SEOM destaca los avances en cáncer de cabeza y cuello con motivo del Día Mundial de la patología el 27 de julio

MAYOR TASA DE LARGOS SUPERVIVIENTES EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO METASTÁSICO GRACIAS A LA INMUNOTERAPIA Y LA MEDICINA DE PRECISIÓN

- **El cáncer de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más diagnosticado en nuestro entorno, con una estimación de 12.500 nuevos casos en España en 2023.**
- **Las causas son el tabaco y el alcohol, pero se aprecia un incremento progresivo de los tumores relacionados con el papilomavirus, especialmente en la orofaringe.**
- **Son tumores muy estigmatizantes por las secuelas físicas de los tratamientos con intención curativa que se aplican, con mucha repercusión en términos de calidad de vida y funcionalidad en la triple esfera de la fonación, deglución y respiración.**
- **Los avances se han ido sucediendo en dos escenarios, en la enfermedad local o localmente avanzada resecable e irresecable, y en la enfermedad recurrente/metastásica.**

Madrid, 25 de julio de 2023.- La incorporación de la inmunoterapia como tratamiento estándar junto a la quimioterapia y la selección de pacientes con PDL1 positivo, gracias a la Medicina de Precisión, han logrado, por primera vez, la mayor tasa de largos supervivientes observada en cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Los resultados del estudio KEYNOTE-048, comunicados en 2018 y publicados en *The Lancet* en 2019, son concluyentes. Con pembrolizumab en monoterapia y pembrolizumab asociado a quimioterapia basada en cisplatino en primera línea, alrededor de un 15% de pacientes con enfermedad recurrente y/o metastásica con enfermedad sensible a platino y un PDL1 positivo siguen vivos a los 5 años, cifra que se eleva hasta el 20-24% en pacientes con un PDL-1-CPS de 20.

En el marco de la campaña de comunicación “En Oncología cada AVANCE se escribe en Mayúsculas”, SEOM da a conocer la evolución y los avances médicos que se han sucedido en estas últimas décadas en el tratamiento de los diferentes tumores. Coincidiendo con el Día Mundial del Cáncer de Cabeza y Cuello que se celebra este jueves, 27 de julio, destacamos los avances más importantes en cáncer de cabeza y cuello, el séptimo cáncer más diagnosticado en nuestro entorno, con una estimación de 12.500 nuevos casos en España en 2023, según el informe *Las cifras del cáncer en España* de 2023, editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN).

Las causas son el tabaco y el alcohol, pero se aprecia un incremento progresivo de los tumores relacionados con el papilomavirus, especialmente en la orofaringe, constituyendo una entidad clínica y molecular diferente. La higiene de la cavidad oral también se relaciona con un incremento de los tumores en dicha cavidad.

Se trata de tumores muy estigmatizantes por las secuelas físicas de los tratamientos con intención curativa que se aplican, con mucha repercusión en términos de calidad de vida y funcionalidad en la triple esfera de la fonación, deglución y respiración.

Los avances se han ido sucediendo en dos escenarios, en la enfermedad local o localmente avanzada resecable e irresecable y en la enfermedad recurrente/metastásica. Resulta complejo

exponer todos y cada uno de los avances terapéuticos en los tumores localizados o localmente avanzados debido a las distintas localizaciones de estos tumores.

Enfermedad local y localmente avanzada

En cirugía maxilofacial y otorrinolaringológica se ha evolucionado desde técnicas Hasltedianas hacia reconstrucciones e injertos, así como la aparición de la cirugía robótica, especialmente la transoral, que permite resecciones técnicamente antes inalcanzables. Se han perfeccionado técnicas conservadoras como la laringuectomía supraglótica que permiten mantener la fonación y evitan el traqueostoma. En radioterapia, se ha avanzado en las técnicas capaces de concentrar dosis con menor toxicidad como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y se desarrollan técnicas de radiocirugía y de administración de dosis muy fina con tecnologías que permiten una planificación de altísima resolución. Asimismo, se ensayan técnicas de desintensificación para los tumores causados por el papilomavirus.

En la mayoría de los casos de cánceres de estadio I o II, la cirugía o radioterapia es el tratamiento de elección. Antes de 1980, el tratamiento inicial de los pacientes con estadio III o IV (M0) localmente avanzado también habría sido cirugía y/o radioterapia (según la resecabilidad y factores del paciente). La quimioterapia sistémica en combinación con radioterapia se introdujo a mediados de los años ´70 en casos avanzados y se fue generalizando la quimioterapia en pacientes con enfermedad más temprana (enfermedad resecable para la preservación de la función del órgano) con similares tasas de curación. En el año 2003 un estudio randomizado posiciona a cisplatino a dosis de 100mg/m^2 como un estándar asociado a radioterapia.

