



Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO



Teresa de Jesús Pérez Leiva



**Universidad de Sevilla
Facultad de Farmacia
Trabajo Fin de Grado
Grado en Farmacia**

AVANCES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Teresa de Jesús Pérez Leiva

Departamento de Farmacología y Farmacoterapia

Área de Farmacología

Tutor: José Manuel Calderón Montaña

Trabajo de Revisión Bibliográfica

Sevilla, Junio 2023

Imagen de la portada tomada de la web del instituto maxilofacial

<https://www.institutomaxilofacial.com/es/tratamiento/cirugia-oral-y-maxilofacial-tumores-de-cabeza-y-cuello>

RESUMEN

El cáncer de cabeza y cuello es un tipo de cáncer poco frecuente cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, afectando principalmente a hombres mayores de 50 años. Engloba varios tipos de tumores en distintas zonas, como la cavidad oral, faringe, laringe, glándulas salivares o senos paranasales. Entre los principales factores de riesgo destacan virus como el papiloma o Epstein-Barr, alcohol y tabaco.

El diagnóstico se realiza mediante endoscopia, punción de ganglios o pruebas de imagen, y es necesario confirmar mediante biopsia. La mayoría de los tumores se diagnostican en estadios avanzados o metastásicos. En estas etapas aparecen síntomas como mucositis, dificultar al tragar, xerostomía o llagas en la boca.

El tratamiento no farmacológico es útil sobre todo en etapas iniciales del tumor, e incluye la cirugía y radioterapia. El tratamiento farmacológico se utiliza en etapas más avanzadas o metastásicas, tanto en monoterapia como combinado con el no farmacológico, e incluye la quimioterapia, terapia dirigida e inmunoterapia. En la quimioterapia destacan el cisplatino, que se une y rompe la cadena de ADN, y el metotrexato, que es un antimetabolito del ácido fólico. La terapia dirigida incluye anticuerpos monoclonales contra el EGFR, como cetuximab, e inhibidores de la tirosina quinasa, como erlotinib y gefitinib. La reciente introducción de la inmunoterapia en este tipo de cáncer ha incrementado la supervivencia de los pacientes, e incluye anticuerpos monoclonales contra la proteína PD-1, como pembrolizumab y nivolumab.

También existen nuevos medicamentos contra este tipo de cáncer, aunque aún se encuentran en fases clínicas y no se han aprobado para su uso en humanos. Sin embargo, algunos de estos están aportando resultados prometedores en quimioterapia (xevinapant), terapia dirigida (panitumumab y lenvatinib) o inmunoterapia (camrelizumab).

Palabras clave: cáncer de cabeza y cuello; radioterapia; cisplatino; terapia dirigida; inmunoterapia.

ABREVIATURAS

- AEMPS.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- ASCO.- American Society of Clinical Oncology
- CPS.- Puntuación positiva combinada
- EGFR.- Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico
- IAP.- Proteínas Inhibidoras de la Apoptosis
- IMRT.- Radioterapia de Intensidad Modulada
- NIH.- National Institutes of Health
- OMS.- Organización Mundial de la Salud
- PBT.- Haz de protones
- PD-1.- Proteína de muerte celular programada 1
- PD-L1.- Ligando de la PD-1
- PET.- Tomografía por Emisión de Positrones
- RMN.- Resonancia Magnética Nuclear
- RO.- Tasa de Respuesta Objetiva
- RPC.- Respuesta Patológica Completa
- SEOM.- Sociedad Española de Oncología Médica
- SG.- Supervivencia General o global
- SLP.- Supervivencia Libre de Progresión
- SOD.- Superóxido Dismutasa
- TC.- Tomografía Computarizada
- TCE.- Tasa de Control de la Enfermedad
- TD.- Tiempo hasta el Deterioro
- TPS.- Proporción de marcador tumoral
- TSG.- Tasa de Supervivencia General o global
- TSLP.- Tasa de Supervivencia Libre de Progresión
- VPH.- Virus del Papiloma Humano

INDICE

1. Introducción	4
1.1 Generalidades del cáncer de cabeza y cuello	4
1.2 Tipos de cáncer de cabeza y cuello	5
1.3 Etiología y factores de riesgo en el cáncer de cabeza y cuello	6
1.4 Fisiopatología del cáncer de cabeza y cuello	7
1.5 Diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello	8
1.6 Marcadores de referencia y biología molecular del cáncer de cabeza y cuello	9
1.7 Estadios del cáncer de cabeza y cuello	9
2. Objetivos	11
3. Material y métodos	11
4. Resultados y discusión	13
4.1 Tratamiento actual del cáncer de cabeza y cuello	13
4.2 Tratamiento no farmacológico contra el cáncer de cabeza y cuello	15
4.2.1 Cirugía	15
4.2.2 Radioterapia	15
4.3 Tratamiento farmacológico contra el cáncer de cabeza y cuello	16
4.3.1 Quimioterapia	17
4.3.2 Terapia dirigida	19
4.3.3 Inmunoterapia	20
4.4 Fármacos en fase clínica contra el cáncer de cabeza y cuello	21
4.4.1 Nuevos fármacos en quimioterapia	23
4.4.2 Nuevos fármacos en terapia dirigida	24
4.4.3 Nuevos fármacos en inmunoterapia	26
4.4.4 Fármacos en ensayos clínicos contra los principales efectos adversos	31
5. Conclusiones	33
6. Bibliografía	33

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Generalidades del cáncer de cabeza y cuello

El término de cáncer de cabeza y cuello engloba a un grupo de tumores malignos localizados en la zona de la cabeza y el cuello, excluyendo los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos (NIH, 2021; SEOM, 2023). En este tipo de tumores se produce un crecimiento descontrolado de células, principalmente de las células escamosas (epiteliales planas) que recubren las superficies de las mucosas de la zona de la cabeza y el cuello (carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello), aunque también pueden originarse en las glándulas salivales, los senos o los músculos o los nervios de la cabeza y el cuello (Leemans et al., 2018).

A pesar de que este tipo de cáncer se consideraba poco frecuente, se ha incrementado su incidencia en la actualidad, especialmente en la zona bucofaríngea (Ferlay et al., 2019). Actualmente representa aproximadamente un 3-5% de todos los casos de cáncer. Como se muestra en la **Tabla 1**, en España se estima que habrá más de 10.000 nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello en 2023, mientras que el número de muertes por este tipo de cáncer en 2021 fue superior a las 3.500 (SEOM, 2023).

Tabla 1. Casos de cáncer de cabeza y cuello esperados en España en 2023 y muertes por este tipo de cáncer en España en 2021 (elaboración propia a partir de los datos obtenidos de Sociedad Española de Oncología Médica).

TIPO DE CÁNCER	CASOS ESPERADOS EN 2023			NÚMERO DE MUERTES EN 2021		
	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Cavidad oral y faringe	7.882	5.644	2.238	2.451	1.723	728
Laringe	3.378	2.983	395	1.158	1.066	92
Total	11.260	8.627	2.633	3.609	2.789	820

El riesgo de desarrollar este tipo de cáncer aumenta con la edad, sobre todo a partir de los 50 años (Vigneswaran y Williams, 2014). Además, es mucho más frecuente en hombres, con una incidencia entre 2 y 4 veces mayor que en mujeres (Sabatini y Chiocca, 2020).

1.2 Tipos de cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello incluye tumores en cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), los senos paranasales, nasofaringe, hipofaringe, laringe, lengua y glándulas salivares. Dentro de este conjunto de tumores, los más comunes son los tumores en la cavidad bucal, faringe y laringe (Pezdirec et al., 2019). En la **Figura 1** se muestran las zonas anatómicas a las que afecta este tipo de cáncer.

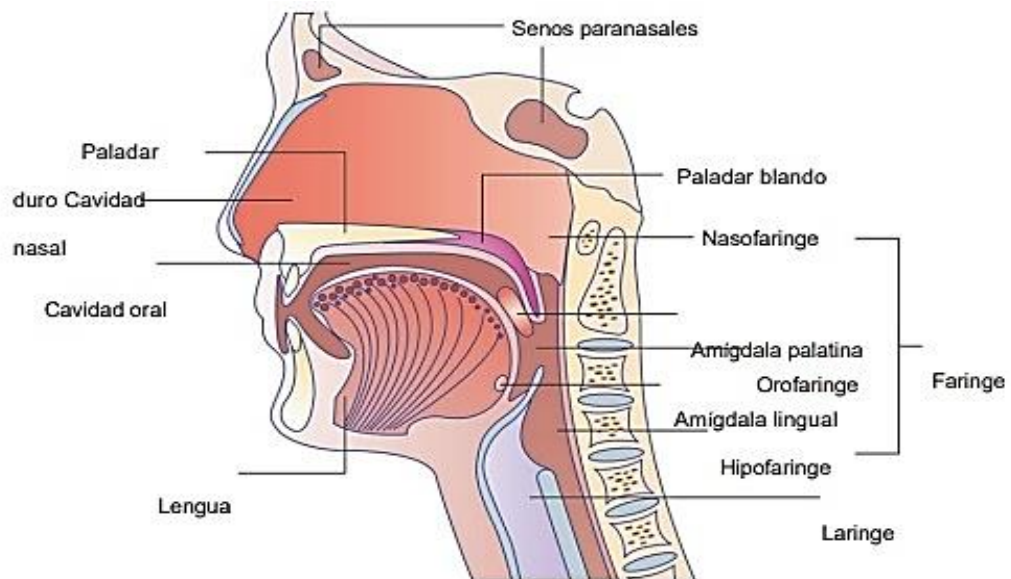


Figura 1. Zonas anatómicas que se incluyen en el cáncer de cabeza y cuello (Sabatini y Chiocca, 2020).

El tumor en la cavidad oral es el más común dentro del cáncer de cabeza y cuello, y se puede dar en labios, encías o paladar duro entre otros, siendo en el 90% de los casos carcinomas de células escamosas (Montero y Patel, 2015). Suelen comenzar como una mancha blanca o roja en la encía, lengua o mucosa bucal, inflamación o bulto maxilar (Wong y Wiesenfeld, 2018). Además de problemas dentales, los pacientes pueden mostrar trismus, xerostomía y tos (Lavdaniti et al., 2022).

El tumor en senos paranasales y cavidad nasal se trata de un tipo raro de cáncer, pero muy agresivo, ya que se detecta en etapas avanzadas y es difícil de tratar. Entre los síntomas destacan congestión nasal unilateral, rinorrea, sangrado nasal, inflamación e infección crónica sin respuesta a antibióticos (Jégoux et al., 2013).

El tumor en la faringe o garganta se puede dar en la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe. Es común que se disemine a los ganglios, principalmente de la región retrofaríngea, yugular superior y espinal, de forma bilateral (Compton et al., 2012).

El tumor en la laringe afecta a las cuerdas vocales y epiglotis, generando dificultades en el habla, respiración y deglución, con posible ronquera previa (Steuer et al., 2016).

Entre los tumores en las glándulas salivales destaca el carcinoma mucoepidermoide, y suelen provocar inflamación crónica alrededor del maxilar, parálisis facial, afectación del nervio facial con dolor y linfadenopatía (Ettl et al., 2012).

1.3 Etiología y factores de riesgo en el cáncer de cabeza y cuello

Los factores de riesgo en el cáncer de cabeza y cuello son muy variados, entre los que destacan infecciones virales, como el virus del papiloma humano (VPH) o el virus Epstein-Barr, alcohol, tabaco, exposición laboral, radiaciones y factores alimenticios y ambientales (Tota et al., 2019).

