

# Inmunoterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello

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

Santiago Cabezas Camarero

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

## Resumen

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

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

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

### Palabras clave:

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

## Abstract

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

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

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

### Keywords:

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

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

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

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

DOI: 10.20960/revcancer.00078

### Correspondencia:

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

## INTRODUCCIÓN

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

## FASE RECURRENTE O METASTÁSICA (R/M)

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

## 1.ª línea platino sensible

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Primera línea platino refractaria

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

### Segunda línea tras progresión a platino

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

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

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

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

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

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

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

### Tratamiento tras la progresión a inhibidores de checkpoint

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

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

#### Cetuximab y quimioterapia tras progresión a inmunoterapia

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

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

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

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

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

**Enfermedad recurrente resecable**

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

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

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

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



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

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

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

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

### Otras modalidades de inmunoterapia: vacunas terapéuticas

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

## ENFERMEDAD TEMPRANA

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

### Enfermedad reseccable

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Enfermedad irresecable o susceptible de preservación de órgano

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## ENFERMEDAD PREMALIGNA

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

## CONCLUSIONES

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

## BIBLIOGRAFÍA

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



6. Alexandrov LB, Nik-zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463):415-21. DOI: 10.1038/nature12477
7. Mandal R, Senbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829. DOI: 10.1172/jci.insight.89829
8. Allen CT, Clavijo PE, Van Waes C CZ. Anti-Tumor Immunity in Head and Neck Cancer: Understanding the Evidence, How Tumors Escape and Immunotherapeutic Approaches. *Cancers (Basel)* 2015;7(4):2397-414. DOI: 10.3390/cancers7040900
9. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
10. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. Long-term Outcomes with Nivolumab as First-line Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Cancer: Subgroup Analysis of CheckMate 141. *Oncologist* 2022;27(2):e194-8. DOI: 10.1093/oncolo/oyab036
11. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
12. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, et al. Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651. *J Clin Oncol* 2023;41(12):2166-80. DOI: 10.1200/JCO.2022.00332
13. Psyrrri A, Fayette J, Harrington K, et al. Durvalumab with or without tremelimumab versus the EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: KESTREL, a randomized, open-label, phase III study. *Ann Oncol* 2023;34(3):262-74. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.008
14. Sacco AG, Chen R, Worden FP, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):883-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
15. Chung CH, Li J, Steuer CE, et al. Phase II Multi-institutional Clinical Trial Result of Concurrent Cetuximab and Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(11):2329-38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3849
16. Kao HF, Liao BC, Huang YL, et al. Afatinib and Pembrolizumab for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (ALPHA Study): A Phase II Study with Biomarker Analysis. *Clin Cancer Res* 2022;28(8):1560-71. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3025