En el pasado, el tratamiento de elección para pacientes con cánceres de cabeza y cuello no resecables o inoperables fue la radioterapia sola. A pesar de la respuesta inicial y las altas tasas de control local con la radioterapia, más del 80% de estos pacientes recidivaron en 2 años y la supervivencia a los 5 años fue deficiente. Así, se investigó la quimioterapia de inducción y la radioterapia con quimioterapia concurrente.

El tratamiento de pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado ha evolucionado desde la introducción de un solo agente quimioterapéutico tal como metotrexato o cisplatino antes del tratamiento definitivo local. Después de eso, se introdujo la combinación de cisplatino y bleomicina. En 1980, la combinación de cisplatino e infusión continua (96-120 horas) de 5-fluorouracilo (5FU) se generalizó y se volvió a examinar el concepto de quimioterapia concurrente con radioterapia, con la introducción de cisplatino administrado simultáneamente con radioterapia que sigue siendo un estándar en el momento actual.

En 2006, Bonner demostró que la eficacia de la radioterapia aumentaba al combinarse con cetuximab sin aumentar la toxicidad por lo que actualmente es una buena alternativa al cisplatino concomitante. En 2007, dos estudios de inducción con esquema TPF (docetaxel, cisplatino, 5 –fluoracilo) demuestran superioridad frente a la inducción sin taxanos pero seguimos sin conocer después de 15 años si la inducción seguida de quimiorradioterapia concomitante mejora los resultados de la concomitancia como tratamiento único. Los ensayos de inducción han sido muy heterogéneos y con problemas metodológicos, lo cual no ha permitido sacar conclusiones positivas en cuanto a su impacto en la supervivencia global. En 2022, el Grupo de Tratamiento de los Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) publicó un estudio fase III que intentó demostrar la no inferioridad de la radioterapia con cetuximab frente a la radioterapia con cisplatino, pero no consiguió su objetivo de no inferioridad.

Los estudios con inmunoterapia concomitante con la radioterapia han sido negativos para la población global. En estos momentos, estamos a la espera de conocer el papel de la

inmunoterapia en la fase de inducción, asociada o no a la quimioterapia, y en fase adyuvante, tras la cirugía o la radioterapia.

Enfermedad recurrente / metastásica

En el campo de la recurrencia, siempre hay que estimar tratamiento quirúrgico o radioterápico de rescate en conjunción con quimioterapia o cetuximab. En casos ya irradiados se valorará la reirradiación, pero no siempre es posible un rescate en este momento de la evolución. La selección de los pacientes es la clave para conseguir largos supervivientes entre estos pacientes, el tratamiento de rescate se indica en función del volumen de la recidiva, el tiempo desde la radioterapia previa y las condiciones basales del paciente.

La quimioterapia sistémica se administró generalmente con intención paliativa a pacientes con enfermedad metastásica o recurrente más allá del tratamiento local de rescate. La combinación de cisplatino-5FU resultó más eficaz que los agentes individuales previamente utilizados como metotrexato, bleomicina y cisplatino.

Posteriormente, aparecieron nuevos fármacos (taxanos) o formas de combinación como el cetuximab, que se ha posicionado como un nuevo estándar asociado a la quimioterapia (enfermedad recidivada / metastásica) tras la publicación del estudio EXTREME en *New England Journal of Medicine* (NEJM) en 2008 por el Dr. Vermorken utilizado en combinación con platino y 5-fluoracilo y posterior mantenimiento en monoterapia. Recientemente, un nuevo esquema con cetuximab, el esquema TPEX, en el que colaboró el Grupo TTCC ha conseguido ser una alternativa a EXTREME, menos tóxica y que permite eliminar la bomba de fluorouracilo.