La infección crónica por VPH, sobre todo el serotipo 16, afecta a las amígdalas o la base de la lengua, y hasta hace poco no se consideraba un factor de riesgo en este cáncer. En los tumores de pacientes VPH positivos se han detectado menos mutaciones y una menor mortalidad, aunque sigue siendo un factor relevante (Agrawal et al., 2011). En su prevención es importante la vacunación y una detección precoz, aunque en hombres no es habitual la vacunación contra el VPH (Yan et al., 2020).

El virus de Epstein-Barr queda latente en linfocitos B de tejidos linfoides, y se replica en epitelios de revestimiento de la faringe y glándulas salivales, entre otros. Además, se ha detectado una serología positiva en la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Rahman et al., 2022).

El alcohol y tabaco tienen un efecto sinérgico, aunque pueden afectar por separado o incluso mediante una exposición pasiva al humo del tabaco (Argiris et al., 2008). El alcohol por separado se relaciona con el 4% de los casos, mientras que el tabaco con el 75%. Sin embargo, el consumo de alcohol y tabaco al mismo tiempo aumenta la posibilidad de desarrollar cáncer de cabeza y cuello hasta 40 veces (Hashim et al., 2019). Estos se relacionan principalmente con tumores en la cavidad oral, hipofaringe y laringe, y se diferencian de los asociados al VPH, con una mayor mortalidad (Li et al., 2023).

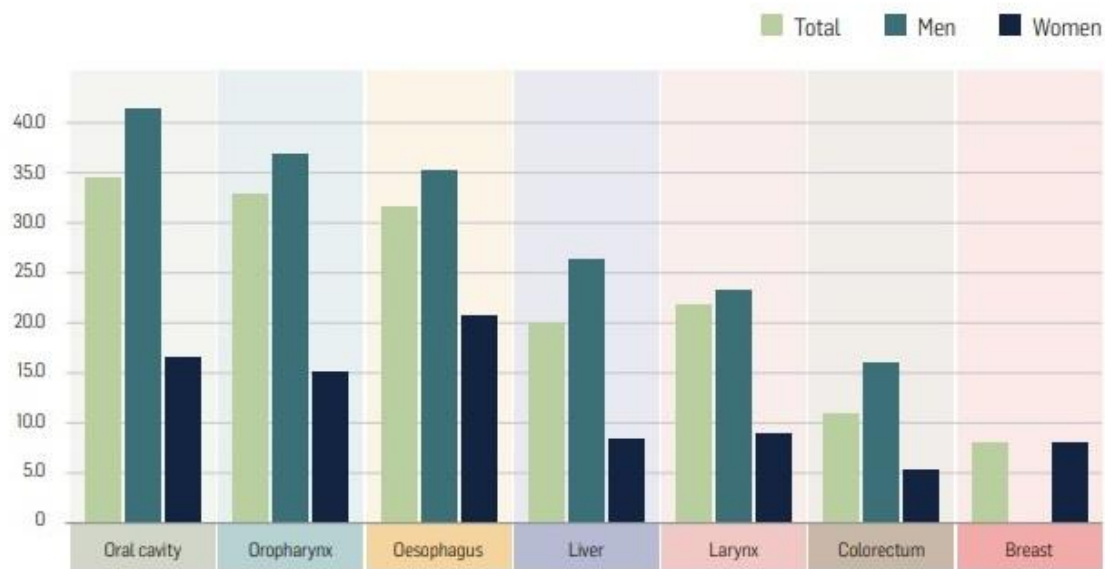


Figura 2. Porcentaje de muertes de distintos tipos de cáncer relacionadas al alcohol, distinguiendo entre hombres y mujeres (OMS).

En la **Figura 2** se muestra el efecto del alcohol en distintos tipos de cáncer, observando que en el caso de tumores en la cavidad oral y orofaringe es mucho más marcado que en otros tipos desarrollados en este trabajo, como por ejemplo tumores laríngeos.

1.4 Fisiopatología del cáncer de cabeza y cuello

Los tumores de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados, siendo el pronóstico peor cuanto peor diferenciados estén. Es frecuente que las células del tumor primario se diseminen a través de los vasos sanguíneos o linfa y formen nuevos tumores en otros órganos (tumores secundarios). Este proceso es conocido como metástasis, siendo la causa más frecuente de muerte en estos pacientes (Vokes, 2022).

Histológicamente, como se muestra en la **Figura 3**, comienza con una hiperplasia de células epiteliales, seguida de displasia leve, moderada o grave, que evoluciona a un carcinoma en la zona, y finalmente un carcinoma invasor (Johnson et al., 2020).

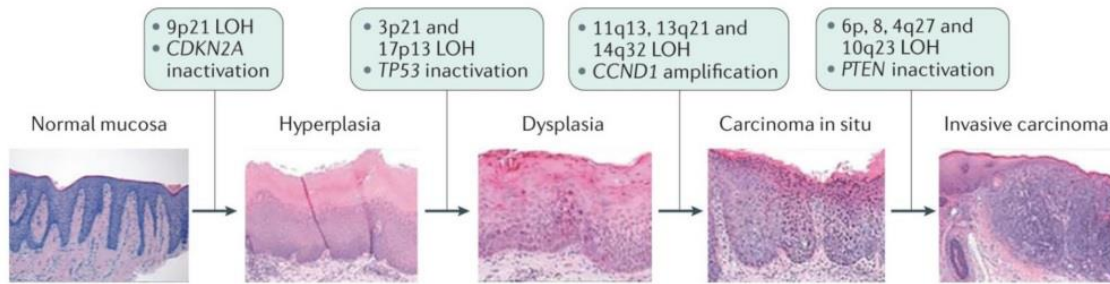


Figura 3. Histología de la mucosa en las distintas fases del desarrollo del carcinoma (Johnson et al., 2020).

1.5 Diagnóstico del cáncer de cabeza y cuello

En el cáncer de cabeza y cuello aparecen síntomas específicos e inespecíficos. Entre los específicos o locales destacan mucositis, dificultad para respirar o masticar, dolor y picor en la piel, resfriados frecuentes, xerostomía, llagas en la boca o problemas dentales (Townes et al., 2020). Entre los síntomas inespecíficos destacan alteraciones del sueño, síntomas gastrointestinales (náuseas y vómitos), alteraciones neurológicas, úlceras que no cicatrizan, lesiones dolorosas intensas u obstrucción de las vías respiratorias (Mathew et al., 2021).

En una gran parte de los casos, los síntomas aparecen cuando el tumor se encuentra en etapas avanzadas. Por ejemplo, solamente el 30% de los tumores en la cavidad oral y faringe son diagnosticados cuando todavía se encuentran localizados en el tejido original (Siegel et al., 2023).

Para el diagnóstico, se debe tener en cuenta la historia clínica del paciente y tomar medidas para reducir el retraso en el diagnóstico y así comenzar el tratamiento en etapas tempranas del tumor. Además, se debe realizar una exploración, examen indirecto en espejo o endoscopia directa y palpación de la zona (Mesia et al., 2021).

Entre las pruebas utilizadas en el diagnóstico destacan endoscopia, punción de ganglios para citología, determinación del VPH y pruebas de imagen, como Resonancia Magnética Nuclear (RMN), Tomografía Computarizada (TC) cervical, radiografía o Tomografía por Emisión de Positrones (PET). Si estas pruebas son negativas se puede descartar la presencia de tumores, pero si hay dudas es necesario confirmar con una biopsia del tejido, principalmente mediante aspiración con aguja fina (Iglesias-Docampo et al., 2018).

1.6 Marcadores de referencia y biología molecular el cáncer de cabeza y cuello

Los marcadores tumorales indican el grado de evolución y aportan información sobre la respuesta al tratamiento del tumor, lo que permite adecuar el tratamiento a cada caso (Shen et al., 2019). Entre los marcadores de referencia destacan los siguientes:

- Presencia de la proteína p21 y activación mTOR, que se relaciona con un peor pronóstico. La activación descontrolada de la mTOR se ha observado en más del 90% de cáncer de cabeza y cuello (Tan et al., 2019).
- Mutaciones en la proteína supresora de tumores p53 y la proteína Rb, provocando su inactivación y supresión de puntos de control celular y, por tanto, contribuyendo a la proliferación celular descontrolada que caracteriza a las células cancerosas. Estas mutaciones se han asociado con la infección por VPH (Szymonowicz y Chen, 2020).
- Sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que se relaciona con las resistencias al tratamiento y se considera un marcador de mal pronóstico (Nair et al., 2022).

1.7 Estadios del cáncer de cabeza y cuello

Es importante conocer el estadio en que se encuentra el cáncer para adecuar la atención médica. Con algunas pruebas de imagen utilizadas para el diagnóstico se puede establecer también el estadio del cáncer, aunque se suele utilizar el sistema TNM (Compton et al., 2012). En la **Figura 4** se muestran imágenes de los distintos estadios del cáncer de cabeza y cuello según este sistema de clasificación:

- La T hace referencia al tumor principal, y se expresa con un valor numérico del 0 al 4, aumentando la gravedad e invasividad del tumor cuanto mayor sea el valor.
- La N hace referencia al tamaño y número de ganglios linfáticos implicados, y se expresa con un valor numérico del 0 al 3.
- La M hace referencia a la metástasis, y se expresa como 0 si no existe o como 1 si existe.












Definición de TNM				Estadificación por grupos		
Etapa I	T1  Tumor ≤ 2 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	N0  N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales		T1	N0	M0
Etapa II	T2  Tumor ≥ 2 cm, pero no mayor de 4 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	N0  N0: No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales		T2	N0	M0
Etapa III	T3  Tumor ≥ 4 cm o tumor con extensión extraparenquimatosa o ambas	N1  N1: Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, ≤ 3 cm en su dimensión más grande		T3	N0	M0
				T1	N1	M0
				T2	N1	M0
				T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a  El tumor invade la piel, mandíbula, conducto auditivo o nervio facial	N2  N2a: Metástasis en un ganglio linfático ipsilateral, >3 cm, pero ≤ 6 cm N2b: Metástasis en varios ganglios linfáticos ipsilaterales, pero ninguno >6 cm N2c: Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, pero ninguno >6 cm		T4a	N0	M0
				T4a	N1	M0
				T1	N2	M0
				T2	N2	M0
				T3	N2	M0
				T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b  El tumor invade la base del cráneo, las apófisis pterigoides o rodea la arteria carótida o bien, combinaciones de éstas.	N3  N3: Metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su dimensión más grande		T4b	Cualquier N	M0
				Cualquier T	N3	M0
Etapa IVC		M1 		Cualquier T	Cualquier N	M1

Figura 4. Estadios según el sistema TNM para el cáncer de cabeza y cuello (Vokes, 2022).

Un 30% de los tumores se diagnostican en etapas I y II (localizados), un 52% en etapa III (con diseminación a los ganglios) y un 10% en etapa IV (con metástasis).

En la **Figura 5** se muestra en que estadio suele encontrarse el tumor y la tasa de supervivencia a 5 años según cada estadio. Como se puede observar, cuanto más avanzado se encuentra el tumor menor es la tasa de supervivencia, siendo más comunes los tumores regionales o en etapa III (Guo et al., 2021; Siegel et al., 2023). La probabilidad de supervivencia a 5 años es inferior al 40% en casos metastásicos (Lubov et al., 2021).

