

Carcinoma escamoso localmente avanzado e irresecable

Locally advanced and unresectable squamous cell carcinoma

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

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

Resumen

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

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

Palabras clave:

Quimiorradioterapia.
Cetuximab.
Inmunoterapia.
Apoptosis.

Abstract

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

Keywords:

Chemoradiotherapy.
Cetuximab.
Immunotherapy.
Apoptosis.

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00074

Correspondencia:

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

TRATAMIENTO ESTÁNDAR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALTERNATIVAS AL CISPLATINO TRISEMANAL: CETUXIMAB

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

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

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

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

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

ALTERNATIVAS AL CISPLATINO TRISEMANAL: OTRAS PAUTAS DE PLATINO

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

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

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

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

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

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

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

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

FUTURO DEL TRATAMIENTO COMBINADO DEL CECCLA

Inmunoterapia combinada con radioterapia

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

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

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

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

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

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

Inhibidores de proteínas inhibidoras de apoptosis

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

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

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

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

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

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

CONCLUSIÓN

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

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

BIBLIOGRAFÍA

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

6. Dunst J, Hildebrandt G, Becker-Schiebe M, Kuhnt T, Weykamp F, Richetti A, et al. Assessment of therapeutic compliance of patients treated with cisplatin plus radiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck -first results of the retrospective, anonymized, observational, European, multicenter COMPLY trial. Presented at: 6th Trends in Head and Neck Oncology; Nice, 2017.
7. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Martucci F, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2012;48(3):266-71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.005
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
10. Bernier J, Russi EG, Homey B, Merlano MC, Mesia R, Peyrade F, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol* 2011;22:191-200. DOI: 10.1093/annonc/mdr139
11. Russi EG, Bensadoun RJ, Merlano MC, Bourhis J, Ricardi U, Giralt J, et al. Bio-radiation dermatitis: the need of a new grading. *Ann Oncol* 2013;24:2463-5.
12. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet* 2019;393:40-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32779-X
13. NCCN Guidelines. Available from: https://www.nccn.org/guidelines/category_4
14. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Martucci F, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oncol Oral* 2012;48:266-71. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2011.10.005
15. Mitra D, Choudhury K, Rashid MA. Concurrent chemotherapy in advanced head and neck carcinoma: A prospective randomized trial. *Bangladesh J Otorrinolaringol* 2011;17:88-95. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjo.v17i2.8847>
16. Tsan DL, Lin CY, Kang CJ, Huang SF, Fan KH, Liao CT, et al. The comparison between weekly and three-weekly cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol* 2012;7:215. DOI: 10.1186/1748-717X-7-215
17. Kim R, Hahn S, Shin J, Ock C-Y, Kim M, Keam B, et al. The effect of induction chemotherapy using docetaxel, cisplatin, and fluorouracil on survival in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Cancer Res Treat* 2016;48(3):907-16. DOI: 10.4143/crt.2015.359
18. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, Foa P, Alterio D, Codecà C, et al. Induction TPF followed by concomitant treatment versus concomitant treatment alone in locally advanced head and neck cancer. A phase II-III trial. *Ann Oncol* 2017;28(9):2206-12. DOI: 10.1093/annonc/mdx299
19. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216-25. DOI: 10.1093/annonc/mdt461
20. Hitt R, Mesia R, Lozano A, Iglesias Docampo L, Grau JJ, Taberna M, et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer. *Oral Oncol* 2022;134:106087. DOI:10.1016/j.oraloncology.2022.106087
21. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Goria T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704. DOI: 10.1056/NEJMoa071028
22. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):153-9. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70279-5
23. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong SJ, Licitra L, Tobias JS, et al.; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol* 2021;156:281-93. DOI: 10.1016/j.radonc.2021.01.013
24. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, Haddad RI, Tahara M, Bourhis J, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:450-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3
25. Machiels J, Tao Y, Licitra L, Burtness B, Tahara M, Rischin D, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2024;25(5):572-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00100-1
26. Tao Y, Aupérin A, Sun X, Sire C, Martin L, Coutte A, et al. Avelumab-cetuximab-radiotherapy versus standards of care in locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: The safety phase of a randomised phase III trial GORTEC 2017-01 (REACH). *Eur J Cancer* 2020;141:21-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.09.008
27. Tao Y, Biau J, Sun XS, Sire C, Martin L, Alfonsi M, et al. Pembrolizumab versus cetuximab concurrent with radiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck unfit for cisplatin (GORTEC 2015-01 PembroRad): a multicenter, randomized, phase II trial. *Ann Oncol* 2023;34(1):101-10. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.006
28. Haddad R, Wong DJ, et al. IMvoka010: randomized phase III study of atezolizumab (atezo) as adjuvant monotherapy after definitive therapy of squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Ann Oncol* 2019;79 (Suppl 13):CT123-CT123. DOI:10.1158/1538-7445.AM2019-CT123
29. Sun XS, Tao Y, Le Tourneau C, Pointreau Y, Sire C, Kaminsky MC, et al. Debio 1143 and high-dose cisplatin chemoradiotherapy in high-risk locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a double-blind, multicentre, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2020;21:1173-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30327-2
30. Bourhis J, Le Tourneau C, Calderon B, Martin L, Sire C, Pintreau Y, et al. 5-year overall survival (OS) in patients (pts) with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA SCCHN) treated with xevinapant + chemoradiotherapy (CRT) vs placebo + CRT in a randomized, phase II study. *Ann Oncol* 2022;33;Abstract LBA33.