

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^{1,2}, Alfonso Berrocal Jaime¹⁻³

¹Servicio de Oncología Médica. Consorci Hospital General Universitari de València. València. ²Fundación Investigación Hospital General de València. València. ³CIBERONC. 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 combineate 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

©Copyright 2024 Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

[Rev Cáncer 2024;38(3):111-122]

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 γ /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- κ 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[®] 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 [®] 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 β . Sus mecanismos de acción propuestos son: 1) localiza la inhibición del TGF β 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 β 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 β |
| 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 ≥ 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 multikinasa 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 α , 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 ≥ 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 (α , β , γ y δ) 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/m² 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 irreseables 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 irreseable.

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- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS) y poli (β -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 TGF β 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/TGF β 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 \times 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 \geq 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.