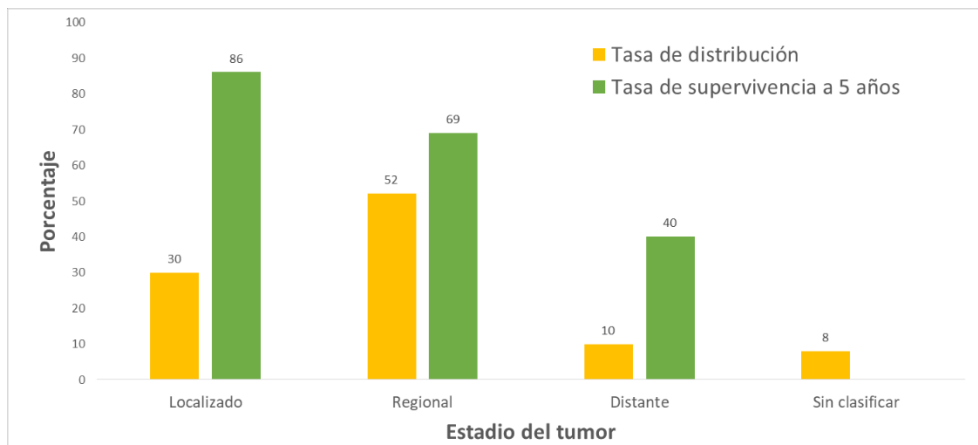


Figura 5. Tasa de distribución y de supervivencia del cáncer de cabeza y cuello según el estadio del tumor (elaboración propia a partir de los datos de Siegel et al., 2023).

2. OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica sobre los avances en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Para cumplir con este objetivo, se establecen los siguientes objetivos secundarios:

- Realizar una revisión de los principales tratamientos utilizados actualmente contra este cáncer.
- Determinar cuál o cuáles de estos tratamientos son los más utilizados y eficaces.
- Conocer las estrategias terapéuticas en estudio en las que se basará el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello en los próximos años, centrándose en los ensayos clínicos de fase III de los últimos 10 años.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para esta revisión bibliográfica se han utilizado fuentes de información primarias y secundarias. Entre estas fuentes destacan libros de texto y artículos científicos. También se han utilizado páginas web de organismos oficiales, como la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), National Institutes of Health (NIH) o American Society of Clinical Oncology (ASCO).

Los artículos científicos se han obtenido de distintas bases de datos, como PubMed, ScienceDirect y Scopus. Para la búsqueda en estas bases de datos se han utilizado distintas palabras clave. Entre las palabras clave primarias destacan “*head neck cancer*”

“head neck cancer treatment” “head neck cancer advances”. Entre las palabras clave secundarias destacan “head neck cancer symptoms” “head neck cancer diagnosis” “head neck cancer risk factors” “head neck cancer markers” “head neck cancer statistics”. En la **Figura 6** se muestran los artículos obtenidos en cada base datos para las palabras clave consultadas. Entre todos los artículos encontrados se han seleccionado principalmente artículos posteriores al año 2013.

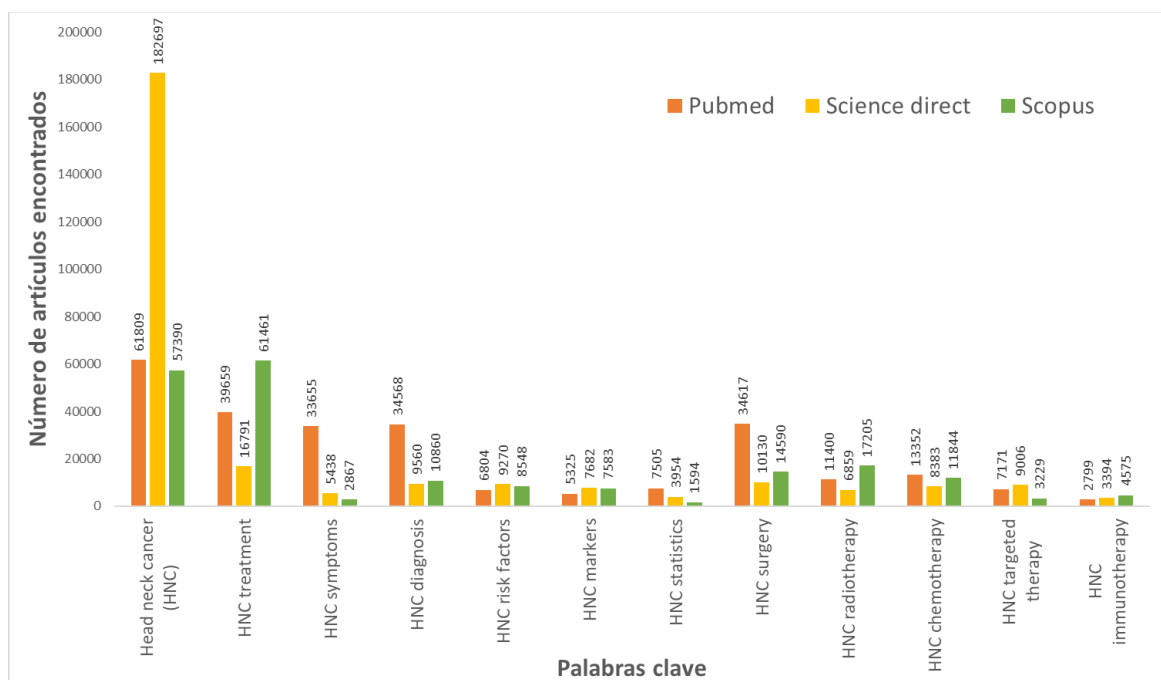


Figura 6. Número de artículos obtenidos tras la búsqueda por palabras clave en las bases de datos (elaboración propia).

Los ensayos clínicos se han obtenido de la base de datos clinicaltrials.gov. Para su búsqueda se han utilizado los filtros “head neck cancer”, “phase III and phase IV” y “study start from 01/01/2013”, obteniendo 110 resultados. Sin embargo, no se han utilizado todos los ensayos clínicos encontrados, ya que algunos hacían referencia a fármacos ya comercializados para este tipo de cáncer o carecían de interés para el objetivo de esta revisión. Además, algunos de estos ensayos clínicos no disponen de resultados publicados, por lo que ha sido necesario recurrir a artículos científicos relacionados con dichos ensayos para completar la información.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El cáncer de cabeza y cuello engloba una gran variedad de tumores. Por lo tanto, para poder realizar una revisión del tratamiento actual y con una extensión razonable se ha enfocado desde un punto de vista general, sin entrar en el tratamiento concreto de cada tipo de tumor.

4.1 Tratamiento actual contra el cáncer de cabeza y cuello

Previo al tratamiento es importante un buen y precoz diagnóstico, ya que puede aportar información sobre el estado del tumor y enfocar mejor la estrategia terapéutica (Abati et al., 2020). En la **Figura 7** se muestra el procedimiento a seguir desde que el paciente acude con síntomas compatibles con un cáncer hasta que se inicia el tratamiento.

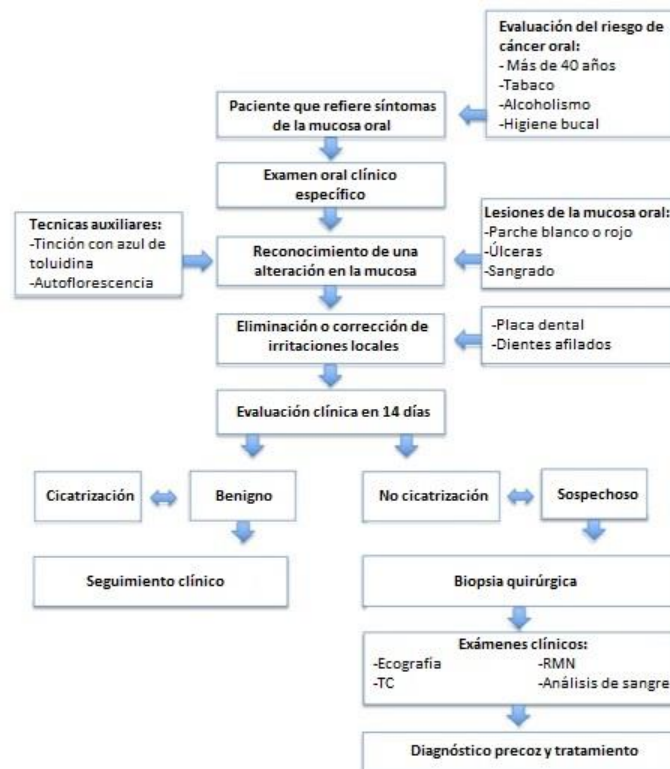


Figura 7. Diagrama de flujo en el diagnóstico del cáncer antes de iniciar el tratamiento (adaptada de Abati et al., 2020).

Actualmente, se puede clasificar el tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello en farmacológico y no farmacológico (Vokes, 2022; ASCO, 2022), como se muestra en la **Figura 8**.

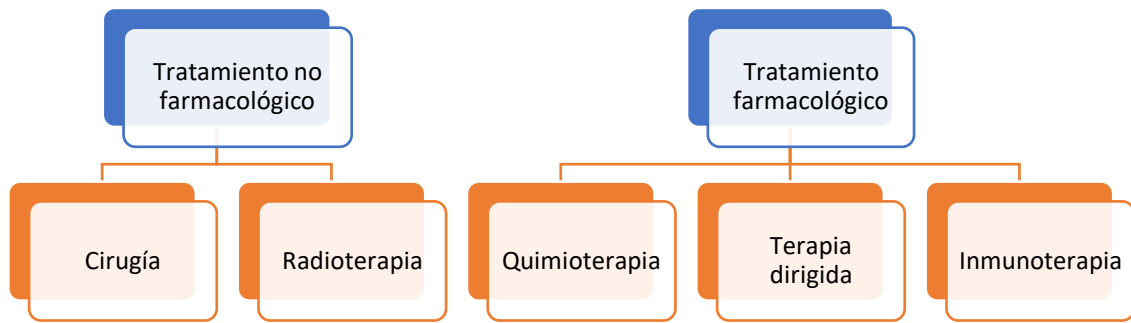


Figura 8. Tipos de tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello (elaboración propia).

La elección de un tipo de tratamiento u otro depende de varios factores, como el tipo de cáncer, el estadio, los efectos que provoque en la salud del paciente o su edad (American Cancer Society, 2018). El tipo y estadio del cáncer determina si el tratamiento más adecuado será farmacológico o no farmacológico, mientras que la edad es más importante en el tratamiento farmacológico, ya que las personas de edad avanzada suelen ser más propensas a padecer efectos adversos (Okuda et al., 2022). También se ha observado en varios estudios que los pacientes VPH positivos tienen un mejor pronóstico y una mejor respuesta al tratamiento que los VPH negativos, tanto en estadios iniciales del cáncer como más tardíos. Aunque no se conoce exactamente el mecanismo de este efecto, los autores lo relacionan con la sensibilidad a la radioterapia de este tipo de tumores. Sin embargo, este efecto desaparece en pacientes fumadores (Gillison et al., 2019; Montero, 2018; Geiger et al., 2014). En la **Figura 9** se muestra una comparación de la supervivencia en grupos de pacientes VPH negativo y positivo, en tratamiento con quimiorradioterapia a dosis altas y cisplatino semanal durante 8 años, siendo la supervivencia superior al 80% para el grupo VPH positivo y aproximadamente del 60% para el grupo VPH negativo.

