



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
Fin de Grao

**Inmunoterapia en Cancro de Cabeza e Colo Recurrente ou
Metastásico**

**Inmunoterapia en Cáncer de Cabeza y Cuello Recurrente o
Metastásico**

**Immunotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck
Cancer**

Autora: Carmen García Seijas

Titora: María Mercedes Suárez Cunqueiro

Cotitor: Óscar Rapado González

Departamento: Departamento de Cirurxía
e Especialidades Médico-Cirúrxicas

Xuño 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Odontoloxía

Índice

1. Resumen	3
2. Introducción.....	5
2.1 Cáncer de Cabeza y Cuello	5
2.2 Protocolo de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).....	7
2.3 Inmunoterapia.....	8
2.4 Tipos de ensayos clínicos	13
3. Justificación y objetivos	15
4. Material y métodos	16
5. Resultados.....	18
6. Discusión	22
7. Conclusión	25
8. Referencias	26

1. Resumen

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico está asociado a un pronóstico pobre y tiene opciones terapéuticas limitadas. Recientemente, la inmunoterapia mostró una actividad clínica prometedora, tanto como agente único como en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico. El objetivo de este estudio fue analizar la supervivencia y los efectos adversos del tratamiento con inmunoterapia o inmunoterapia combinada con quimioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico. Para ello, se llevó a cabo un estudio retrospectivo y observacional en el que se incluyeron pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico del Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), que fueron tratados con primera línea de tratamiento basada en inmunoterapia en monoterapia o inmunoterapia combinada con quimioterapia. La media de supervivencia global fue de 15,43 meses y la media de supervivencia libre de progresión global fue de 8,08 meses. Se identificaron eventos adversos en el 21,43% de los pacientes, la mayoría de grado 1 y 2. En conclusión, el tratamiento con inmunoterapia, tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia, es una opción segura y bien tolerada por los pacientes como primera línea en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico.

Resumo

O carcinoma de células escamosas de cabeza e colo recurrente e/ou metastásico está asociado a un pronóstico pobre e ten opcións terapéuticas limitadas. Recientemente, a inmunoterapia amosou unha actividade clínica prometedora, tanto como axente único coma en combinación con quimioterapia como primeira liña de tratamento no cancro de cabeza e colo recurrente e/ou metastásico. O obxectivo deste estudio foi analizar a supervivencia e os eventos adversos do tratamento con inmunoterapia ou inmunoterapia combinada con quimioterapia en pacientes con cancro de cabeza e colo recurrente e/ou metastásico. Para isto, levouse a cabo un estudio retrospectivo e observacional no que se incluíron pacientes con cancro de cabeza e colo recurrente e/ou metastásico do Servizo de Oncoloxía Médica do Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), que foron tratados con primeira liña de tratamento baseada en inmunoterapia en monoterapia ou inmunoterapia combinada con quimioterapia. A media de supervivencia global foi de 15,43 meses e a media de supervivencia libre de progresión global foi de 8,08 meses. Identificáronse eventos adversos no 21,43% dos pacientes, a maioría de grado 1 e 2. En conclusión, o tratamento con inmunoterapia, tanto en monoterapia coma combinada con quimioterapia, é unha opción segura e ben

tolerada polos pacientes como primeira liña no tratamento do cancro de cabeza e colo recorrente e/ou metastásico.

Abstract

Recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma is associated with poor prognosis and has limited therapeutic options. Recently, immunotherapy has shown promising clinical activity as single agent or in combination with chemotherapy as first-line therapy for recurrent or metastatic head and neck cancer. The aim of this study was to analyze the survival and adverse events of treatment with immunotherapy or immunotherapy combined with chemotherapy in patients with metastatic and/or recurrent head and neck cancer. For this purpose, a retrospective and observational study was carried out. It included patients with recurrent and/or metastatic head and neck cancer from the Medical Oncology Service of the Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) that were treated with first-line treatment based on immunotherapy as monotherapy or immunotherapy combined with chemotherapy. Mean of overall survival was 15,43 months and progression-free survival mean was 8.08 months. Adverse effects were identified in 21,43% of patients, mostly grade 1 and 2. In conclusion, treatment with immunotherapy, both in monotherapy and combined with chemotherapy, is a safety and well-tolerated option in first-line treatment of metastatic/recurrent head and neck cancer.

2. Introducción

2.1 Cáncer de Cabeza y Cuello

Cáncer de Cabeza y Cuello es el término que designa a las neoplasias epiteliales que aparecen en los senos paranasales, la cavidad nasal, faringe, laringe y cavidad oral. La práctica totalidad de los tumores malignos que se dan en estas localizaciones son, desde el punto de vista histológico, carcinomas de células escamosas (1).

El cáncer de cabeza y cuello es la sexta neoplasia maligna más frecuente a nivel mundial, con 890.000 nuevos casos y 450.000 muertes en 2018. La incidencia del tipo histológico del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello continúa en aumento y se estima que se incrementará un 30%, lo que significaría 1,08 millones de nuevos casos anualmente, para el año 2030. La alta prevalencia en regiones como el sureste de Asia y Australia se debe al consumo de sustancias con componentes carcinogénicos, mientras que los crecientes casos de infección orofaríngea por el virus del papiloma humano contribuyen a la alta prevalencia en Estados Unidos y el oeste de Europa (2).

Por lo general, los varones tienen un riesgo entre 2 y 4 veces mayor que las mujeres de desarrollar esta neoplasia. La edad media para el diagnóstico del carcinoma de cabeza y cuello no asociado al virus del papiloma humano es de 66 años mientras que, la media de edad en la aparición de cáncer orofaríngeo asociado al virus del papiloma humano es de 53 años (3).

Los estudios epidemiológicos revelan un diverso rango de factores de riesgo para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Estos factores incluyen el consumo de tabaco, de alcohol, la exposición a contaminantes medioambientales y la infección con agentes víricos como el virus del papiloma humano o el virus de Epstein-Barr. Algunos de estos factores muestran una prevalencia geográfica o cultural. El tabaco y el alcohol son los factores de riesgo clásicos que se dan con mayor amplitud geográfica. Además, los consumidores habituales de ambas sustancias (simultáneamente) tienen un riesgo >35 veces mayor de padecer este tipo de cáncer. Entre algunas poblaciones de Asia-Pacífico, el cáncer oral está asociado con el consumo de tabaco de mascar (3).

Los factores genéticos también contribuyen al desarrollo de este tipo de neoplasias. Los individuos que padecen anemia de Fanconi, una enfermedad hereditaria rara caracterizada por una reparación alterada del ADN, tienen un riesgo de 500 a 700 veces mayor de padecer cáncer de cabeza y cuello, principalmente en la cavidad oral. Se desconocen los mecanismos que provocan esta

propensión (3).

La supervivencia mejoró ligeramente en comparación a las pasadas tres décadas. La tasa de supervivencia en 5 años aumentó del 55% durante el periodo 1992-1996 hasta el 66% en el periodo 2002-2006, analizado en todos los grupos de edad y zonas anatómicas. Esta mejoría en la supervivencia es parcialmente atribuible a la emergencia del carcinoma de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano donde se observó mejor pronóstico y resultado de tratamiento que en aquellos con diagnóstico de virus del papiloma humano negativo (3,4).

