

Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?

Immunotherapy for the treatment of head and neck cancer: where are we and where are we going?

Rodríguez, Oriana; Terán, Jesús; Valdivia, Aymara; William, Joselin; Veitía, Dayahindara



 **Oriana Rodríguez**
orianaurbina97@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 **Jesús Terán**
jesusteranroy@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 **Aymara Valdivia**
aymaraval98@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 **Joselin William**
joselinwilliams25@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

 **Dayahindara Veitía**
dayahindarav@gmail.com
Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Revista Digital de Postgrado
Universidad Central de Venezuela, Venezuela
ISSN-e: 2244-761X
Periodicidad: Cuatrimestral
vol. 12, núm. 1, e352, 2023
revistadpmeducv@gmail.com

Recepción: 09 Enero 2023
Aprobación: 13 Febrero 2023

URL: <http://portal.amelica.org/ameli/journal/101/1013831003/>

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2023.12.1.e352>

©Los autores, 2023



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

Cómo citar: Rodríguez A, Terán J, Valdivia A, Williams, J, Veitía D. Inmunoterapia para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello ¿dónde estamos y hacia dónde vamos?. Rev. Digit Postgrado.2023;12(1):e352.doi:10.37910/RDP.2023.12.1.e352

Resumen: El cáncer de cabeza y cuello comprende a todos aquellos tumores que se desarrollan en el tracto aerodigestivo superior, una de las características de éstos es su diversidad, que no es solo desde el punto de vista histológico y etiológico, sino que incluyen diversas formas de presentación, progresión y enfoques terapéuticos. Son de causa multifactorial, siendo el alcohol y el tabaco los principales factores de riesgo asociados; en los últimos años se ha relacionado a ciertos virus con potencial oncogénico con la génesis tumoral, entre ellos al Virus del Papiloma Humano, lo que ha permitido modificar el sistema de estadificación tumor primario-nodos linfáticos cancerosos-metástasis (TNM); presentándolo ahora en dos grandes grupos acorde a la Proteína supresora de tumores P16: P16+ y P16-, los cuales tienen características y manejo diferente. En vista de la heterogeneidad de la enfermedad, son diversos los tratamientos que se ha empleados para el manejo de la misma, entre ellos cirugía, radioterapia, quimioterapia e/o inmunoterapia; ésta última terapéutica, está dirigida hacia la estimulación del sistema inmune del paciente con la finalidad de generar la destrucción de las células tumorales, se realizan previo a una intervención quirúrgica para reducir el tamaño del tumor. Una forma destacable, es la del bloqueo de puntos de control inmunitarios, especialmente hacia proteínas de control inmune moduladoras de respuesta de células T, como los anti-PD-1 y los anti-CTLA-4. La inmunoterapia cada vez va tomando más protagonismo en oncología, en especial las formas de evasión de las reacciones inmunitarias por parte de las células cancerígenas.

Palabras clave: Cáncer de cabeza y cuello, Inmunoterapia, Radioterapia, Quimioterapia, Cirugía.

Abstract: Head and neck cancer includes all those tumors that develop in the upper aerodigestive tract, one of the characteristics of these is their heterogeneity, which is not only from the histological and etiological, but also include various forms of presentation, progression and therapeutic approaches. They have a multifactorial cause, with alcohol and tobacco being the main associated risk factors, however, in recent years certain viruses with oncogenic potential have been linked to tumor genesis, including HPV, which has made it possible to modify the TNM staging system; now presenting it in two large groups, P16+ and P16-, which have different characteristics

and management. In view of the heterogeneity of the disease, there are various treatments that have been used to manage it, including surgery, radiotherapy, chemotherapy and/ or immunotherapy which will be determined taking into account the location and tumor extension. The latter treatment, is aimed at stimulating the patient's immune system in order to generate the destruction of tumor cells, are performed prior to a surgical intervention to reduce the size of the tumor. A remarkable therapy is that of blocking immune checkpoints, especially anti-PD-1 and anti-CTLA. Immunotherapy is becoming more and more prominent, however, there is still much to discover, so we believe that we should continue investigating the ways of evasion of immune reactions by cancer cells.

Keywords: Head and neck cancer, Immunotherapy, Radiotherapy, Chemotherapy, Surgery.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) comprende a un grupo de tumores malignos que surgen generalmente de las capas superficiales del tracto aerodigestivo superior. En conjunto constituyen a la sexta malignidad más común en el mundo, representando aproximadamente al 6% de todos los nuevos casos de cáncer; la mayoría de las veces ocurren durante la quinta década de vida, encontrándose entre 25-40% sobre los 70 años de edad. La mayoría de estas lesiones son carcinomas escamosos, ya que suelen aparecer en las superficies mucosas de las células escamosas de nariz, boca y garganta.⁽¹⁾ Se clasifican de manera separada los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos.⁽²⁾

Según el informe de Australian Institute of Health and Welfare (2014), los cánceres de cabeza y cuello se clasifican en 5 grupos de acuerdo al lugar en el que se originan⁽³⁾: de Cavidad Oral, Glándulas Salivales, Faringe, Cavidad Nasal y Senos Paranasales, y Laringe. Los síntomas clínicos de cada uno dependen de la zona anatómica afectada, pueden ir desde dolor local, dificultad para apertura y cierre bucal, disfagia, aparición de una masa anormal en el cuello o cavidad oral, hiporexia, otalgia, halitosis persistente, cambio en la voz y epistaxis.⁽²⁾