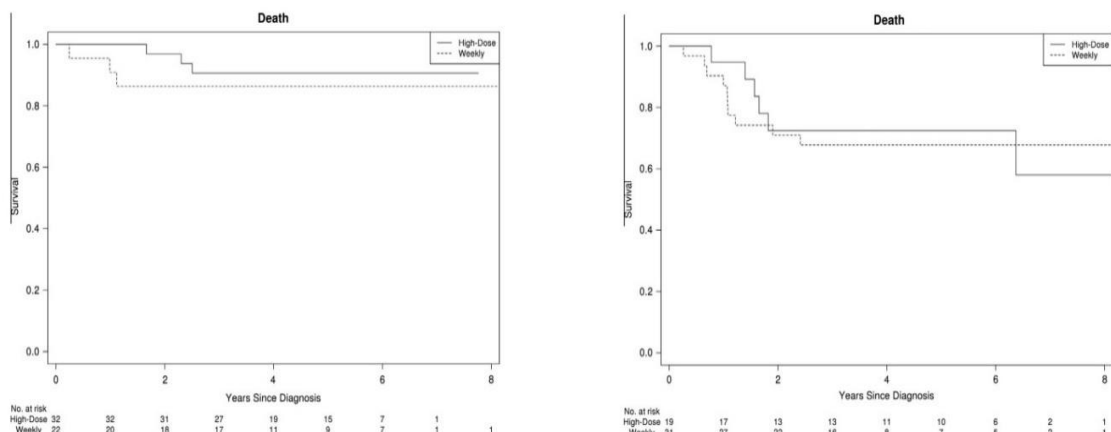


Figura 9. Comparación de la supervivencia de grupos de pacientes VPH positivos (izquierda) y VPH negativos (derecha) en tratamiento con quimiorradioterapia a dosis altas y cisplatino semanal durante 8 años desde el diagnóstico (Geiger et al., 2014).

4.2 Tratamiento no farmacológico contra el cáncer de cabeza y cuello

El tratamiento no farmacológico para el cáncer de cabeza y cuello incluye la cirugía y la radioterapia. Este tipo de tratamiento se utiliza principalmente en cáncer en estadio T1 o T2, es decir, tumores localizados sin afectación de ganglios ni metástasis (Leao et al., 2022).

Según el tipo y estadio del tumor se utiliza un tipo u otro, siendo más común la cirugía en tumores de la cavidad bucal o en tumores pequeños y localizados, y la radioterapia en tumores de la laringe o en estadios más avanzados (Ellis et al., 2018).

4.2.1 Cirugía

El objetivo de la cirugía es extirpar el tumor, junto con al menos 5 mm del tejido sano que lo rodea. En tumores en estadio inicial puede ser suficiente únicamente con cirugía, mientras que en tumores más avanzados no suele ser suficiente y se requiere un tratamiento adicional, como radioterapia o quimioterapia. Esto se conoce como cirugía resectiva (Wong y Wiesenfeld, 2018).

En ocasiones puede ser necesaria otro tipo de cirugía, conocida como cirugía plástica o reconstructiva, que se usa cuando es necesario extirpar un tejido ajeno al tumor, como parte de la piel, lengua o faringe, con el objetivo de reemplazar este tejido extirpado (Sakuraba et al., 2013).

También se incluyen en este tipo de tratamiento la tecnología láser y la disección. La tecnología láser suele usarse en tumores de laringe en estadios tempranos, y la disección se usa en ganglios linfáticos cuando existe sospecha de diseminación del tumor, sobre todo en la zona del cuello (ASCO, 2022).

4.2.2 Radioterapia

La radioterapia trata de producir radiaciones ionizantes de alta energía, como rayos X, con el objetivo de dañar el material genético de las células cancerosas y producir la muerte celular. Suele usarse sola o en combinación con otros tipos de tratamiento, para

curar o disminuir los síntomas del cáncer (Society for Medical Oncology European, 2021).

Las radiaciones se administran durante un período de tiempo y una cantidad determinadas, lo que se conoce como fraccionamiento, que puede ser hiperfraccionamiento o fraccionamiento acelerado. El hiperfraccionamiento consiste en aplicar pequeñas dosis de radioterapia dos o tres veces al día, principalmente para disminuir la toxicidad en células normales, mientras que en el fraccionamiento acelerado se usan dosis mayores para disminuir el tiempo de tratamiento (Alfouzan, 2021).

La radioterapia se usa mucho en pacientes ancianos, ya que tiene menor riesgo de efectos adversos, aunque la edad no debe ser un criterio de exclusión de otros tratamientos (Fasano et al., 2022). Entre los principales efectos adversos de la radioterapia se encuentran caries dentales, problemas en la deglución o el habla, irritación de la piel, llagas, dolores óseos, náuseas e incluso hipotiroidismo (si se afecta la zona del tiroides), aunque la mayoría de estos efectos desaparece al finalizar el tratamiento (ASCO, 2022).

En cuanto a la técnica, destacan la radioterapia de intensidad modulada o haz externo (IMRT) y el haz de protones (PBT). La IMRT es la más utilizada, y se compone de haces pequeños de fotones o protones con distinta intensidad que irradian con precisión sobre las células tumorales, controlando la intensidad de radiación de cada haz. La PBT es aún más específica sobre las células tumorales, ya que se usan protones que irradian rayos de alta energía que quedan atrapados en estas células, sin alcanzar a las células sanas (Fazer-Posorske, 2021).

4.3 Tratamiento farmacológico contra el cáncer de cabeza y cuello

El tratamiento farmacológico para el cáncer de cabeza y cuello incluye la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia. Este tipo de tratamiento se utiliza principalmente para tumores avanzados o con metástasis ganglionar, generalmente en combinación con el tratamiento no farmacológico para obtener mejores resultados (Vokes, 2022).

4.3.1 Quimioterapia

La quimioterapia consiste en el uso de medicamentos contra las células cancerosas, impidiendo su crecimiento y división. Se administra por vía oral o intravenosa, en forma de ciclos separados en el tiempo, con períodos de descanso entre cada ciclo. Afecta también a células sanas, por lo que puede provocar efectos adversos como náuseas, vómitos, diarrea, cansancio, pérdida del apetito, pérdida del cabello e infecciones recurrentes, aunque estos suelen desaparecer al tiempo de finalizar el tratamiento (Fisusi y Akala, 2019). Entre los tipos de quimioterapia utilizados en el cáncer de cabeza y cuello destacan los siguientes:

- Quimioterapia de inducción. Se utiliza antes de aplicar otros tratamientos, como radioterapia o cirugía, y se basa principalmente en terapias combinadas de cisplatino, docetaxel y 5-fluorouracilo (Lim et al., 2021).
- Quimioterapia concurrente o concomitante. Consiste en la combinación de quimioterapia y radioterapia, principalmente cisplatino a dosis altas junto con radioterapia de fraccionamiento convencional. Es el tratamiento más estudiado y uno de los más usados, principalmente en tumores en etapas intermedias o avanzadas, pero su perfil de toxicidad hace que no pueda utilizarse en todos los pacientes (Jacinto et al., 2018).

El principal medicamento utilizado en la quimioterapia del cáncer de cabeza y cuello es el cisplatino, además de sus derivados carboplatino y oxaliplatino. Estos compuestos se diferencian en los radicales unidos al átomo de platino, como se muestra en la **Figura 10**, lo que cambia ligeramente la potencia y los efectos adversos del fármaco. Entre los efectos adversos de los compuestos de platino destacan nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, cardiotoxicidad y otros como ototoxicidad, mielosupresión y reacciones alérgicas. Los más utilizados son el cisplatino, que es el más potente, y el carboplatino, que tiene menos efectos adversos, principalmente nefrotóxicos (Dasari y Tchounwou, 2014).

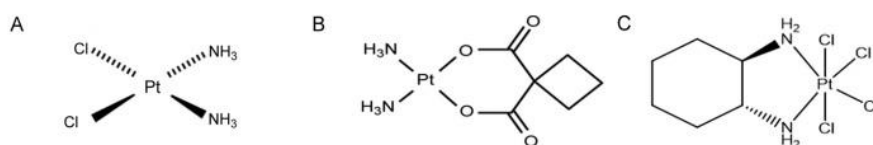


Figura 10. Estructuras de los fármacos derivados de platino: (A) cisplatino, (B) carboplatino y (C) oxaliplatino (Dasari y Tchounwou, 2014).

El cisplatino actúa principalmente por su unión a las bases nitrogenadas del ADN nuclear, sobre todo en el N7 de la guanina por ataque nucleofílico. Esto provoca un impedimento estérico y una torsión de la doble hélice, dando lugar a la rotura de la cadena de ADN y la muerte celular (Ghosh, 2019), como se muestra en la **Figura 11**. Sin embargo, también tiene otros efectos, como la producción de especies reactivas de oxígeno por ataque al ADN mitocondrial, la liberación de proteasas por destrucción de lisosomas o la disminución del almacenamiento de calcio por degradación del retículo endoplásmico (Makovec, 2019).

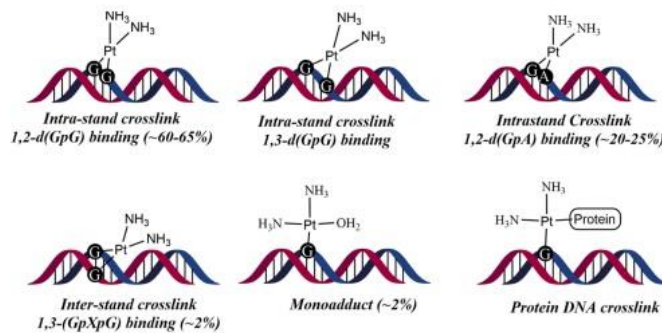


Figura 11. Distintos tipos de aductos formados por el ataque del cisplatino a la molécula de ADN (Ghosh, 2019).

También destaca el metotrexato, que es un antimetabolito antagonista del ácido fólico. Inhibe la dihidrofolato reductasa, que como se muestra en la **Figura 12**, reduce y regenera el tetrahidrofolato utilizado en la síntesis de timina, lo que provoca la inhibición de la síntesis de ADN y, por tanto, la muerte celular (AEMPS, 2023; Ritter et al., 2020).

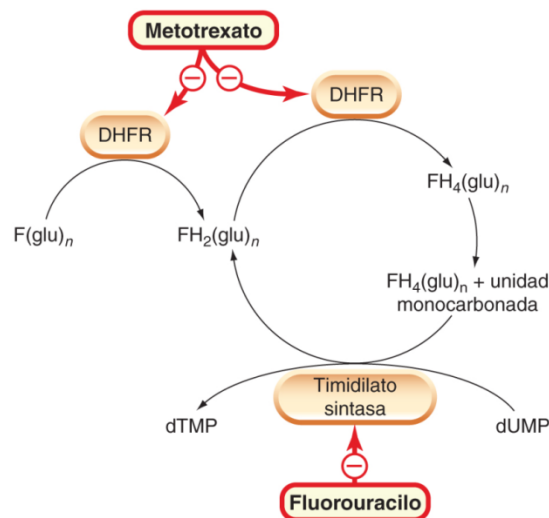


Figura 12. Mecanismo de acción del metotrexato (Ritter et al., 2020).

4.3.2 Terapia dirigida

La terapia dirigida consiste en el uso de medicamentos contra elementos concretos de las células cancerosas, como genes o proteínas específicas, que intervienen en el desarrollo de estas células. Por tanto, impide el crecimiento y división de las células cancerosas, sin afectar tanto a células sanas, lo que supone menores efectos adversos que la quimioterapia (Tsimberidou, 2015).

Entre los grupos de fármacos utilizados en la terapia dirigida contra el cáncer de cabeza y cuello destacan los siguientes:

- Anticuerpos monoclonales contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), que está implicado en el control de la supervivencia celular, la progresión del ciclo celular, la angiogénesis, la migración celular y la invasión celular o metástasis. Destaca el cetuximab (Erbix[®]), que es un anticuerpo de tipo IgG1 que se une al receptor con mayor afinidad que los ligandos endógenos, provocando la inhibición e internalización del receptor. Además, la unión del anticuerpo al receptor en las células cancerosas permite que las células inmunes citotóxicas reconozcan a las cancerosas y las destruyan (AEMPS, 2023), como se muestra en la **Figura 13**. Se utiliza principalmente junto a radioterapia en tumores locales avanzados, iniciando el tratamiento con cetuximab antes de comenzar la radioterapia, o junto a compuestos de platino en tumores metastásicos, manteniendo el tratamiento de cetuximab como mantenimiento (Xu et al., 2017).
- Inhibidores de la tirosina quinasa de la vía del EGFR. Destacan elerlotinib (Tarceva[®]) y el gefitinib, que inhiben la actividad tirosina quinasa del receptor EGFR, y por tanto impiden su fosforilación y activación (AEMPS, 2023). Algunos estudios revelan que pacientes con una mutación MAPK1-E322K en las células tumorales responden mejor al tratamiento con erlotinib (Wen et al., 2016).