17. Hanna GJ, Kaczmar JM, Zandberg DP, et al. Dose expansion results of the bifunctional EGFR/TGFβ inhibitor BCA101 with pembrolizumab in patients with recurrent, metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.60
18. Dzienis M, Cundom J, Fuentes CS, et al. Final Analysis of the Phase 4 KEYNOTE-B10 Study: First-Line (1L) Pembrolizumab (pembro) + Carboplatin (carbo) + Paclitaxel (pacli) for Recurrent/Metastatic (R/M) Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Int J Rad Oncol Biol Physics* 2024;118(5):E3-4. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2024.01.018
19. Fayette J, Cropet C, Gautier J, et al. Results of the multicenter phase II FRAIL-IMMUNE trial evaluating the efficacy and safety of durvalumab combined with weekly paclitaxel carboplatin in first-line in patients (pts) with recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) not eligible for cisplatin-based therapies. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.6003
20. Saba NF, Steuer CE, Ekpenyong A, et al. Pembrolizumab and cabozantinib in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a phase 2 trial. *Nature Med* 2023;29:880-7. DOI: 10.1038/s41591-023-02275-x
21. Merck. Disponible en: <https://www.merck.com/news/merck-and-eisai-provide-update-on-phase-3-leap-010-trial-evaluating-keytruda-pembrolizumab-plus-lenvima-lenvatinib-in-patients-with-certain-types-of-recurrent-or-metastatic-head-and-neck-Targeted-Oncology>. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/view/leap-010-study-discontinued-for-patients-with-pd-l1-expressing-hnsc>
22. Targeted Oncology. Disponible en: <https://www.targetedonc.com/view/leap-010-study-discontinued-for-patients-with-pd-l1-expressing-hnsc>
23. Adkins D, Ley JC, Liu J, et al. Ramucirumab in combination with pembrolizumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a single-centre, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(7):888-900. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00204-3
24. PMLive. Disponible en: [https://www.pmlive.com/pharma\\_news/gsk\\_discontinues\\_two\\_feladilimab\\_trials\\_in\\_head\\_and\\_neck\\_cancer\\_1367078](https://www.pmlive.com/pharma_news/gsk_discontinues_two_feladilimab_trials_in_head_and_neck_cancer_1367078)
25. Borgeaud M, Sandoval J, Obeid M, et al. Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer. *Cancer Treat Rev* 2023;120:102614. DOI: 10.1016/j.ctrv.2023.102614
26. Ryan C. Enoblituzumab Trial Ended Early Due to Safety Concerns in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *OnLive* 2022. Disponible en: <https://www.onlive.com/view/enoblituzumab-trial-ended-early-due-to-safety-concerns-in-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma>
27. Cohen EE, Harrington KJ, Hong DS, et al. A phase Ib/II study (SCORES) of durvalumab (D) plus danvatrisen (DAN; AZD9150) or AZD5069 (CX2i) in advanced solid malignancies and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (RM-HNSCC): Updated results. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii372-99. DOI: 10.1093/annonc/mdy287
28. Siu LL, Even C, Mesia R, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC. *JAMA Oncol* 2019;5(2):195-203. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.4628
29. Ferris RL, Haddad R, Even C, et al. Durvalumab with or without tremelimumab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: EAGLE, a randomized, open-label phase III study. *Ann Oncol* 2022;31(7):942-50. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.001
30. Wildsmith S, Li W, Wu S, et al. Tumor Mutational Burden as a Predictor of Survival with Durvalumab and/or Tremelimumab Treatment in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2023;29(11):2066-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2765
31. Merck Group. Disponible en: <https://www.merckgroup.com/en/news/bintrafusp-alfa-agreement-with-gsk.html>
32. Fayette J, Licitra LFL, Harrington KJ, et al. INTERLINK-1: Phase III study of cetuximab (CTX) ± monalizumab (M) in participants (pts) with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC) with disease progression on/after platinum chemotherapy (CT) and previously treated with an immune checkpoint inhibitor (ICI). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S554-93. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2000
33. Brana I, Forster M, Lopez-Pousa A, et al. Results from a phase II study of eftilagimod alpha (soluble LAG-3 protein) and pembrolizumab in patients with PD-L1 unselected metastatic second-line squamous head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6028
34. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G, et al. Nivolumab treatment beyond RECIST-defined progression in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in CheckMate 141: A subgroup analysis of a randomized phase 3 clinical trial. *Cancer* 2019;125(18):3208-18. DOI: 10.1002/cncr.32190
35. Topp BG, Channavazala M, Mayawala K, et al. Tumor dynamics in patients with solid tumors treated with pembrolizumab beyond disease progression. *Cancer Cell* 2023;41:1680. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.004
36. Park SE, Lee SH, Ahn JS, et al. Increased response rates to salvage chemotherapy administered after PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018;13:106-11. DOI: 10.1016/j.jtho.2017.10.011
37. Saleh K, Daste A, Martin N, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of