Para definir el estadio en que se encuentra el tumor y determinar la terapia precisa se utiliza el sistema TNM (tamaño del tumor, ganglios afectados y metástasis a distancia). Generalmente, los estadios iniciales (I y II) se corresponden con pequeños tumores sin afectación prominente de ganglios linfáticos. Por su parte, los estadios más avanzados (III y IV), se relacionan con tumores localmente avanzados, con invasión de estructuras anatómicas vecinas y con un número creciente de ganglios afectados. También lo hacen con la presencia de metástasis a distancia, que define el estadio IV. En el año 2017, se introdujo un sistema de estadiaje separado para pacientes con cáncer orofaríngeo asociado al virus del papiloma humano, debido al mejor pronóstico encontrado en este subgrupo (4).

Hay que destacar, que en el momento del diagnóstico más del 60% de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello presentan la enfermedad en estadios III o IV. Esto lleva consigo un elevado riesgo de recurrencia local (15-40%) y, como se dijo anteriormente, de metástasis a distancia, con muy mal pronóstico, siendo la supervivencia global a los 5 años inferior al 50% (4).

A pesar de los avances terapéuticos, la enfermedad recurrente o metastásica se desarrolla, aproximadamente, en el 65 % de los casos de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (5). Las recurrencias locales que no puedan ser tratadas con cirugía, radioterapia o una combinación de ambas, tienen un pronóstico complicado, al igual que las diseminaciones a distancia, siendo la supervivencia de 6 a 9 meses en ausencia de tratamiento (4).

Diversas estrategias terapéuticas están siendo evaluadas para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello avanzado, tales como, vacunas contra el virus del papiloma humano, terapias moleculares dirigidas, como la inmunoterapia.

2.2 Protocolo de tratamiento de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)

El protocolo de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello avanzado (estadios III y IV: >4 cm, invasión de estructuras vecinas, diseminación a ganglios linfáticos y metástasis a distancia) puede seguir dos vías en función de si se considera el tumor como resecable o no.

Para ser operable se debe tener la certeza de que tras su eliminación no permanecerán células tumorales y se mantendrá la funcionalidad de los órganos involucrados. Algunas neoplasias pueden implicar localizaciones muy complicadas de operar, por lo que el clínico no lo considerará una opción válida. Otra opción posible es que, aunque el tumor sea operable desde el punto de vista técnico, el paciente no acepte las limitaciones estéticas o funcionales derivadas de la cirugía.

En el primer caso, el tratamiento se llevaría a cabo mediante cirugía, comúnmente con cirugía reconstructiva y radioterapia, posteriormente. Además, si los márgenes tumorales se encuentran infiltrados por el tumor o existe diseminación ganglionar extracapsular, se recomienda quimioradioterapia postoperatoria a base de platino (cisplatino o carboplatino).

En caso de no considerar la opción quirúrgica, la radioterapia es la alternativa, siendo más efectiva si se aplica con quimioterapia de manera simultánea. Otra opción, en vez de quimioradioterapia, es la radioterapia con Cetuximab, la cual posee un menor número de efectos secundarios.

Si una vez finalizada la terapia, el cáncer reaparece, la quimioterapia es el estándar de tratamiento. Como primera opción se administraría Cetuximab en combinación con cisplatino o carboplatino y 5-Fluorouracilo. Si se sospecha que el paciente no tolerará correctamente la utilización de más de un medicamento, se proporcionará, de forma semanal, únicamente, Metrotexato o Cetuximab. Por otra parte, si la recurrencia es localizada, se puede valorar la cirugía o incluso la reirradiación (6).

El paradigma de tratamiento está evolucionando con la identificación de nuevas estrategias terapéuticas inmunodirigidas que aprovechan la desregulación inmunológica habitualmente observada en este tipo de cáncer (7).

2.3 Inmunoterapia

El sistema inmunitario está dividido en dos partes: adaptativo e innato. El sistema inmune adaptativo está compuesto de células T y células B e implica una respuesta dirigida que resulta del reconocimiento de antígenos específicos presentes en una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad. La activación de las células T es el resultado de una serie de señales (8).

PD-1, proteína transmembranal de la familia CD28, es un receptor de superficie celular de muerte programada que funciona como un punto de control en las células T y que juega un papel fundamental en el control de su sobreexpresión. La unión de PD-1 a su ligando PD-L1 (ligando de muerte programada) activa los patrones de señalización e inhibe la activación de la célula T (9). Dicho ligando se encuentra expresado en distintos tipos celulares, principalmente en monocitos, macrófagos, células NK, células dendríticas y células T activadas (2,10).

El patrón PD-1/PD-L1 desempeña un rol fundamental en enfermedades autoinmunes, infecciones víricas, inmunología de trasplantes e inmunidad tumoral. En condiciones normales, PD-1/PD-L1 induce y mantiene la tolerancia inmunológica periférica y posee un efecto positivo previniendo inflamaciones tisulares excesivas y desórdenes autoinmunes (9), manteniendo la homeostasis inmunológica (10).

Por otra parte, las células tumorales también expresan PD-L1, en gran medida, y éste se une al receptor PD-1 expresado en las células T. En condiciones normales, el linfocito T activado reconoce las células cancerígenas en un estado premaligno y las destruye. Sin embargo, las células tumorales que sobreexpresan PD-L1 tienen la capacidad excepcional de sobrevivir, escapar del sistema inmunitario y, posteriormente, invadir tejidos vecinos. Éste constituye uno de los mecanismos de evasión tumoral inmune más importantes (8,10).

El conocimiento de los mecanismos tumorales para esquivar el control del sistema inmune y la modulación de los mismos podría causar la regresión de los tumores sólidos, llevó al desarrollo de un nuevo abordaje del tratamiento: la inmunoterapia (11).

Los puntos de control inmunitario son parte del sistema receptor proteína-ligando, que controla la activación de las células T. Por lo tanto, la aplicación de inhibidores para bloquear el papel de los puntos de control puede promover la liberación de células T, aumentar la respuesta antitumoral y, así, mejorar la eliminación de células tumorales y el control inmunitario. Entonces, la unión de

anticuerpos monoclonales a PD-1 o PD-L1 puede bloquear la función inhibitoria de dichos puntos de control inmunitario en las células T, para restaurar la respuesta inmunitaria en los linfocitos (Figura 1) (2).

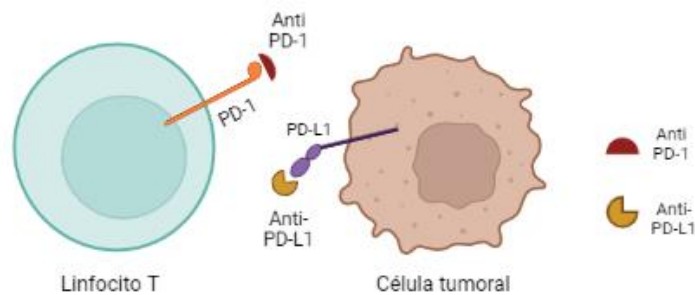


Figura 1. *Bloqueo de PD-L1 o PD-1*. El bloqueo de PD-1 o PD-L1 permite al linfocito T destruir la célula tumoral. PD-1: Proteína de muerte programada 1. PD-L1: Ligando 1 de muerte programada.