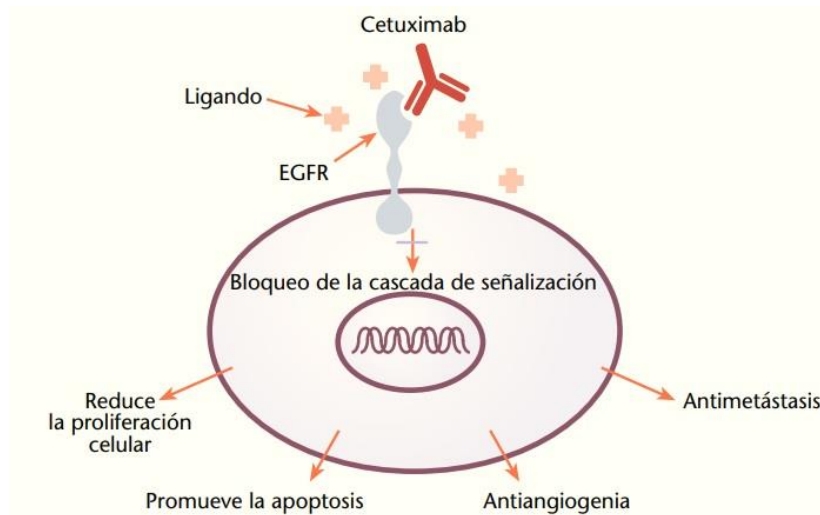


Figura 13. Mecanismo de acción y efectos del cetuximab (Colomer, 2005).

4.3.3 Inmunoterapia

La inmunoterapia es el uso de anticuerpos monoclonales contra las células cancerosas, potenciando la respuesta inmune contra el tumor. Es uno de los tratamientos más novedosos, con mejores resultados y menos efectos adversos (Shibata et al., 2021).

Actualmente, los fármacos comercializados para este tipo de tratamiento son los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), como pembrolizumab y nivolumab, que potencian la acción antitumoral de los linfocitos T. Estos fármacos son anticuerpos monoclonales humanos de tipo IgG4, que se unen al receptor PD-1 de los linfocitos T y bloquean su interacción con el ligando PD-L1 de las células tumorales, permitiendo la acción antitumoral de los linfocitos T (Rischin et al., 2022), como se muestra en la **Figura 14**.

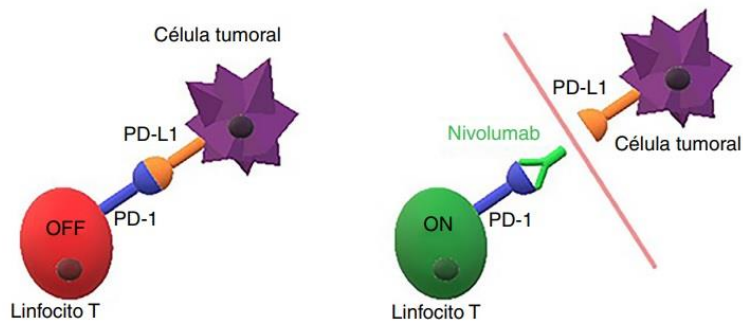


Figura 14. Mecanismo de acción de nivolumab (Mayoral et al., 2019).

El pembrolizumab (Keytruda®) puede utilizarse en monoterapia o en combinación con quimioterápicos a base de platino o 5-fluorouracilo en tumores metastásicos que expresen PD-L1 con una puntuación positiva combinada (CPS) mayor o igual a 1. También puede utilizarse en monoterapia en tumores metastásicos resistentes a quimioterapia que expresen PD-L1 con una proporción de marcador tumoral (TPS) mayor o igual al 50% (AEMPS, 2023).

El nivolumab (Opdivo®) se utiliza en monoterapia en tumores metastásicos resistentes a quimioterapia, con independencia de la TPS de PD-L1 que expresen (AEMPS, 2023).

Diversos estudios han demostrado que estos fármacos aumentan la supervivencia de los pacientes en casos resistentes a otros tratamientos, como la quimioterapia, además de asociarse a menores efectos adversos (Harrington et al., 2020; Cohen et al., 2019). En la **Figura 15** se muestra como los pacientes tratados con pembrolizumab tienen una mayor supervivencia, siendo esta del 20% aproximadamente pasados dos años, mientras que con un tratamiento convencional es inferior al 10%.

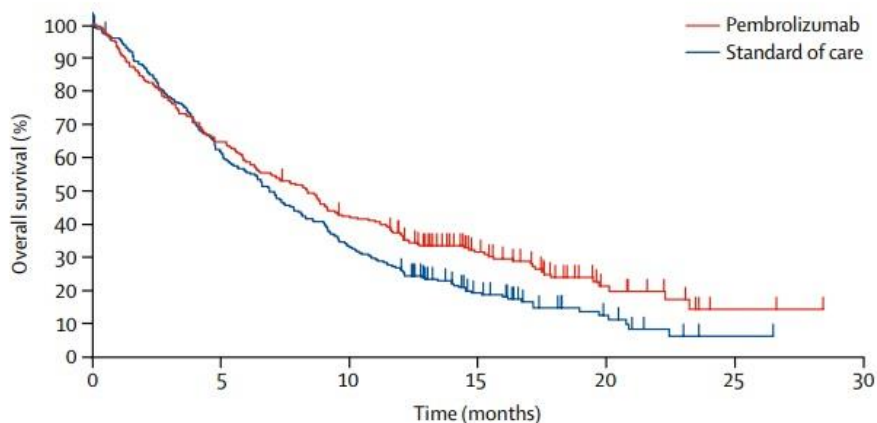


Figura 15. Comparación del porcentaje de pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico supervivientes en tratamiento con pembrolizumab o terapia estándar en un periodo de 30 meses (Cohen et al., 2019).

4.4 Fármacos en fase clínica contra el cáncer de cabeza y cuello

Existen muchos fármacos en fase clínica contra el cáncer de cabeza y cuello, ya que con los que se encuentran disponibles actualmente sigue sin ser suficiente para frenar esta enfermedad. También existen ensayos clínicos con fármacos para evitar algunos de los efectos adversos más comunes del tratamiento contra el cáncer.

En esta revisión únicamente se ha buscado información sobre ensayos clínicos en fases III y IV, y que se hayan iniciado en los últimos 10 años. Los ensayos en fase III son aquellos en los que se estudia principalmente la seguridad y eficacia de un fármaco en un número de pacientes elevado antes de su comercialización, mientras que los ensayos en fase IV son aquellos en los que se estudia los efectos del medicamento una vez se ha comercializado. Sobre estos ensayos se ha tenido en cuenta el mecanismo de acción de los fármacos en estudio, los resultados obtenidos sobre su eficacia y seguridad, y los efectos adversos graves observados. Entre los parámetros que se utilizan para evaluar la eficacia y seguridad de estos fármacos destacan los siguientes (Instituto Roche, 2018):

- Supervivencia general o global (SG). Es el tiempo que los pacientes han sobrevivido tras el inicio del tratamiento. Cuando se expresa como el porcentaje de pacientes que han sobrevivido durante un período de tiempo se denomina tasa de supervivencia general (TSG).
- Supervivencia libre de progresión (SLP). Es el tiempo que los pacientes permanecen sin avances en la enfermedad o sus síntomas desde el inicio del tratamiento. Cuando se expresa como el porcentaje de pacientes que permanecen vivos sin avances de la enfermedad durante un período de tiempo determinado se denomina tasa de supervivencia libre de progresión (TSLP).
- Tasa de respuesta objetiva (RO). Es el porcentaje de pacientes que presenta una respuesta completa (el tumor desaparece tras el tratamiento) o parcial (el tumor reduce su tamaño).
- Tasa de control de la enfermedad (TCE). Es el porcentaje de pacientes cuyo tumor permanece estable o incluso se reduce en un período de tiempo.
- Respuesta patológica completa (RPC). Es la ausencia de cualquier tumor invasivo residual tras la aplicación del tratamiento.
- Tiempo hasta el deterioro (TD). Es el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta que aparece un deterioro significativo del órgano tejido afectado.

4.4.1 Nuevos fármacos en quimioterapia

Los ensayos clínicos relacionados con la quimioterapia consisten principalmente en incluir un fármaco en el tratamiento quimioterápico y compararlo con el uso de quimioterapia sin ese fármaco.

La vinflunina es un alcaloide de la vinca con mayor actividad antitumoral en ensayos en animales que otros alcaloides, como la vinorelbina. Está aprobada en el tratamiento del cáncer del tracto urotelial. Las RAM más frecuente son estreñimiento, náuseas, vómitos, neutropenia, leucopenia, anemia, trombocitopenia, infecciones, mialgia y alopecia, entre otras (AEMPS, 2023). El ensayo de fase III NCT02347332 estudió el uso de metotrexato junto a vinflunina frente al uso de metotrexato en monoterapia, en pacientes en etapas avanzadas en los que ha fracasado el uso de cisplatino. Se trata de un ensayo aleatorizado multicentro concluido en 2019, con 459 pacientes distribuidos en un grupo de 230 con el tratamiento completo y otro grupo de 229 con metotrexato en monoterapia. Se obtuvieron los siguientes resultados: SG de 7,1 meses en el grupo tratado y 6,8 meses en el grupo control, SLP de 2,8 meses en ambos grupos, RO de 17,8% en el grupo tratado y 14,8% en el grupo control, y TCE de 50,9% en el grupo tratado y 46,3% en el grupo control. Sin embargo, se observaron efectos adversos graves como neutropenia (9,8% en el grupo tratado frente al 2,2% en el grupo control) o leucopenia (3,6% en el grupo tratado frente al 1,3% en el grupo control). En este ensayo se observó que la combinación con vinflunina no aumentó de manera destacable la supervivencia de los pacientes, provocando mayor número de efectos adversos graves. Por tanto, esta combinación no parece ser una estrategia terapéutica adecuada, sin embargo, más estudios pueden ser necesarios antes de sacar conclusiones definitivas sobre este tratamiento, debido a la heterogeneidad de este tipo de cáncer.

El xevinapant (Debio 1143) es un antagonista de las proteínas inhibidoras de apoptosis (IAP), haciendo a las células cancerosas más sensibles a la apoptosis. Las IAP inhiben las caspasas, que son proteínas de degradación celular, por lo que impiden la apoptosis. Esto hace que estas proteínas se consideren un factor de mal pronóstico, y suponen un mecanismo de resistencia al tratamiento contra el cáncer (Ferris et al., 2023). En la **Figura 16** se muestra el efecto que ejercen estas proteínas sobre la célula, impidiendo su destrucción por apoptosis. El ensayo de fase III NCT04459715 estudia si existe una mayor eficacia al añadir xevinapant al tratamiento de quimiorradioterapia, en pacientes

con tumores localmente avanzados. Se espera que este ensayo concluya en 2027, por lo que es pronto para determinar si el xevinapant es útil o no en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, aunque los resultados obtenidos en otros ensayos de fase II son muy prometedores, con una reducción de la mortalidad de hasta el 50% de los pacientes, con un seguimiento de 3 años (Bourhis et al., 2022).