- the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
38. Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune *checkpoint* inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104523. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104523
  39. Yang CC, Lien CF, Hwang TZ, et al. Treatment Sequences in Patients with Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Cetuximab Followed by Immunotherapy or Vice Versa. *Cancers* 2022;14(10):2351. DOI: 10.3390/cancers14102351
  40. Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After *Checkpoint* Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26:e1018-35. DOI: 10.1002/onco.13754
  41. Hanna GJ, O'Neill A, Shin KY, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Nivolumab and Lirilumab in Patients with Recurrent, Resectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clin Cancer Res* 2022;28(3):468-78. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-2635
  42. Rowe Price KA, Kaczmar JM, Worden FP, et al. Safety and efficacy of immune *checkpoint* inhibitor (ICI) naïve cohort from study of PDS0101 and pembrolizumab in HPV16-positive head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.601
  43. Zaretsky JM, Ley JC, Oppelt PJ, et al. Phase 2 trial of three schedules of CUE-101 administered before surgery or chemoradiotherapy in HLA-A\*0201 positive patients with HPV16+ OPSCC. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.TPS6109
  44. Mach N, Fernández E, Vernet R, et al. LBA46 SAKK 11/16, a phase IIa trial evaluating overall survival (OS) for recurrent/metastatic Head & neck squamous cell carcinoma (RMHNSCC) patients (pts) progressing after ≥ 1 line of systemic therapy, treated with MVX-ONCO-1, a novel, first in class cell encapsulation-based immunotherapy. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2). DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.040
  45. Cabezas-Camarero S, Pérez-Segura P. Neoadjuvant immunotherapy in head and neck cancer: Rationale, current evidence and future perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 2022;169:103569. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103569
  46. Nindra U, Hurwitz J, Forstner D, et al. A systematic review of neoadjuvant and definitive immunotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2023;12(10):11234-47. DOI: 10.1002/cam4.5815
  47. Uppaluri R, Campbell KM, Egloff AM, et al. Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Locally Advanced, Human Papillomavirus-Unrelated Head and Neck Cancer: A Multicenter, Phase II Trial. *Clin Cancer Res* 2020;26(19):5140-52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-1695
  48. Uppaluri R, Chernock R, Mansour M, et al. Enhanced pathologic tumor response with two cycles of neoadjuvant pembrolizumab in surgically resectable, locally advanced HPV-negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15). DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6008
  49. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, et al. Phase II Clinical Trial of Neoadjuvant and Adjuvant Pembrolizumab in Resectable Local-Regionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2022;28(7):1345-52. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3351
  50. Ferris RL, Spanos WC, Leidner R, et al. Neoadjuvant nivolumab for patients with resectable HPV-positive and HPV-negative squamous cell carcinomas of the head and neck in the CheckMate 358 trial. *J Immunother Cancer* 2021;9(6):e002568. DOI: 10.1136/jitc-2021-002568
  51. Schoenfeld JD, Hanna GJ, Jo VY, et al. Neoadjuvant Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Untreated Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma: A Phase 2 Open-Label Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(10):1563-70. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.2955
  52. Ferrarotto R, Bell D, Rubin ML, et al. Impact of Neoadjuvant Durvalumab with or without Tremelimumab on CD8+ Tumor Lymphocyte Density, Safety, and Efficacy in Patients with Oropharynx Cancer: CIAO Trial Results. *Clin Cancer Res* 2020;26(13):3211-9. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3977
  53. Vos JL, Elbers JBW, Krijgsman O, et al. Neoadjuvant immunotherapy with nivolumab and ipilimumab induces major pathological responses in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Commun* 2021;12(1):7348. DOI: 10.1038/s41467-021-26472-9
  54. Lee NY, Ferris RL, Psyrri A, et al. Avelumab plus standard-of-care chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):450-62. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30737-3
  55. Machiels JP, Tao Y, Licitra L, et al. Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2024;25(5):572-87. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00100-1
  56. Zandberg DP, Clump DA, Isett BR, et al. 856MO A randomized phase II study of concurrent vs. sequential pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced head and neck cancer (LA HNSCC): 4-year results and tumor-immune microenvironment analysis. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S557-8. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.09.2002
  57. Rosenberg AJ, Agrawal N, Juloori A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Chemotherapy Followed by Response-Adaptive Therapy for HPV+ Oropharyngeal Cancer OPTIMA II Phase 2 Open-Label Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2024;e241530. DOI: 10.1001/jamaoncol.2024.1530
  58. Hecht M, Eckstein M, Rutzner S, et al. Primary results of the phase II CheckRad-CD8 trial: First-line treatment of locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) with double *checkpoint* blockade and radiotherapy dependent on intratumoral CD8+ T-cell infiltration. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):6007-6007. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.6007
  59. Rosenberg A, Juloori A, Agrawal N, et al. Neoadjuvant nivolumab, paclitaxel, and carboplatin followed by response-stratified chemoradiation in locoregionally advanced HPV negative head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): The DEPEND trial. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.6007
  60. Hanna GJ, Villa A, Nandi SP, et al. Nivolumab for Patients With High-Risk Oral Leukoplakia: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol* 2024;10(1):32-41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2023.4853