Los inhibidores del receptor PD-1 fueron aprobados en 2016 para el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico que progresa tras el fracaso de la quimioterapia (2).

Cinco inhibidores de PD-1 han sido desarrollados hasta la fecha, siendo los más relevantes, y de los que más información hay disponible, Pembrolizumab y Nivolumab (2). Pembrolizumab fue aprobado en 2019 como tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico inoperable y en combinación con platino y 5-Fluorouracilo para todos los pacientes con dicho tumor, y como agente único para aquellos pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) > o igual a 1 (12). En la Tabla 1 se recogen los ensayos clínicos que evalúan la inmunoterapia en cáncer de cabeza y cuello en pacientes recurrentes o metastásicos.

Autor	Año	Fase	Intervención (N)	Diana inmunológica	OS	PFS	Toxicidad
Haddad y cols. (13)	2022	ND	Nivolumab+ Ipilimumab (472) vs Estándar (475)	PD-1 CTLA-4	13.9 vs 13.5 meses	3.29 vs 6.74 meses	Anemia, diarrea, náuseas
Ferris y cols. (14)	2018	ND	Nivolumab (240) vs elección investigador (121)	PD-1	7,7 meses vs 5,1 meses	N: 2.1 vs 2.0 meses IC: 2 vs 2.7 meses (Expresión y no de PD-L1)	Fatiga, náuseas, anemia, astenia, relacionados con la piel
Sacco y cols. (15)	2021	II	Pembrolizumab + cetuximab (33)	PD-1 EGFR	ND	ND	Mucositis
Ferris y cols. (16)	2019	III	Nivolumab (240) (con Cetuximab previo) (147) vs quimioterapia (121) (con Cetuximab previo) (74)	PD-1	7,1 meses vs 5,1 no cet. 8,2 vs 4,9	2 meses vs 2,1 meses	Fatiga, náuseas, diarrea, prurito
Zandberg y cols. (17)	2018	II	Durvalumab (111)	PD-L1	7,1 meses	2,1 meses	Náuseas, fatiga, hipotiroidismo, astenia
Guigay y cols. (5)	2021	Ib	Avelumab (153)	PD-L1	8 meses	1,4-1,8 meses	Fatiga, fiebre, prurito, escalofríos
Saba y cols. (18)	2019	III	Nivolumab (240) vs quimioterapia (121)	PD-1	<65: 8,2 vs 4,9 meses >65: 6,9 vs 6 meses	<65: 2 vs 2,7 meses >65: 2,1 vs 2 meses	Fatiga, náuseas, rash, diarrea
Harrington y cols. (19)	2020	Ib	Talimogen Laherparepvec + Pembrolizumab (36)	ND	5,8 meses	3 meses	ND
Ferris y cols.	2020	III	Durvalumab (240) vs Durmalimab	PD-L1	9.8 vs 4.8 vs 9.0	2.1 vs 2.0 vs 3.7	Hipotiroidismo y anemia

(20)			con Tremelimumab (247) vs quimioterapia (249)	CTLA-4	meses 7.6 vs 7.8 vs 8.0 meses Según expresión PD-L1	meses	
Rodríguez y cols. (21)	2020	II	Pembrolizumab + Vorinostat (25)	PD-1	12.6 meses	4.5 meses	Insuficiencia renal, fatiga, náuseas.
Yen y cols. (22)	2020	III	Nivolumab (23) vs investigador (11)	PD-1	Niv: 12.1 meses IC: 6.2 meses	Niv: 1,9 meses IC: 1,8 meses	Pérdida de apetito, fatiga, prurito, rash e hipotiroidismo
Fuereder y cols. (23)	2021	I/II	Pembrolizumab+Docetaxel (22)	PD-1	21.3 meses	5.8 meses	Mielosupresión, rash cutáneo, hipotiroidismo
Recchia y cols. (24)	2008		Inmunoterapia de mantenimiento (54)	ND	21.8 meses	11.1 meses	ND
Haddad y cols. (25)	2019	III	Nivolumab (240)	PD-1	12.7 meses	ND	Fatiga, rash, prurito, anemia, pérdida de apetito
Seiwert y cols. (26)	2016	Ib	Pembrolizumab (60)	PD-1	ND	ND	ND
Ferris y cols. (27)	2016	III	Nivolumab (361)	PD-1	7.5 meses	2 meses	Fatiga, náuseas, anemia, diarrea
Burtneß y cols. (28)	2019	III	Pembrolizumab (301) vs Pembrolizumab con quimioterapia (281) vs Cetuximab con quimioterapia (300)	PD-1	13 vs 10,7 meses	4.9 vs 5.2 meses	Anemia, náuseas, fatiga

Cohen y cols. (29)	2018	III	Pembrolizumab (247) vs Metotrexato (248)	PD-1	8.4 vs 6.9 meses	ND	Hipotiroidismo y fatiga
Bauml y cols. (30)	2017	II	Pembrolizumab (171)	PD-1	8.0 meses	2.1 meses	Fatiga, hipotiroidismo, náuseas
Siu y cols. (31)	2018	II	Durvalumab c/s tremelimumab (267)	PD-L1 CTLA-4	7.6 vs 6.0 vs 5.5 meses	2.0 vs 1.9 vs 1.9 meses	Diarrea, astenia, hipotiroidismo
Mehra y cols. (32)	2018	ND	Pembrolizumab (192)	PD-1	8 meses	2.1 meses	Fatiga, hipotiroidismo, rash
Chow y cols. (33)	2016	I	Pembrolizumab (132)	PD-1	8 meses	2 meses	Fatiga, hipotiroidismo, pérdida de apetito

Tabla 1. *Ensayos clínicos que evalúan la inmunoterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico.* ND: ningún dato. C/S: con o sin. PD-1: Proteína de muerte programada 1.

PD-L1: Ligando 1 de muerte programada. CTLA-4: Antígeno 4 asociado al linfocito T citotóxico. EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico.

2.4 Tipos de ensayos clínicos

El camino general hacia el desarrollo y aprobación de los fármacos ha sido definido y regulado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) desde hace décadas. La seguridad ha sido, históricamente, el primer objetivo, seguido de la eficacia.

Las investigaciones preclínicas incluyen estudios animales y evaluaciones de producción y pureza de los fármacos. Los estudios animales exploran la seguridad del medicamento en dosis equivalentes a las exposiciones humanas, la farmacodinámica (los mecanismos de acción y la relación entre los niveles del fármaco y la respuesta clínica) y la farmacocinética (absorción, distribución, metabolismo, excreción y posibles interacciones farmacológicas).

Los ensayos de fase I son el primer escalón en el que el agente es estudiado en humanos y generalmente se realizan de forma abierta y en un pequeño número de voluntarios sanos y/o enfermos. La dosis limitante del medicamento puede ser determinada utilizando diversos modelos estadísticos. El aumento de la dosis se basa en criterios muy estrictos y los sujetos se siguen de cerca en busca de evidencia de toxicidad del fármaco durante un periodo suficiente.