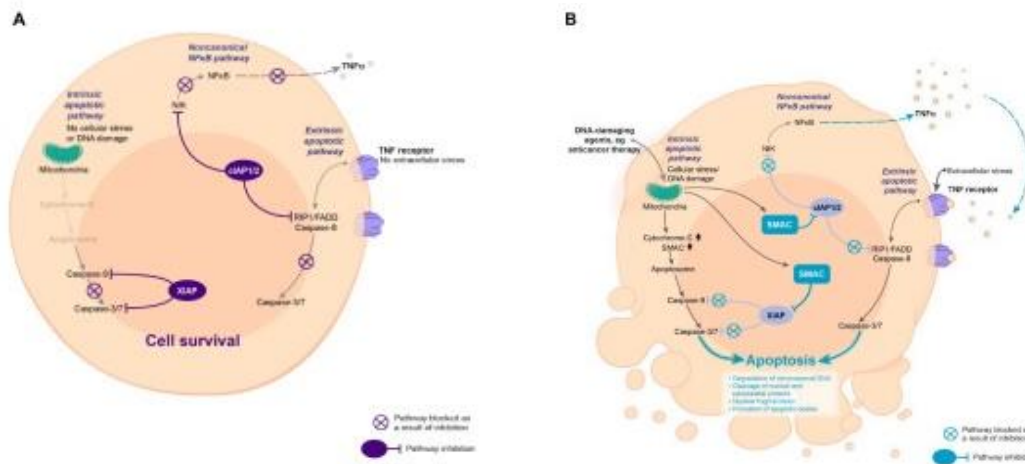


Figura 16. Efecto sobre la célula en presencia (A) de IAP y en ausencia (B) de las mismas (Ferris et al., 2023).

4.4.2 Nuevos fármacos en terapia dirigida

Los ensayos clínicos relacionados con la terapia dirigida consisten en la búsqueda de nuevos anticuerpos monoclonales contra el EGFR o nuevos inhibidores de la tirosina quinasa.

Entre los nuevos anticuerpos monoclonales contra el EGFR destacan los siguientes:

- Panitumumab. El panitumumab, a diferencia del cetuximab, es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano de tipo IgG2. El ensayo de fase III NCT00820248 comparó los efectos del panitumumab frente a los del cisplatino, en pacientes con tumores localmente avanzados en estadio III o IV. Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2020, con 320 pacientes distribuidos en un grupo de 160 pacientes tratados con panitumumab y otro grupo de 160 pacientes tratados con cisplatino. Se obtuvieron los siguientes resultados: TSG durante 6 años del 80% con panitumumab y del 73,1% con cisplatino, y TSLP durante 6 años del 73,1% con panitumumab y del 68,8% con cisplatino. Además, las muertes en el grupo del panitumumab fueron del 20% de los pacientes

durante el estudio, mientras que en el grupo del cisplatino fueron del 26,9% de los pacientes. Por tanto, aunque el aumento de la supervivencia con panitumumab fue ligeramente superior al de cisplatino, su perfil de seguridad fue mayor, con menor incidencia de efectos adversos.

- Nimotuzumab. El nimotuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1. El ensayo de fase III NCT00957086 estudia los efectos de añadir nimotuzumab a un tratamiento de quimioterapia estándar, en pacientes con tumores localmente avanzados. Se espera que este ensayo concluya en 2024, aunque existen ensayos de fase II que demuestran que el nimotuzumab tiene una TSG del 45,6% en 5 años y menores efectos adversos que el cetuximab, por lo que se justifica la progresión a un ensayo de fase III (Patil et al., 2019).

Entre los nuevos inhibidores de la tirosina quinasa de la vía del EGFR destacan los siguientes:

- Afatinib. El afatinib está aprobado para su uso en cáncer de pulmón no microcítico (AEMPS, 2023). El ensayo de fase III NCT01856478 compara el efecto del afatinib frente al del metotrexato tras un tratamiento de quimioterapia basado en cisplatino, en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos. Se espera que este estudio concluya a finales de 2023, pero sí existen otros estudios en pacientes asiáticos, donde hay predominio de cáncer con VPH negativo, que demuestran una eficacia del afatinib similar al cetuximab y superior al metotrexato en tumores metastásicos, por lo que es necesario seguir estudiando este tratamiento para confirmar su eficacia y seguridad, y su posible aprobación para este tipo de tumor (Guo et al., 2019).
- Lenvatinib. El ensayo de fase III NCT04199104 estudia el efecto de añadir lenvatinib a un tratamiento con pembrolizumab, en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado multicentro, del que se espera que concluya en 2024. Aunque no hay resultados concretos, se ha visto una mejoría de algunos parámetros, como un aumento de la SLP (de 4,7 a 11,7) y la RO (del 25% al 55%). Esto se reafirma con otros ensayos, como el ensayo NCT03829332 en cáncer de pulmón de células no pequeñas, que aporta la misma conclusión para el uso de lenvatinib junto a pembrolizumab. Además,

el lenvatinib está aprobado para su uso junto al pembrolizumab en el carcinoma de células renales (AEMPS, 2023).

4.4.3 Nuevos fármacos en inmunoterapia

Los ensayos clínicos relacionados con la inmunoterapia se basan sobre todo en la búsqueda de nuevos anticuerpos monoclonales inhibidores de la PD-1 y otros puntos de control inmunitario, o en la adición de nuevos fármacos a los anticuerpos ya comercializados para reducir sus efectos adversos o mejorar su eficacia.

Entre los nuevos anticuerpos monoclonales inhibidores de la PD-1 destacan los siguientes:

- Durvalumab. El durvalumab es un anticuerpo que se une al PD-L1 e impide su unión a la PD-1, mientras que el tremelimumab es un anticuerpo que inhibe la CTLA-4, lo que aumenta la actividad de los linfocitos T contra las células cancerosas. Esta combinación ya está autorizada en España en el cáncer hepatocelular avanzado, por lo que se estudia si también es útil en otros tipos de tumores (AEMPS, 2023). El ensayo de fase III NCT02369874 comparó los efectos del durvalumab en monoterapia o combinado con tremelimumab frente a un tratamiento estándar de cetuximab o metotrexato, en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado multicentro concluido en 2021, con 736 pacientes distribuidos en un grupo de 247 pacientes con el tratamiento combinado, un grupo de 240 pacientes con el tratamiento de durvalumab en monoterapia y otro grupo de 249 pacientes con el tratamiento estándar o control (cetuximab o metotrexato). Los resultados obtenidos en este ensayo se recogen en la **Tabla 2**. También se observaron efectos adversos graves, como anemia (únicamente en el grupo del tratamiento combinado) o hemorragia tumoral (en el grupo del tratamiento combinado y en menor medida en el grupo tratado con durvalumab), además de un número de muertes del 83,4% con tratamiento combinado, 77,5% con durvalumab y 79,9% con el estándar. Por tanto, con estos resultados no se podría concluir que el tratamiento mejore la eficacia y seguridad, por lo que se debe seguir estudiando. El durvalumab sí está aprobado para su uso en cáncer de pulmón microcítico y no microcítico, cáncer de vías biliares y cáncer hepatocelular (AEMPS, 2023).

Tabla 2. Resultados obtenidos en la comparación del tratamiento combinado de durvalumab y tremelimumab, durvalumab en monoterapia y tratamiento estándar (elaboración propia a partir del ensayo NCT02369874).

RESULTADOS	Durvalumab + tremelimumab	Durvalumab	Estándar
SG total	6,5 meses	7,6 meses	8,3 meses
SG con PD-L1+	4,8 meses	9,8 meses	9 meses
SLP	2 meses	2,1 meses	3,7 meses
RO	18,2%	17,9%	17,3%
TSG en 24 meses	13,3%	18,4%	10,3%
TSLP en 12 meses	11%	14,4%	5,7%

- Avelumab. El avelumab es un anticuerpo que se une al PD-L1 e impide su unión a la PD-1. Está aprobado para su uso en carcinoma de células de Merkel, carcinoma urotelial y carcinoma de células renales (AEMPS, 2023). El ensayo de fase III NCT02952586 estudió los efectos de añadir avelumab a un tratamiento de quimioterapia estándar, en pacientes con tumores localmente avanzados. Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2021, con 697 pacientes distribuidos en un grupo de 350 pacientes tratados con avelumab y otro grupo de 347 pacientes con placebo, aunque en ambos grupos se aplicó el tratamiento estándar de quimioterapia. Se obtuvieron los siguientes resultados: RO del 74% en el grupo tratado y del 74,9% en el grupo placebo, y una RPC en el 14,3% de los pacientes del grupo placebo (no se observó en ningún paciente del grupo tratado). De este ensayo no se pudo concluir el efecto beneficioso del avelumab, por lo que en la actualidad se están llevando a cabo otros estudios con este fármaco, como el ensayo de fase III NCT02999087 en el que se compara el efecto de avelumab + cetuximab + radioterapia frente al cetuximab + radioterapia y cisplatino + radioterapia.
- Camrelizumab. El camrelizumab es un anticuerpo que se une a la PD-1. El ensayo de fase III NCT03707509 estudia los efectos de añadir camrelizumab a un

tratamiento de quimioterapia a base de gemcitabina y cisplatino, en pacientes con tumores nasofaríngeos recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado multicentro, con 263 pacientes distribuidos en un grupo de 134 pacientes tratados con camrelizumab y otro grupo de 129 pacientes con placebo, añadiendo a ambos el tratamiento de quimioterapia. Se esperaba que este estudio concluyera en 2022, aunque sí ha demostrado que el tratamiento con camrelizumab mejoró la SLP, además de tener un mejor perfil de seguridad, aunque se necesitan más estudios para valorar la inclusión de este fármaco en el tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello (Yang et al., 2021).

Entre los fármacos que se han usado junto a los medicamentos aprobados en inmunoterapia contra el cáncer de cabeza y cuello destacan los siguientes:

- Epacadostat. El epacadostat es un inhibidor de la indoleamina 2,3-dioxigenasa 1, que en las células tumorales oxida el triptófano a quinurenina, lo que disminuye la respuesta inmune sobre estas. Por tanto, este fármaco restaura la respuesta inmune, induciendo la activación y proliferación de linfocitos T y NK, entre otros. El ensayo de fase III NCT03358472 compara el efecto de añadir epacadostat a un tratamiento de pembrolizumab con el del pembrolizumab en monoterapia y con el de un tratamiento estándar (cetuximab, cisplatino y 5-fluorouracilo), en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado multicentro, con 89 pacientes distribuidos en un grupo de 35 pacientes con el tratamiento combinado, un grupo de 19 pacientes con el tratamiento de pembrolizumab en monoterapia y otro grupo de 35 pacientes con el tratamiento estándar. Se espera que concluya a finales de 2023, pero ya ha publicado algunos resultados, como una RO del 31,4% en el grupo con tratamiento combinado, del 21,1% en el grupo tratado con pembrolizumab y del 34,3% en el grupo con tratamiento estándar. También se observó una disminución en la frecuencia de aparición de efectos adversos en el grupo con tratamiento combinado respecto al grupo con pembrolizumab, como trastornos gastrointestinales y hepáticos, infecciones bacterianas, hemorragia tumoral o isquemia cerebral. Sin embargo, aún es pronto para sacar conclusiones sobre este ensayo.

- **Feladilimab.** El feladilimab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG4 contra el receptor coestimulador de células T inducible, que aumenta la actividad de los linfocitos T citotóxicos contra las células tumorales. El ensayo de fase III NCT04128696 comparó el efecto de añadir feladilimab a un tratamiento de pembrolizumab, en pacientes PD-L1+ con tumores recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado finalizado en 2023, con 315 pacientes distribuidos en un grupo de 158 pacientes con el tratamiento combinado y otro grupo de 157 con pembrolizumab y placebo. Los resultados obtenidos en este ensayo se recogen en la **Tabla 3**, y también se observó un aumento en el número de muertes (34% en el grupo tratado frente a un 24,4% en el grupo con pembrolizumab) y la aparición de efectos adversos graves como síncope, aspiración y disnea.

