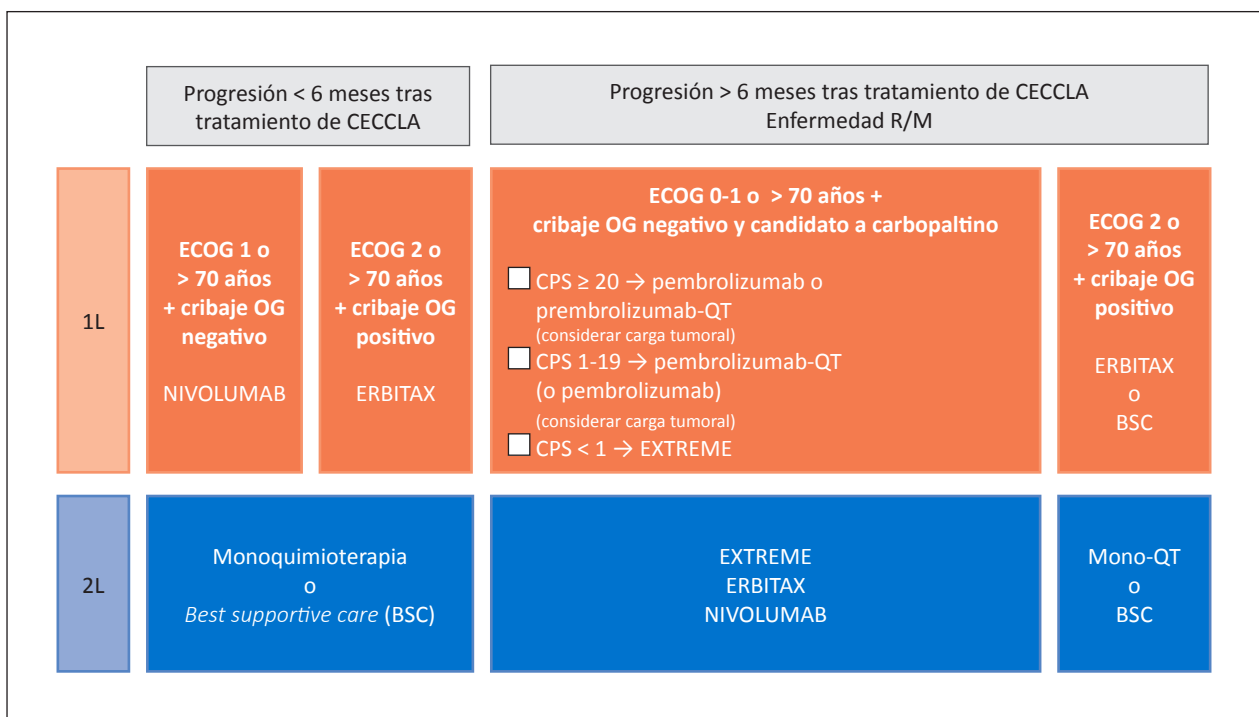


Fig. 1. Guías SEOM 2020. Adaptación a paciente no candidato a cisplatino.

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

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

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Ahn MJ, D'Cruz A, Vermorken JB, Chen JP, Chitapanarux I, Dang HQT, et al. Clinical recommendations for defining platinum unsuitable head and neck cancer patient populations on chemoradiotherapy: A literature review. *Oral Oncol* 2016;53:10-6. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2015.11.019
- Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *Lancet* (London, England) 2013;381(9868):752-62.
- Argiris A, Li Y, Murphy BA, Langer CJ, Forastiere AA. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(2):262-8.
- Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281-93.
- Ward MC, Reddy CA, Adelstein DJ, Koyfman SA. Use of systemic therapy with definitive radiotherapy for elderly patients with head and neck cancer: A National Cancer Data Base analysis. *Cancer* 2016;122(22):3472-83.
- Mayer A, Wenzel W, Wollschläger D, Bostel T, Krüger M, Matthias C, et al. Adjuvant chemoradiotherapy in elderly patients with head and neck cancer: a monoinstitutional, two-to-one pair-matching analysis. *Strahlentherapie und Onkol* 2022;198(2):159-70.
- Smile TD, Reddy CA, Matia B, Fleming CW, Domb C, Geiger JL, et al. A Reappraisal of Definitive Chemoradiotherapy for Older Adults with Advanced Head and Neck Cancer. *Anticancer Res* 2022;42(8):3845-52.
- Falco A, de Oliveira TB, Cacicedo J, Ospina AV, Ticona MÁ, Galindo H, et al. Ibero-american expert consensus on squamous cell carcinoma of the head and neck treatment in patients unable to receive cisplatin: Recommendations for clinical practice. *Cancer Manag Res* 2021;13:6689-703.
- Ghadjar P, Hayoz S, Zimmermann F, Bodis S, Kaul D, Badakhshi H, et al. Impact of weight loss on survival after chemoradiation for locally advanced head and neck Cancer: Secondary results of a randomized phase III trial (SAKK 10/94). *Radiat Oncol* 2015;10(1):1-7.
- De Castro G, Alves GV, Castro AF, Chaves ALF, De Marchi P, de Oliveira TB, et al. Criteria for eligibility to cisplatin in the curative treatment of head and neck cancer: Consensus opinion from a panel of experts. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;131:30-4. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.08.009
- Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91(3):386-96. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.12.017
- Bakas AT, Polinder-Bos HA, Streng F, Mattace-Raso FUS, Ziere G, de Jong RJB, et al. Frailty in Non-geriatric Patients with Head and Neck cancer. *Otolaryngol - Head Neck Surg* (United States) 2023;169(5):1215-24.
- Handforth C, Clegg A, Young C, Simpkins S, Seymour MT, Selby PJ, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: A systematic review. *Ann Oncol* 2015;26(6):1091-101. DOI: 10.1093/annonc/mdu540
- Wildiers H, Heeren P, Puts M, Topinkova E, Janssen-Heijnen MLG, Extermann M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2014;32(24):2595-603.
- Goede V. Frailty and Cancer: Current Perspectives on Assessment and Monitoring. *Clin Interv Aging* 2023;18:505-12.

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

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