Los estudios de fase II, también denominados ensayos terapéuticos exploratorios, suelen ser más extensos que los de fase I y se llevan a cabo en un pequeño número de voluntarios que tienen la enfermedad de interés. Están diseñados para probar la seguridad, la farmacocinética y la farmacodinámica, pero también pueden estar diseñados para responder preguntas esenciales para la planificación de los ensayos de fase III. Esto incluiría la determinación de dosis óptimas, frecuencias de dosis, vías de administración y criterios de evaluación. Además, pueden ofrecer evidencia preliminar de la eficacia del fármaco al comparar el medicamento del estudio con controles históricos de series de casos publicados o ensayos que establecieron la eficacia de las terapias estándar, examinar diferentes brazos de dosificación dentro del estudio o aleatorizar sujetos a diferentes brazos, como un brazo control.

En este punto se valora la viabilidad de continuar a la fase III. Basado en estudios previos que demuestran la seguridad y la eficacia potencial del fármaco, se lleva a cabo el estudio de fase III, también llamado ensayo terapéutico confirmatorio, eficacia comparativa o ensayo fundamental. Esta etapa de evaluación del fármaco se lleva a cabo en una población objetivo de mayor tamaño y, a menudo, más diversa para demostrar y/o confirmar la eficacia e identificar y estimar la incidencia de

reacciones adversas comunes. Un distintivo de los ensayos de fase III es el equilibrio en la asignación de tratamientos para la comparación de la eficacia del tratamiento. Esta práctica, implementada a través de la aleatorización, intenta eliminar el desequilibrio de los factores de confusión y cualquier diferencia sistemática o sesgo entre los grupos de tratamiento. Además, es habitual que las intervenciones sean ciegas en un esfuerzo por minimizar el sesgo en la evaluación de los resultados. El tipo más común de ensayo clínico de fase III compara el fármaco de interés con la terapia estándar o un placebo. Otro tipo es aquel que está diseñado para determinar si el tratamiento experimental es similar al tratamiento con el que se compara, dentro de un margen preestablecido.

Los ensayos de fase IV son estudios observacionales llevados a cabo en medicamentos aprobados para identificar reacciones adversas menos comunes y evaluar su coste y eficacia en enfermedades o poblaciones (Figura 2) (34).

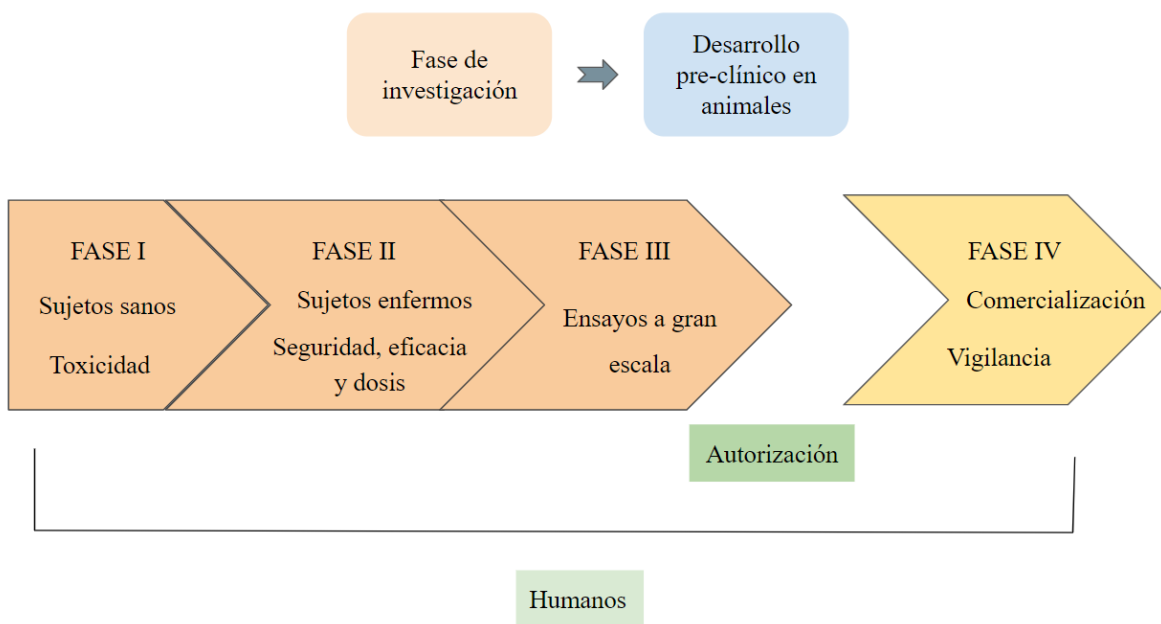


Figura 2. Resumen de las fases llevadas a cabo en los ensayos clínicos para llegar a la autorización de un medicamento

3. Justificación y objetivos

Las terapias oncológicas presentan efectos adversos relacionados con la toxicidad por lo que es necesario seguir analizando la presencia de estos efectos en los pacientes oncológicos. Aunque la inmunoterapia se ha comenzado a aplicar en cáncer de cabeza y cuello en el año 2016, todavía existe una evidencia limitada respecto a los datos de toxicidad y seguridad de esta terapia dirigida en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

Por ello, el objetivo de este estudio es evaluar los resultados de los pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico tratados con inmunoterapia o combinación de inmunoterapia y quimioterapia.

4. Material y métodos

Diseño del estudio. Se trata de un estudio retrospectivo y observacional llevado a cabo en el Servicio de Oncología Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), en Galicia, España. Este estudio fue aprobado por la Red Gallega de Comités de Ética de la Investigación y realizado bajo los principios de la Declaración de Helsinki.

En este estudio se incluyeron pacientes diagnosticados de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, tratados con primera línea (1L) de tratamiento basada en inmunoterapia en monoterapia o inmunoterapia combinada con quimioterapia. Los datos clínicos y demográficos fueron recogidos retrospectivamente de los registros electrónicos de los pacientes (desde octubre de 2020 hasta mayo de 2023) y analizados en mayo de 2023.

La escala de estado funcional de cada paciente fue evaluada en el momento del diagnóstico por la Escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Esta escala presenta seis valores posibles. PS:0 (completamente activo, capaz de llevar a cabo todo el desempeño previo a la enfermedad sin restricciones), PS: 1 (restringido en actividades físicamente extenuantes pero no encamado y capaz de realizar trabajos de naturaleza ligera o sedentaria, por ejemplo, trabajo doméstico o trabajo de oficina), PS: 2 (no encamado y capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de realizar ninguna actividad laboral, levantado más del 50% de las horas de vigilia), PS: 3 (solo capaz de cuidar de sí mismo de forma limitada, confinado en cama o en una silla más del 50% de las horas de vigilia), PS: 4 (completamente incapacitado, no puede llevar a cabo ningún cuidado personal, totalmente confinado en una cama o silla) y PS: 5 (muerte).

Tratamiento. La inmunoterapia fue aplicada mediante el proceso estándar, una infusión intravenosa. El Nivolumab se administró a una dosis de 3 mg/kg una vez cada 2 semanas por infusión intravenosa. El Pembrolizumab se dio a una dosis de 2 mg/kg cada 3 semanas por infusión intravenosa. La quimioterapia fue administrada por vía intravenosa y conjuntamente con Pembrolizumab. El cisplatino se administró a una dosis de 100 mg/m² una vez cada 3 semanas por vía intravenosa. El 5-Fluorouracilo se administró a una dosis de 1000 mg/m²/día por vía intravenosa continua durante 4 días cada 3 semanas.