Tabla 3. Resultados obtenidos en la comparación del tratamiento combinado de feladilimab y pembrolizumab, y pembrolizumab con placebo (elaboración propia a partir del ensayo NCT04128696).

RESULTADOS	Feladilimab + pembrolizumab	Pembrolizumab
SLP con CPS>1	10,1 semanas	16 semanas
TSG con CPS>1 en 12 meses	44%	68%
TSG con CPS>20 en 12 meses	46%	88%
TD con CPS>1	6,3 meses	10,4 meses

También destaca el ensayo de fase III NCT04428333, que compara el efecto de añadir feladilimab a un tratamiento de pembrolizumab + quimioterapia, en pacientes con tumores recurrentes o metastásicos. Se trata de un ensayo aleatorizado, con 116 pacientes distribuidos en un grupo de 57 pacientes con tratamiento combinado y otro grupo de 59 pacientes con pembrolizumab y quimioterapia. Se espera que concluya a finales de 2023, pero ya se han obtenido los siguientes resultados: RO del 19,2% en el grupo con tratamiento combinado

y del 23,6% en el grupo con pembrolizumab, TCE del 32,7% en el grupo con tratamiento combinado y del 36,4% en el grupo con pembrolizumab, y TD de 4,4 meses en el grupo con tratamiento combinado y de 2,8 meses en el grupo con pembrolizumab. También se observó un aumento en el número de muertes (6% en el grupo tratado frente a un 1,5% en el grupo con pembrolizumab) y la aparición de efectos adversos graves como neutropenia, trombocitopenia, diarrea, dispepsia, obstrucción traqueal, hipocloremia, hipopotasemia, lesión renal aguda o trastornos pulmonares. Por tanto, con estos resultados parece que la terapia combinada no mejora la supervivencia.

- Ipilimumab. El ipilimumab es un anticuerpo que inhibe la CTLA-4. El ensayo de fase III NCT02741570 comparó el efecto de un tratamiento de ipilimumab + nivolumab con el de un tratamiento estándar (cetuximab, cisplatino y 5-fluorouracilo). Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2022, con 947 pacientes distribuidos en un grupo de 472 pacientes con el tratamiento combinado y otro grupo de 475 pacientes con el tratamiento estándar. Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 4**, y además aparecieron en el grupo con tratamiento combinado efectos adversos graves, como colitis, hemorragia tumoral o disnea. Según los resultados no parece que haya una gran mejoría en la supervivencia, y además aparecieron efectos adversos, por lo que es necesario seguir estudiando este fármaco.

Tabla 4. Resultados obtenidos en la comparación del tratamiento combinado de ipilimumab y nivolumab, y el tratamiento estándar (elaboración propia a partir del ensayo NCT02741570).

RESULTADOS	Ipilimumab + nivolumab	Estándar
SG total	13,9 meses	13,5 meses
SG con CPS>1	15,7 meses	13,2 meses
SG con CPS>20	17,6 meses	14,6 meses
SLP	5,4 meses	7 meses
RO	34,1%	36%

4.4.4 Fármacos en ensayos clínicos contra los principales efectos adversos

Existen muchos efectos adversos debidos al tratamiento contra el cáncer de cabeza y cuello, aunque no todos se pueden tratar con otros medicamentos. Uno de los más estudiados es la mucositis oral, que consiste en la inflamación e irritación de las mucosas del tejido oral, con aparición de otros síntomas como llagas o aftas (Anderson et al., 2019).

Entre los fármacos que se están estudiando para tratar o prevenir la mucositis oral destacan los siguientes:

- Gabapentina. La gabapentina es un antiepiléptico utilizado principalmente en dolor neuropático y crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos y niños. Se une con alta afinidad a la subunidad $\alpha 2\delta$ de los canales de calcio dependientes de voltaje, que en la médula espinal y los centros superiores del cerebro se relaciona con una actividad analgésica en animales (AEMPS, 2023). El ensayo de fase III NCT02480114 estudió el efecto de añadir gabapentina al tratamiento para prevenir la aparición de la mucositis y reducir el dolor que provoca, en pacientes con tumores en estadio III y IV. Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2021, con 79 pacientes distribuidos en un grupo de 38 pacientes con gabapentina y otro grupo de 41 pacientes con el tratamiento estándar. Se midió el dolor de cada grupo de pacientes en la escala de Vanderbilt (VHNS), obteniendo un valor de 4,3 en el grupo con gabapentina y un valor de 3,7 en el grupo estándar, por lo que no parece que la gabapentina reduzca el dolor debido a la mucositis.
- Dusquetide (SGX942). La dusquetide es un péptido antimicrobiano (PAM) que regula la respuesta inflamatoria debida a toxinas bacterianas, por lo que puede reducir la inflamación que se da en la mucositis (Segovia et al., 2023; Riool et al., 2017). El ensayo de fase III NCT03237325 estudió el efecto de dusquetide en la disminución de la duración de la mucositis oral. Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2022, con 266 pacientes distribuidos en un grupo de 127 pacientes con dusquetide y otro grupo de 139 pacientes con placebo. Este estudio demostró que la dusquetide reduce la duración de la mucositis (12,5 días en el grupo con tratamiento frente a 20 días en el grupo con placebo), aunque aumentó la frecuencia de efectos adversos graves como vómitos, pirexia, lesión

renal aguda y embolia. Por tanto, parece necesario seguir estudiando este fármaco para comprobar como de graves son los efectos adversos encontrados y valorar mejor el beneficio/riesgo.

- Avasopasem manganeso (GC4419). El avasopasem manganeso mimetiza el efecto de la superóxido dismutasa (SOD), por lo que provoca la dismutación del radical O_2^- liberado por algunos tipos de radioterapia, disminuyendo sus efectos adversos (Heer et al., 2018). El ensayo de fase III NCT03689712 estudia el efecto de avasopasem manganeso, administrado antes del tratamiento contra el cáncer localmente avanzado sin metástasis, en la aparición de la mucositis oral. Se trata de un ensayo aleatorizado, con 407 pacientes distribuidos en un grupo de 241 pacientes con avasopasem manganeso y otro grupo de 166 pacientes con placebo. Se espera que este estudio concluya a finales de 2023, pero ya ha conseguido demostrar que el avasopasem manganeso disminuye la aparición de la mucositis oral si se administra antes de la radioterapia (apareció en un 53,8% de los pacientes frente a un 64% en el grupo placebo). Sin embargo, aparecieron efectos adversos graves como pirexia y embolia pulmonar, por lo que aún es pronto para confirmar que sea beneficioso usar este fármaco.

Por otro lado, destaca el ensayo de fase III NCT01931150, que comparó el efecto de una solución de dapsona al 5% frente a una solución humectante para reducir la erupción papulopustulosa asociada al uso de cetuximab. La dapsona es una sulfona, es decir, un tipo de antibiótico que inhibe la síntesis de ácido fólico, fundamental en las bacterias responsables del acné (Wang et al., 2022). Se trata de un ensayo aleatorizado concluido en 2017, con 8 pacientes distribuidos en dos grupos de 4 pacientes, en cada uno de los cuales se administró una solución de dapsona al 5% en un lado del cuerpo y una solución humectante en el otro lado (4 pacientes con dapsona en el lado izquierdo y 4 pacientes con dapsona en el lado derecho), además de un tratamiento antibiótico oral. En los 8 pacientes se observó una reducción de la erupción a los 28 días, y solo en uno de ellos apareció una reacción alérgica. Por tanto, parece una solución adecuada para revertir esta erupción acnéica, aunque sería conveniente un estudio con un mayor número de pacientes para confirmarlo.

5. CONCLUSIONES

Tras esta revisión bibliográfica se han podido obtener las siguientes conclusiones relativas al cáncer de cabeza y cuello:

- El cáncer de cabeza y cuello no es uno de los tipos de cáncer más comunes, aunque en los últimos años ha aumentado su incidencia, suponiendo en la actualidad un 5% del total de los casos de cáncer registrados.
- La mayoría de los tumores en estadios iniciales se tratan mediante cirugía o radioterapia. La cirugía se usa sobre todo en tumores en la cavidad bucal, mientras que la radioterapia se utiliza para tumores en la laringe.
- Los tumores en etapas intermedias o avanzadas suponen más del 50% de los casos, y suelen tratarse con radioterapia y quimioterapia conjunta.
- Los tratamientos más novedosos como la terapia dirigida o la inmunoterapia pueden complementar o incluso sustituir al tratamiento tradicional para mejorar los resultados. La terapia dirigida puede combinarse con la quimioterapia, aumentando la supervivencia. La inmunoterapia se utiliza sobre todo en tumores con CPS alta en sustitución o como complemento de la quimioterapia.
- Actualmente muchos fármacos se encuentran en ensayos clínicos, tanto como nuevas terapias o como complemento de las existentes, con el objetivo de mejorar la supervivencia de los pacientes y reducir los efectos adversos de los medicamentos actualmente comercializados.
- La mayoría de los fármacos en fase clínica actualmente no están consiguiendo mejorar la supervivencia con respecto a los fármacos ya aprobados, y además algunos presentan reacciones adversas graves. Sin embargo, algunos sí podrían arrojar resultados beneficiosos, como el antagonista de las IAP xevinapant, el anticuerpo contra el EGFR panitumumab, el inhibidor de la tirosina quinasa lenvatinib o el anticuerpo contra la PD-1 camrelizumab.

6. BIBLIOGRAFIA

- Abati S, Bramati C, Bondi S, Lissoni A, Trimarchi M. Oral Cancer and Precancer: A Narrative Review on the Relevance of Early Diagnosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020; 17(24): 9160.

- AEMPS (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios). CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2023. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
- Agrawal N, Frederick MJ, Pickering CR, Bettegowda C, Chang K, Li RJ et al. Exome Sequencing of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Reveals Inactivating Mutations in NOTCH1. *Science*. 2011; 333(6046): 1154-1157.
- Alfouzan AF. Radiation therapy in head and neck cancer. *Saudi Med J*. 2021; 42(3): 247-254.
- American Cancer Society. Cáncer de cabeza y cuello, 2018. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/si-usted-tiene-cancer-de-cabeza-o-cuello.html>
- Anderson CM, Lee CM, Saunders DP, Curtis A, Dunlap N, Nangia C et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind Trial of GC4419 Versus Placebo to Reduce Severe Oral Mucositis Due to Concurrent Radiotherapy and Cisplatin For Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2019; 37(34): 3256-3265.
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). Head and Neck Cancer: Types of Treatment, 2022. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/types-treatment#surgery>
- Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. Head and neck cancer. *Lancet*. 2008; 371(9625): 1695-1709.
- Bourhis J, Burtneß B, Licitra LF, Nutting C, Schoenfeld JD, Omar M et al. Xevinapant or placebo plus chemoradiotherapy in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: TrilynX phase III study design. *Future Oncol*. 2022; 18(14): 1669-1678.
- Cohen EW, Soulières D, Le Toumeau 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. *Lancet*. 2019; 393: 156-167.