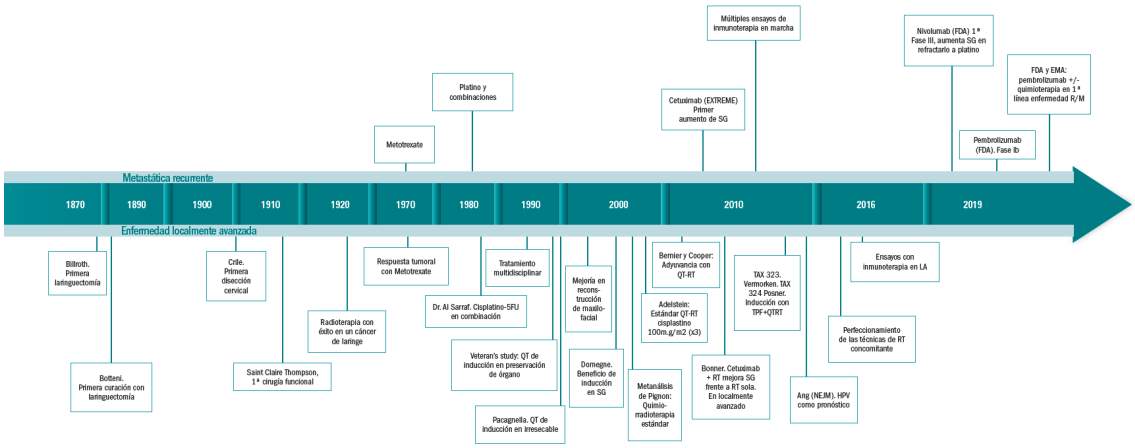
Existía un vacío terapéutico en los casos refractarios a cisplatino, especialmente los pacientes refractarios a EXTREME, hasta el año 2016 en el que la FDA aprueba la inmunoterapia para estos casos, dos fármacos anti PD-1 cuyo principal beneficio es la larga supervivencia en los pacientes respondedores. La FDA aprobó de forma acelerada nivolumab en abril del 2016 tras presentar los datos del primer ensayo pivotal fase III CHECKMATE 141, en el que los pacientes habían fracasado a un régimen basado en platino en los 6 meses siguientes al tratamiento inicial. Se comparó con 3 monoterapias a elección del investigador. Existió un beneficio en supervivencia global (SG) de 7,5 meses de mediana frente a 5,1 meses pero lo verdaderamente impactante fue que un 10% de los pacientes se mantenían vivos a los 3 años. Podemos extraer una lectura negativa, ya que la mayoría de pacientes no se benefician, pero quienes lo hacen se están beneficiando lo suficiente como para elevar la curva de supervivencia global. Tras la publicación de los datos en *NEJM* por el Dr. Ferris recibe la aprobación definitiva en noviembre de 2016.

El 1 de septiembre 2016 la FDA otorgó aprobación acelerada a pembrolizumab basándose en datos del estudio fase Ib no aleatorizado KEYNOTE-012. La mayoría de los pacientes en el estudio habían recibido anteriormente al menos dos ciclos diferentes de tratamiento. Se obtuvo una mediana de SG de 8 meses, permaneciendo vivos un 38% de los pacientes al año de iniciar el tratamiento. Posteriormente un estudio fase II (KEYNOTE-055) confirma estos datos en una publicación del 2017 en *Journal Clinical Oncology*.

En 2018, se comunican los resultados del estudio KEYNOTE-048 demostrando la superioridad de pembrolizumab en monoterapia y pembrolizumab asociada a quimioterapia basada en cisplatino en primera línea de pacientes con enfermedad recurrente y/o metastásica con enfermedad sensible a platino y un PDL1 positivo. El estudio se publica en *Lancet* en 2019 y es aprobado por FDA y EMA. Desde 2021 se incorpora al tratamiento estándar de este grupo de pacientes con un PDL1 positivo y así lo reflejan las Guías SEOM para el tratamiento de estos tumores. Pero quizás, el aspecto más impactante es que alrededor del 15% de los

pacientes con PDL1 positivo siguen vivos a los 5 años, y esta cifra se eleva hasta el 20-24% en pacientes con un PDL-1-CPS de 20. Es la primera vez, que en esta patología observamos una tasa tan elevada de largos supervivientes.

Avances en cáncer de cabeza y cuello



Sobre SEOM

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) es una sociedad científica de ámbito nacional, sin ánimo de lucro, constituida por más de 3.200 profesionales del ámbito de la Oncología, con el objetivo de mejorar la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento del cáncer con un enfoque multidisciplinar. Para ello promueve estudios, actividades formativas y de investigación, divulgación e información dirigidos a sus socios, los pacientes y la sociedad en general.

SEOM es el referente de opinión sobre la Oncología en España y es garante de la defensa y promoción de la calidad, la equidad y el acceso a la atención del paciente oncológico. Los valores que la definen son: rigor científico, excelencia profesional, innovación, integridad, compromiso, independencia, colaboración y transparencia. Para saber más sobre la Sociedad Española de Oncología Médica, puede visitar su página oficial http://www.seom.org o seguirnos en nuestro canal de Instagram @seom_oncologia, Twitter @_SEOM o LinkedIn @sociedad-española-de-oncología-médica.

Para más información:
Departamento de Comunicación SEOM
Mayte Brea – maytebrea@seom.org – 663 93 86 42
José García – josegarcia@seom.org – 663 93 86 40
Marisa Barrios – marisabarrios@seom.org – 638 22 94 98