El tratamiento fue administrado hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o por decisión del paciente o médico. Se evaluó la respuesta clínica y radiológica desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad mediante tomografía computarizada o resonancia

magnética.

Supervivencia. La supervivencia global fue definida como el periodo de tiempo desde el inicio de la terapia con inmunoterapia en monoterapia o agente único de inmunoterapia combinado con quimioterapia hasta la data de muerte por cualquier causa. La progresión libre de enfermedad fue definida como el tiempo desde el inicio de la terapia de inmunoterapia como monoterapia o agente único de inmunoterapia combinado con quimioterapia hasta la data de progresión de la enfermedad clínica o radiológica.

Seguridad. La incidencia de efectos adversos fue evaluada usando los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) versión 5.0. La severidad de los efectos adversos se mide en una escala de 1 a 5. Los eventos de grado 1 son leves y, generalmente, no molestos. Los de grado 2 son moderados, molestos y pueden interferir en la realización de algunas actividades, pero no son graves. Los efectos de grado 3 son severos y afectan a la capacidad de la persona para llevar a cabo acciones básicas como comer o vestirse. Los eventos de grado 4 son, normalmente, lo suficientemente graves como para requerir hospitalización. Los efectos de grado 5 son fatales, llevando a la muerte.

Análisis Estadístico. Las variables fueron descritas utilizando las estadísticas de resumen, tales como recuento, media, desviación estándar (SD), mínimo y máximo para variables continuas, y recuentos y porcentajes para variables categóricas. Se utilizó el método Kaplan-Meier para estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. El manejo de datos y el análisis estadístico se llevó a cabo con el software SPSS (versión 20.0, Chicago, IL, EE.UU).

5. Resultados

Un total de 14 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico fueron incluidos en el presente estudio. De estos pacientes, 9, recibieron únicamente tratamiento con inmunoterapia (IO: Nivolumab o Pembrolizumab) y los 5 restantes inmunoterapia con quimioterapia (IO+QT: Pembrolizumab en combinación con Cisplatino y 5-Fluorouracilo). La media de edad de los pacientes incluidos fue de 62 años (en el caso de los varones fue de 60,36 años y en el de las mujeres fue de 68,33 años). En el grupo de tratados con inmunoterapia fue de 63 años mientras que en el de inmunoterapia con quimioterapia fue de 60 años. Respecto al género, un 78,57% eran varones y un 21,43% mujeres. Respecto a los factores de riesgo, el 78,57% eran fumadores (el 66% en los tratados con IO y el 100% en los tratados con IO+QT), el 14,29% ex-fumadores y únicamente uno de los pacientes no era fumador. Respecto al consumo de alcohol el 64,29% eran bebedores en distinto grado (el 66,67% de los tratados con IO y el 60% de los tratados con IO+QT), el 14,28% eran ex-bebedores y el 21,43% no reportaron consumo de alcohol. El 71,43% presentaron un valor 1 en la escala ECOG mientras que en el 28,57% restante el valor fue de 0. Las características demográficas de la población se encuentran resumidas en la Tabla 2.

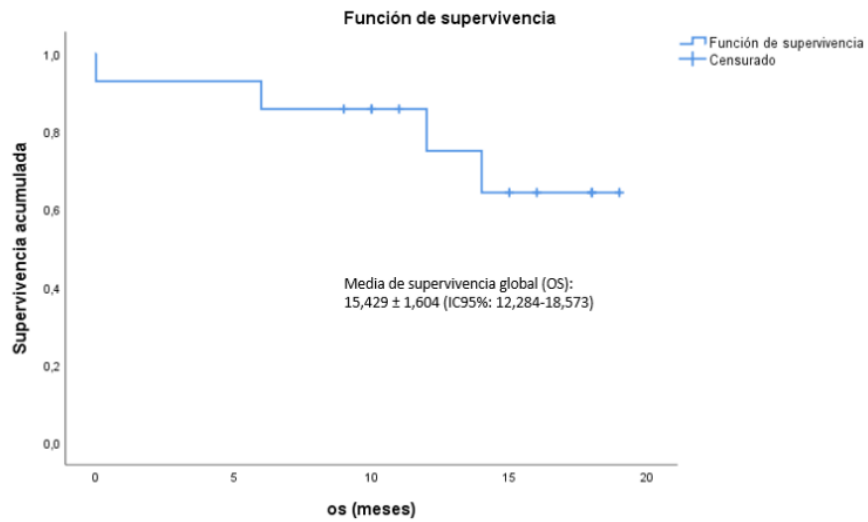
Características basales del paciente y la enfermedad	Total (n=14)	IO (n=9)	IO+QT (n=5)
Edad al diagnóstico, media	62,07 años	63,2 años	60 años
Sexo, n (%)			
Hombre	11 (78,57)	7 (77,78)	4 (80)
Mujer	3 (21,43)	2 (22,22)	1 (20)
Hábito tabáquico, n (%)			
Fumador actual	11 (78,57)	6 (66,67)	5 (100)
Ex-fumador	2 (14,29)	2 (22,22)	0 (0)
No fumador	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
Escala ECOG, n (%)			
0	4 (28,57)	3 (33,33)	1 (20)
1	10 (71,43)	6 (66,67)	4 (80)
2	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Localización anatómica del tumor, n (%)			
Laringe	5 (35,71)	3 (33,33)	2 (40)
Cavidad oral/Lengua	2 (14,29)	2 (22,22)	0 (0)
Hipofaringe/senos piriformes	6 (42,86)	4 (44,44)	2 (40)
Orofaringe	1 (7,14)	0 (0)	1 (20)
Grado de diferenciación, n (%)			
Moderado	7 (50)	5 (55,56)	2 (40)
Pobre	3 (21,43)	2 (22,22)	1 (20)
Bien	2 (14,29)	2 (22,22)	0 (0)

	No especificado	2 (14,29)	0 (0)	2 (40)
VPH, n (%)				
	Negativo	9 (64,29)	5 (55,56)	4 (80)
	Positivo	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
	Desconocido	4 (28,57)	3 (33,33)	1 (20)
Estadíaaje, n (%)				
	Tumor primario			
	TX	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
	T1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	T2	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
	T3	4 (28,57)	2 (22,22)	2 (40)
	T4	8 (57,14)	5 (55,56)	3 (60)
	Extensión			
	NX	2 (14,29)	2 (22,22)	0 (0)
	N0	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	N1	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
	N2	6 (42,86)	3 (33,33)	3 (60)
	N3	5 (35,71)	3 (33,33)	2 (40)
	Metástasis			
	MX	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
	M0	2 (14,29)	2 (22,22)	0 (0)
	M1	11 (78,57)	6 (66,67)	5 (100)
R/M al inicio, n (%)				
	Recurrencia	7 (50)	7 (77,78)	0 (0)
	Metástasis	7 (50)	2 (22,22)	5 (100)
	Recurrencia y metástasis	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Estado CPS PD-L1, n (%)				
	<1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	1-19	7 (50)	3 (33,33)	4 (80)
	>19	6 (42,86)	5 (55,56)	1 (20)
	Desconocido	1 (7,14)	1 (11,11)	0 (0)
Tratamiento, n (%)				
	Inmunoterapia	9 (64,29)		
	Inmunoterapia y quimioterapia	5 (35,71)		