- Colomer MC. Cetuximab: Inhibidor del crecimiento del cáncer colorrectal. *Offarm*. 2005; 24(6): 126-130.
- Compton CC, Byrd DR, Garcia-Aguilar J, Kurtzman SH, Olawaiye A, Washington MK. *AJCC Cancer Staging Atlas*. 2ª edición. New York: Springer; 2012.
- Dasari S, Tchounwou PB. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *Eur J Pharmacol*. 2014; 740: 364-378.
- Ellis MA, Graboyes EM, Wahlquist AE, Neskey DM, Kaczmar JM, Schopper HK et al. Primary Surgery vs Radiotherapy for Early Stage Oral Cavity Cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018; 158(4): 649-659.
- Ettl T, Schwarz-Furlan S, Gosau M, Reichert TE. Salivary gland carcinomas. *Oral Maxillofac Surg*. 2012; 16: 267-283.
- Fasano M, D'Onofrio I, Belfiore MP, Angrisani A, Caliendo V, Della Corte CM et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients: Role of Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(3): 472.
- Fazer-Posorke C. A Multidisciplinary Approach to Head and Neck Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2021; 12(3): 306-309.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019; 144(8): 1941-1953.
- Ferris RL, Harrington K, Schoenfeld JD, Tahara M, Eshed S, Salmio S et al. Inhibiting the inhibitors: Development of the IAP inhibitor xevinapant for the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rev*. 2023; 113: 102492.
- Fisusi FA, Akala EO. Drug Combination in Breast Cancer Therapy. *Pharm Nanotechnol*. 2019; 7(1): 3-23.
- Geiger JL, Lazim AF, Walsh FJ, Foote RL, Moore EJ, Okuno SH et al. Adjuvant chemoradiation therapy with high-dose versus weekly cisplatin for resected, locally-advanced HPV/p16-positive and negative head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncology*. 2014; 50(4): 311-318.
- Ghosh S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem*. 2019; 88: 102925.

- Gillision ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin for human papillomavirus (HPV)-positive oropharyngeal cancer: a randomized, multicenter, non-inferiority clinical trial. *Lancet*. 2020; 393(10166): 40-50.
- Guo Y, Ahn MJ, Chan A, Wang CH, Kang JH, KM SB et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in Asian patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 3): an open-label, randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2019; 30(11): 1831-1839.
- Guo K, Xiao W, Chen X, Zhao Z, Lin Y, Chen G. Epidemiological Trends of Head and Neck Cancer: A Population-Based Study. *Biomed Res Int*. 2021; 2021: 1738932.
- Harrington KJ, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra LF, Ahn MJ et al. Quality of Life With Pembrolizumab for Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: KEYNOTE-040. *J Natl Cancer Inst*. 2021; 113(2): 171-181.
- Hashim D, Genden E, Posner M, Hashibe M, Boffetta P. Head and neck cancer prevention: from primary prevention to impact of clinicians on reducing burden. *Ann Oncol*. 2019; 30(5): 744-756.
- Heer CD, Davis AB, Riffe DB, Wagner BA, Falls KC, Allen BG et al. Superoxide Dismutase Mimetic GC4419 Enhances the Oxidation of Pharmacological Ascorbate and Its Anticancer Effects in an H₂O₂-Dependent Manner. *Antioxidants*. 2018; 7(1): 18.
- Iglesias-Docampo LC, Arrazubi-Arrula V, Baste-Rotllan N, Carral-Maseda A, Cirauqui-Cirauqui B, Escobar Y et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(1): 75-83.
- Instituto Roche. Glosario de términos en investigación clínica: 2018. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: https://www.institutoroche.es/jornadas/static/jornadas/archivos/Glosario_EECC_seminario_FIR-ANIS.pdf
- Jacinto AA, Batalha-Filho ES, Viana LS, De Marchi P, Capuzzo RC, Gama RR et al. Feasibility of concomitant cisplatin with hypofractionated radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*. 2018; 18(1): 1026.

- Jégoux F, Métreau A, Louvel G, Bredfert C. Paranasal sinus cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2013; 130(6): 327-335.
- Johnson DE, Burtneess B, Leemans CR, Yan Lui VW, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 6(1): 92.
- Lavdaniti M, Tilaveridis I, Palitzika D, Kyrgidis A, Triaridis S, Vachtsevanos K et al. Quality of Life in Oral Cancer Patients in Greek Clinical Practice: A Cohort Study. *J Clin Med.* 2022; 11(23): 7235.
- Leao I, Garcia C, Antunes P, Campolargo A, Días I, Coimbra E et al. Acute Impact of Cancer Treatment on Head and Neck Cancer Patients: FIT4TREATMENT. *Cancers (Basel).* 2022; 14(11): 2698.
- Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer.* 2018; 18(5): 269-282.
- Li Q, Tie Y, Alu A, Ma X, Shi H. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8(1): 31.
- Lim SH, Sun JM, Hong J, Oh D, Ahn YC, Chung MK et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus CCRT for locally advanced hypopharynx and base of tongue cancer. *Korean J Intern Med.* 2021; 36(1): 217-224.
- Lubov J, Labbé M, Sioufi K, Morand GB, Hier MP, Khanna M et al. Prognostic factors of head and neck cutaneous squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021; 50(1): 54.
- Makovec T. Cisplatin and beyond: molecular mechanisms of action and drug resistance development in cancer chemotherapy. *Radiol Oncol.* 2019; 53(2): 148-158.
- Mathew AM, Tirkey AJ, Li H, Steffen A, Lockwood MB, Patil CL et al. Symptom Clusters in Head and Neck Cancer: A Systematic Review and Conceptual Model. *Semin Oncol Nurs.* 2021; 37(5): 151215.
- Mayoral M, Castañer E, Gallardo X, Andreu M, Dalmau E, Garcia Y. Pseudoprogresión tumoral en el tratamiento inmunoterápico con nivolumab en el cáncer de pulmón. *Radiología.* 2019; 61(6): 498-505.

- Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martinez-Trufero J, Soria A, Taberna M et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021; 23(5): 913-921.
- Montero PH, Patel SG. Cancer of the Oral Cavity. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015; 24(3): 491-508.
- Montero PH. Head and Neck Cancer related to Human Papilloma Virus: prevention, diagnosis and treatment. *Rev Med Clin Condes*. 2018; 29(4): 419-426.
- Nair S, Bonner JA, Bredel M. EGFR Mutations in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(7): 3818.
- National Cancer Institute. Cánceres de cabeza y cuello. 2021 [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>
- Okuda H, Shibata H, Watanabe T, Terazawa K, Mori K, Ueda N et al. Nonsurgical Treatment Strategies for Elderly Head and Neck Cancer Patients: An Emerging Subject Worldwide. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(22): 5689.
- Patil VM, Noronha V, Joshi A, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A et al. A Randomized Phase 3 Trial Comparing Nimotuzumab Plus Cisplatin Chemoradiotherapy Versus Cisplatin Chemoradiotherapy Alone in Locally Advanced Head and Neck Cancer. *Cancer*. 2019; 125(18): 3184-3197.
- Pezdirec M, Strojjan P, Boltezar IH. Swallowing disorders after treatment for head and neck cancer. *Radiol Oncol*. 2019; 53(2): 225-230.
- Rahman R, Gopinath D, Buajeeb W, Poomsawat S, Johnson NW. Potential Role of Epstein–Barr Virus in Oral Potentially Malignant Disorders and Oral Squamous Cell Carcinoma: A Scoping Review. *Viruses*. 2022; 14(4): 801
- Riool M, Breij A, Drijfhout JW, Nibbering PH, Zaat SAJ. Antimicrobial Peptides in Biomedical Device Manufacturing. *Front Chem*. 2017; 5-63.
- Rischin D, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro Jr G et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Health-related quality-of-life results from KEYNOTE-048. *Oral Oncol*. 2022; 128: 105815.

- Ritter JM, Flower R, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang H. Antineoplásicos. En: Rang y Dale. Farmacología. 9ª edición. Barcelona: Elsevier, 2020. p.716-732.
- Sabatini ME, Chiocca S. Human papillomavirus as a driver of head and neck cancers. Br J Cancer. 2020; 122(3): 306-314.
- Sakuraba M, Miyamoto S, Kimata Y, Nakatsuka T, Harii K, Ebihara S et al. Recent advances in reconstructive surgery: head and neck reconstruction. Int J Clin Oncol. 2013; 18(4): 561-565.
- Segovia R, Diaz-Lobo M, Cajal Y, Vilaseca M, Rabanal F. Linker-Free Synthesis of Antimicrobial Peptides Using a Novel Cleavage Reagent: Characterisation of the Molecular and Ionic Composition by nanoESI-HR MS. Pharmaceutics. 2023; 15(4): 1310.
- Shen Y, Liu J, Zhang L, Dong S, Zhang J, Liu Y et al. Identification of Potential Biomarkers and Survival Analysis for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Using Bioinformatics Strategy: A Study Based on TCGA and GEO Datasets. Biomed Res Int. 2019; 2019: 7376034.
- Shibata H, Saito S, Uppaluri R. Immunotherapy for Head and Neck Cancer: A Paradigm Shift From Induction Chemotherapy to Neoadjuvant Immunotherapy. Front Oncol. 2021; 11: 727433.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. CA Cancer J Clin. 2023; 73(1): 17-48.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Cáncer de cabeza y cuello. 2023. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/orl>
- Society for Medical Oncology European. Guía para Pacientes. Cáncer de cabeza y cuello. 20121. [En línea]. [Consultado entre febrero y mayo de 2023]. Disponible en: <https://interactiveguidelines.esmo.org/esmo-web-app/toc/index.php?subjectAreaId=11&loadPdf=1>
- Steuer CE, El-Deiry M, Parques JR, Higgins KA, Saba NF. An update on larynx cancer. CA Cancer J Clin. 2017; 67(1): 31-50.
- Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer Biol Med. 2020; 17(4): 684-878.

- Tan FH, Bai Y, Saintigny P, Darido C. mTOR Signalling in Head and Neck Cancer: Heads Up. *Cells*. 2019; 8(4): 333.
- Tota JE, Best AF, Zumsteg ZS, Gillison ML, Rosenberg PS, Chaturvedi AK. Evolution of the Oropharynx Cancer Epidemic in the United States: Moderation of Increasing Incidence in Younger Individuals and Shift in the Burden to Older Individuals. *J Clin Oncol*. 2019; 37(18): 1538-1546.
- Townes TG, Navuluri S, Pytynia KB, Gunn GB, Kamal MJ, Gilmore KR et al. Assessing patient-reported symptom burden of long-term head and neck cancer survivors at annual surveillance in survivorship clinic. *Head Neck*. 2020; 42(8): 1919-1927.
- Tsimberidou AM. Targeted Therapy in Cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015; 76(6): 1113-1132.
- Vigneswaran N, Williams MD. Epidemiological Trends in Head and Neck Cancer and Aids in Diagnosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2014; 26(2): 123-141.
- Vokes EE. Cáncer de cabeza y cuello. En: Loscalzo J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J. *Harrison: Principios de Medicina Interna*. 21ª ed. New York: McGraw Hill; 2022. p.322-324.
- Wang X, Wang Z, Sun L, Liu H, Zhang F. Efficacy and safety of dapsone gel for acne: a systematic review and meta-analysis. *An Palliat Med*. 2022; 11(2): 611-620.
- Wen Y, Li H, Zeng Y, Wen W, Pendleton KP, Lui VWY et al. MAPK1E322K mutation increases head and neck squamous cell carcinoma sensitivity to erlotinib through enhanced secretion of amphiregulin. *Oncotarget*. 2016; 7(17): 23300-11.
- Wong TSC, Wiesenfeld D. Oral Cancer. *Aust Dent J*. 2018; 63(1): 91-99.
- Xu MJ, Johnson DE, Grandis JR. EGFR-Targeted Therapies in the Post-Genomic Era. *Cancer Metastasis Rev*. 2017; 36(3): 463-473.
- Yan F, Knochelmann HM, Morgan PF, Kaczmar JM, Neskey DM, Graboyes EM et al. The Evolution of Care of Cancers of the Head and Neck Region: State of the Science in 2020. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(6): 1543.
- Yang Y, Qu S, Li J, Hu C, Xu M, Li W et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021; 22(8): 1162-1174.