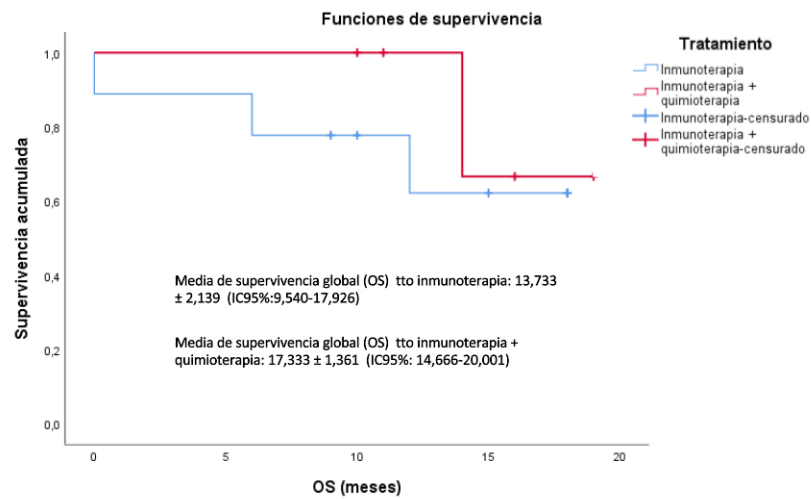
Tabla 2. Características basales del paciente y la enfermedad. ECOG: Escala del Eastern Cooperative Oncology Group. VPH: Virus del Papiloma Humano. CPS: biomarcador que evalúa expresión PD-L1.

En la población general, la media de supervivencia global fue de 15,43 meses (IC 95%: 12,28-18,57) (Figura 3A). En los pacientes tratados con inmunoterapia en monoterapia la media de supervivencia global fue de 13,73 meses (IC 95%: 9,54-17,93) y en los tratados con inmunoterapia en combinación con quimioterapia la media de supervivencia global fue de 17,33 meses (IC 95%: 14,67-20,00) (Figura 3B). La media de supervivencia libre de progresión global fue de 8,08 meses (IC 95%: 4,89-11,73) (Figura 4A). En los pacientes tratados con inmunoterapia en monoterapia fue de 7,25 meses (IC 95%: 2,48-12,02) y en el grupo de pacientes tratados con inmunoterapia en

combinación con quimioterapia la media de supervivencia libre de progresión fue de 9,80 meses (IC 95%: 5,02-14,58) (Figura 4B).

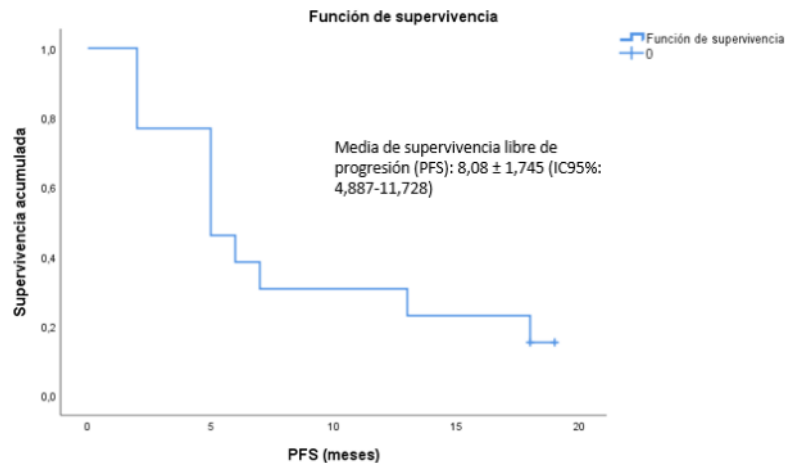


A

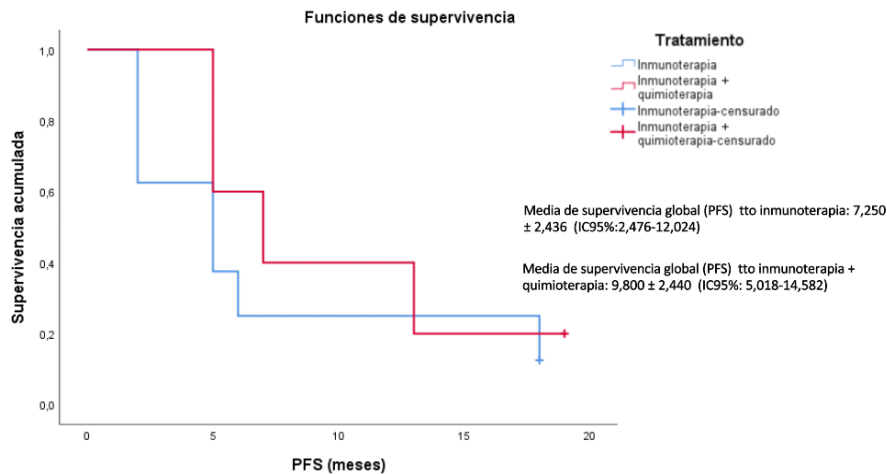


B

Figura 3. Supervivencia global (OS). A) análisis global; B) análisis por tipo de tratamiento (inmunoterapia en monoterapia vs inmunoterapia combinada con quimioterapia).



A



B

Figura 4. Supervivencia libre de progresión (PFS). A) análisis global; B) análisis por tipo de tratamiento (inmunoterapia en monoterapia vs inmunoterapia combinada con quimioterapia).

Eficacia. En el 78,57% de los pacientes se produjo una progresión de la enfermedad y en el 14,29% se mantuvo estable.

Seguridad. Se produjeron efectos adversos en 3 pacientes (21,43%) que se trataron de toxicidad intestinal y cutánea. En el resto de los pacientes no se observaron efectos adversos. Dentro del grupo de inmunoterapia en monoterapia se dieron efectos adversos en un 22,22% mientras que en el grupo de los tratados con inmunoterapia con quimioterapia se detectaron en un 20%.

Respecto a la intensidad de los efectos adversos, únicamente se produjo un efecto adverso de grado 3 (toxicidad intestinal), en el grupo de los pacientes tratados con inmunoterapia, los restantes efectos adversos fueron de grado 1 y 2.

6. Discusión

Los resultados de este estudio muestran que el empleo de inmunoterapia en monoterapia o inmunoterapia combinada con quimioterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico es una opción viable (35). El presente estudio mostró una media de supervivencia global de 15,4 meses. En el grupo de inmunoterapia en monoterapia la supervivencia global fue de 13,7 meses y en el grupo de inmunoterapia combinada con quimioterapia de 17,3 meses. Estos resultados muestran una mejoría con respecto a la terapia estándar, estudiada en el ensayo EXTREME (36). Respecto a la supervivencia libre de progresión, en el análisis global fue de 8,1 meses, observándose una media de supervivencia de 7,3 meses para el grupo de inmunoterapia y 9,8 meses para el grupo de inmunoterapia y quimioterapia. En lo referente a la toxicidad, la prevalencia de efectos adversos fue muy baja, así como de baja intensidad, ya que solo fueron observados en 3 de los 14 participantes del estudio. Éstos fueron cutáneos e intestinales y, mayoritariamente, de grado 1 y 2, habiendo únicamente uno de grado 3. Estos resultados muestran la eficacia y el perfil de seguridad del tratamiento con inmunoterapia como primera línea de tratamiento en cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico.

Antes de la aparición de la inmunoterapia, el estándar como primera línea de tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello avanzado consistía en cetuximab, inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, combinado con quimioterapia doble a base de platino (cisplatino o carboplatino) y 5-Fluorouracilo, conocido como esquema EXTREME (37). Sin embargo, el éxito reciente con los inhibidores de PD-1 ha llevado a un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello avanzado. El inhibidor de PD-1 Pembrolizumab ahora se recomienda como tratamiento de primera línea para cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico en monoterapia en enfermedad positiva para PD-L1 o con platino más 5-Fluorouracilo independiente del estado de PD-L1. Pembrolizumab y Nivolumab también se recomiendan para el tratamiento de segunda línea de cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico después de la progresión durante o después de la terapia que contiene platino (38,39).

La inclusión de Pembrolizumab en primera línea de tratamiento se basa en los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-048 (28,40). En este estudio se evaluaron los datos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásicos tratados con Pembrolizumab en monoterapia o Pembrolizumab combinado con quimioterapia vs Cetuximab con quimioterapia. La supervivencia global con Pembrolizumab en monoterapia fue superior al Cetuximab con quimioterapia (11,5 vs 10,8 meses). Interesantemente,

cuando analizan los datos en función del CPS, observaron una supervivencia de 14,9 meses para los pacientes con $CPS \geq 20$ y de 12,3 meses para los pacientes con $CPS \geq 1$. La supervivencia global con Pembrolizumab en combinación con quimioterapia fue de 13 meses. Además, la estratificación de los datos en función del CPS mostró una supervivencia de 14,7 meses en los pacientes con $CPS \geq 20$ y de 13,6 meses para los pacientes con $CPS \geq 1$. Sin embargo, la supervivencia libre de progresión no mejoró en el grupo de Pembrolizumab ni en el grupo de Pembrolizumab combinado con quimioterapia en comparación con el régimen EXTREME. Por lo tanto, estos resultados demuestran una mayor supervivencia global con Pembrolizumab en monoterapia o Pembrolizumab combinado con quimioterapia en comparación con Cetuximab-quimioterapia en las poblaciones $CPS \geq 20$ y $CPS \geq 1$ (28,40). En esta línea, recientemente, Sano *y cols.* evaluaron retrospectivamente los resultados de tratamiento con Pembrolizumab en monoterapia o Pembrolizumab con quimioterapia como primera línea de tratamiento en una cohorte de pacientes japoneses con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico. Se analizaron los resultados de tratamiento de 32 pacientes, de los cuales 16 fueron tratados con Pembrolizumab y la otra mitad con Pembrolizumab en combinación con quimioterapia. Las tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de progresión fueron de 64,5% y 54,9%, respectivamente, siendo estos resultados similares a los obtenidos en el ensayo clínico fase III KEYNOTE048 (41).

En cuanto a la eficacia y efectos del uso de inmunoterapia en monoterapia o inmunoterapia en combinación con quimioterapia como primera línea de tratamiento en el cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, se pueden encontrar diversos ensayos clínicos que estudian los eventos adversos de la inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia en el cáncer de cabeza y cuello (14,22,25,28,40,41). Los efectos adversos más comúnmente registrados fueron anemia, náuseas y fatiga (28,40). Mehra *y cols.* estudiaron la seguridad del Pembrolizumab en el cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, observando una baja prevalencia de efectos al igual que lo que se observó en nuestra cohorte. Los efectos adversos más comunes que observaron estos autores fueron, de mayor a menor frecuencia, fatiga, hipotiroidismo, rash, prurito y disminución del apetito. Respecto a los efectos adversos asociados al tratamiento de inmunoterapia, el 50% de los participantes sufrió algún efecto adverso, observándose en 4 pacientes efectos de grado 3 y en 12 pacientes efectos de grado 1 y 2 (41). En nuestra cohorte de pacientes, se observó un menor número de pacientes con efectos adversos (21,43%), de los cuales solo 1 paciente mostró un efecto de grado 3 y 2 pacientes efectos adversos de grado 1 y 2. En otro estudio, Ferris *y cols.* evaluaron la seguridad del tratamiento con Nivolumab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, detectando efectos adversos en el 61,9% de los pacientes tratados con inmunoterapia, de los cuales,

el 15,3% fueron de grado 3 y 4. Estos datos reflejan que la mayoría de los eventos adversos detectados eran de grado 1 y 2, al igual que en el presente estudio. Los efectos adversos más frecuentes que identificaron fueron fatiga, náuseas, anemia y astenia (14). En la misma línea, Haddad *y cols.* reportaron la existencia de efectos adversos en un 77% de pacientes que progresaron al tratamiento con Nivolumab, de los cuales, tan solo el 15% fueron de grado 3 y 4 (25). Esta incidencia fue similar a la observada en el estudio de Yen *y cols.*, en el cual se observaron eventos adversos en el 73,9 % de los pacientes tratados con Nivolumab, siendo, únicamente, un 8,7% eventos de grado 3 y 4. Los principales eventos adversos descritos fueron de grado 1 y 2 incluyendo pérdida de apetito, prurito, rash, fatiga e hipotiroidismo (22). Teniendo en cuenta el tamaño muestral de nuestra cohorte de pacientes en comparación con otros estudios, el número de pacientes con eventos adversos fue similar (21,43%), al igual que la frecuencia de eventos adversos en función del grado, identificándose solamente un efecto adverso de grado 3.

La toxicidad de la inmunoterapia en general es un punto analizado en todos los ensayos clínicos que evalúan dicho tratamiento, así como en el resto de los fármacos, por la importancia que posee. Los ensayos clínicos mencionados en la Tabla 1 evalúan el tratamiento con inmunoterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico, siendo los efectos secundarios más frecuentes la presencia de náuseas, fatiga, diarrea, anemia, los relacionados con la piel (rash y prurito) e hipotiroidismo. Por otra parte, los efectos recogidos en este estudio son cutáneos e intestinales de grados 1 y 2, principalmente, lo que concuerda con el perfil de seguridad de la inmunoterapia previamente reportado en la literatura científica. Entre los resultados de los diferentes ensayos clínicos anteriormente mencionados y este estudio, se pueden observar ciertas discrepancias, que pueden ser atribuibles a la limitada cohorte de pacientes analizada en nuestro estudio. Sin embargo, es importante destacar que los efectos adversos identificados en nuestra cohorte son similares a los reportados en otras investigaciones, fundamentalmente efectos adversos de grado 1 y 2.

La principal limitación de este estudio es la escasa evidencia que existe sobre el uso de este régimen de tratamiento, sobre todo, en este contexto de aplicación, del cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico. Además, el estudio es retrospectivo, con una población muy pequeña y con un reparto desigual del número de pacientes tratados con inmunoterapia en monoterapia y los tratados con inmunoterapia combinada con quimioterapia. Así mismo, no se ha analizado la supervivencia diferenciando los dos tipos de inmunoterapia en monoterapia (Nivolumab o Pembrolizumab) que recibieron parte de la cohorte analizada, ni tampoco se ha analizado la supervivencia estratificando los grupos en base al CPS, debido al pequeño tamaño muestral.

7. Conclusión

El tratamiento con inmunoterapia, tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia, es una opción eficaz y segura como primera línea de tratamiento del cáncer de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico.

La inmunoterapia combinada con quimioterapia mostró una media de supervivencia global y supervivencia libre de progresión mayor respecto a la inmunoterapia en monoterapia.

La inmunoterapia mostró ser un tratamiento seguro y bien tolerado, con un bajo porcentaje de efectos adversos, principalmente de grado 1 y 2.

8. Referencias

1. Argiris A, Karamouzis M V., Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *The Lancet*. 371(9625):1695-709.
2. Wang H, Zhao Q, Zhang Y, Zhang Q, Zheng Z, Liu S, et al. Immunotherapy advances in locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma and its relationship with human papillomavirus. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:652054
3. Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):92
4. Chow LQM. Head and neck cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(1):60-72.
5. Guigay J, Lee KW, Patel MR, Daste A, Wong DJ, Goel S, et al. Avelumab for platinum-ineligible/refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Phase Ib results from the JAVELIN solid tumor trial. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021;9(10):e002998.
6. Machiels JP, René Leemans C, Golusinski W, Grau C, Licitra L, Gregoire V. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(11):1462-75.
7. Trivedi S, Sun L, Aggarwal C. Immunotherapy for head and neck cancer. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2021;35(5):1021-37.
8. Moskovitz J, Moy J, Ferris RL. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Current Oncology Reports*. 2018;20(2):22.
9. Jiang Y, Chen M, Nie H, Yuan Y. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2019;15(5):1111-22.
10. Xie F, Xu M, Lu J, Mao L, Wang S. The role of exosomal PD-L1 in tumor progression and immunotherapy. *Molecular Cancer*. 2019;18(1):146.
11. Simó-Perdigó M, Vercher-Conejero JL, Viteri S, García-Velloso MJ. Immunotherapy, cancer and PET. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular*. 2021;40(2):123-35.
12. Cohen EEW, Bell RB, Bifulco CB, Burtneess B, Gillison ML, Harrington KJ, et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC). *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2019;7(1):184.
13. Haddad RI, Harrington K, Tahara M, Ferris RL, Gillison M, Fayette J, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus EXTREME regimen as first-line treatment for recurrent/metastatic

- squamous cell carcinoma of the head and neck: the final results of CheckMate 651. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;41(12):2166-80.
14. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncology*. 2018;81:45-51.
 15. Sacco AG, Chen R, Worden FP, Wong DJL, Adkins D, Swiecicki P, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncology*. 2021;22(6):883-92.
 16. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, Even C, Blumenschein G, Harrington KJ, et al. Nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: efficacy and safety in checkmate 141 by prior cetuximab use. *Clinical Cancer Research*. 2019;25(17):5221-30.
 17. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, Good JS, Fayette J, Bouganim N, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from a single-arm, phase II study in patients with $\geq 25\%$ tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 2019;107:142-52.
 18. Saba NF, Blumenschein G, Guigay J, Licitra L, Fayette J, Harrington KJ, et al. Nivolumab versus investigator's choice in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in CheckMate 141 by age. *Oral Oncology*. 2019;96:7-14.
 19. Harrington KJ, Kong A, Mach N, Chesney JA, Fernandez BC, Rischin D, et al. Talimogene laherparepvec and pembrolizumab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (MASTERKEY-232): a multicenter, phase 1b study. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(19):5153-61.
 20. Ferris RL, Haddad R, Even C, Tahara M, Dvorkin M, Ciuleanu TE, 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. *Annals of Oncology*. 2020;31(7):942-50.
 21. Rodriguez CP, Wu Q, Voutsinas J, Fromm JR, Jiang X, Pillarisetty VG, et al. A phase II trial of pembrolizumab and vorinostat in recurrent metastatic head and neck squamous cell carcinomas and salivary gland cancer. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(4):837-45.
 22. Yen CJ, Kiyota N, Hanai N, Takahashi S, Yokota T, Iwae S, et al. Two-year follow-up of a

- randomized phase III clinical trial of nivolumab vs. the investigator's choice of therapy in the Asian population for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141). *Head Neck*. 2020;42(10):2852-62.
23. Fuereder T, Minichsdorfer C, Mittlboeck M, Wagner C, Heller G, Putz EM, et al. Pembrolizumab plus docetaxel for the treatment of recurrent/metastatic head and neck cancer: a prospective phase I/II study. *Oral Oncology*. 2022;124:105634.
 24. Recchia F, Candeloro G, Di Staso M, Necozone S, Bisegna R, Bratta M, et al. Maintenance immunotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Journal of Immunotherapy*. 2008;31(4):413-9.
 25. Haddad R, Concha-Benavente F, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, 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.
 26. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncology*. 2016;17(7):956-65.
 27. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(19):1856-67.
 28. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet*. 2019;394(10212):1915-28.
 29. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, 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. *The Lancet*. 2019;393(10167):156-67.
 30. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu S V., Gilbert J, et al. Pembrolizumab for platinum- and cetuximab-refractory head and neck cancer: results from a single-arm, phase II study. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(14):1542-9.
 31. Siu LL, Even C, Mesía R, Remenar E, Daste A, Delord JP, et al. Safety and efficacy of durvalumab with or without tremelimumab in patients with PD-L1-low/negative recurrent or metastatic HNSCC: the phase 2 CONDOR randomized clinical trial. *JAMA Oncology*.

- 2019;5(2):195-203.
32. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *British Journal of Cancer*. 2018;119(2):153-59.
 33. Chow LQM, Haddad R, Gupta S, Mahipal A, Mehra R, Tahara M, et al. Antitumor activity of pembrolizumab in biomarker-unselected patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: results from the phase Ib KEYNOTE-012 expansion cohort. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(32):3838-45.
 34. Umscheid CA, Margolis DJ, Grossman CE. Key concepts of clinical trials: a narrative review. *Postgraduate Medicine*. 2011;123(5):194-204.
 35. Aguin S, Carral A, Iglesias L, Pena C, Molina A, Costa M, et al. Real-world data of paclitaxel and cetuximab in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Diagnosis & Prognosis*. 2023;3(2):264-71.
 36. Rivera F, García-Castaño A, Vega N, Vega-Villegas ME, Gutiérrez-Sanz L. Cetuximab in metastatic or recurrent head and neck cancer: the EXTREME trial. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2009;9(10):1421-8.
 37. Ho AL. Immunotherapy, chemotherapy, or both: options for first-line therapy for patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(4):736-41.
 38. de Sousa LG, Ferrarotto R. Pembrolizumab in the first-line treatment of advanced head and neck cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2021;21(12):1321-31.
 39. Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Natur Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):92.
 40. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, Souli D, Tahara M, De Castro G, et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy in recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: updated results of the phase III KEYNOTE-048 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022;41(4):790-802.
 41. Sano D, Tokuhisa M, Takahashi H, Hatano T, Nishimura G, Ichikawa Y, et al. Real-world therapeutic outcomes of the pembrolizumab regimen as first-line therapy for recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: a single-center retrospective cohort study in Japan. *Anticancer Research*. 2022;42(9):4477-84.