Estadificación TNM para el cáncer de cabeza y cuello. Este sistema, según el American Joint Committee On Cancer, AJCC (2022)⁽⁴⁾, emplea la información basada en los resultados clínicos obtenidos del examen físico completo, hallazgos radiológicos, intraoperatorios y patológicos. La letra T abarca las características distintivas del tumor primario en su lugar de origen (magnitud y localización). la letra N incluye el grado de participación de los ganglios linfáticos regionales; y la letra M se refiere a la ausencia o presencia de metástasis distantes, es decir, si se ha propagado a otras partes.⁽³⁾ En el año 2019, la citada AJCC publicó modificaciones en el sistema de estadificación, siendo las principales⁽⁵⁾:

- Cambios en la categoría T para el cáncer de cavidad oral al incorporar la profundidad de invasión del tumor primario (DOI) ya que tumores más profundos muestran un mayor riesgo de metástasis ganglionares y una disminución de la supervivencia.
- Inclusión de extensión extraganglionar en la estadificación N, excepto en cáncer de orofaringe p16+ y cáncer de nasofaringe.
- La división del capítulo de faringe en un capítulo para orofaringe (p16-) e hipofaringe; otro sobre un sistema de estadificación separado para el cáncer de orofaringe relacionado con el Virus Papiloma

Humano (VPH-16+), ya que el cáncer orofaríngeo p16 positivo frente al p16 negativo se comporta como una enfermedad totalmente diferente.

Las principales diferencias entre las categorías T para p16 positivo y p16 negativo son: Tis no se incluye, la categoría T0 solo se usa en ganglios metastásicos, y la categoría T4b se ha eliminado del cáncer orofaríngeo, todo esto en aquellos casos positivo para p16⁽⁵⁾.

Por otro lado, se establece un tercer capítulo para nasofaringe en donde se agregó una categoría T0 para pacientes con ganglios linfáticos cervicales metastásicos positivos para el virus de Epstein-Barr (EBV) con primario desconocido.⁽⁵⁾

Factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello

Entre los factores que se asocian con la génesis de estos tumores podemos mencionar al tabaquismo, el cual posee diversos agentes cancerígenos, entre ellos a la nicotina; por otro lado se encuentra el abuso en el consumo de alcohol, que por su parte puede tener un efecto irritante sobre la mucosa, sensibilizándola a la acción de otros agentes carcinogénicos (aumenta si se asocia al consumo de tabaco), consumo de marihuana, masticación de tabaco, ingesta excesiva de nuez de betel, pescado salado, alimentos muy condimentados y en conserva; y la predisposición hereditaria⁽³⁾, también diversos factores genéticos, como la mutación del gen supresor de tumores p53⁽³⁾, la mutación y sobreexpresión EGFR (Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico) y Bcl-2 (B-cell lymphoma 2)⁽⁶⁾.

Igualmente, se incluyen dentro de estos factores la falta de actividad física, el sobrepeso, baja ingesta de frutas y verduras, el déficit de vitaminas (A y C), la exposición a carcinógenos industriales y ambientales, entre ellos la exposición de forma extrema al sol, lo que ocasiona que se reciban mayores radiaciones ultravioletas, adicionalmente se ha relacionado a la infección por el Virus Papiloma Humano (especialmente el VPH-16 y el VPH-18), a la infección por Virus Epstein-Barr y Citomegalovirus, y la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH); la escasa higiene bucal y las zonas de roce de las prótesis dentales mal ajustadas se relacionan con los tumores de orofaringe.⁽³⁾

Terapias para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. El tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello debe realizarse a partir de las decisiones tomadas por los profesionales especializados, tales como otorrinolaringólogos, cirujanos, odontólogos, oncólogos, radiólogos, oftalmólogos, entre otros. Los cuales mediante estudios especializados tomarán en cuenta la localización y extensión del tumor para emplear distintos tratamientos ya sea cirugía, radioterapia, quimioterapia e/o inmunoterapia.⁽²⁾

Cirugía. Es considerada como el tratamiento primario para tumores iniciales, es decir que se encuentren en estadios operables. Se realiza en zonas con funciones esenciales tales como la respiración, la deglución y el habla; es importante considerar que, si bien este es el tratamiento primario, pueden aparecer efectos secundarios después de que se ha realizado, entre ellos se pueden mencionar dificultad para respirar, comer, hablar, así como riesgo de contraer infecciones, perder sensibilidad, e incluso de presentar un cambio permanente en el aspecto y la rigidez de cuello.⁽²⁾

Radioterapia. Es un tratamiento local, con el que se trata el cáncer por medio de radiaciones de alta energía, requiere de una preparación preliminar para determinar la zona correcta a irradiar, permitiendo así destruir las células tumorales o detener su crecimiento^(2,7)

Las modalidades de tratamiento que se pueden distinguir en función del objetivo perseguido son: tratamiento primario inicial radical de tumores localizados, también en el caso de CCC localmente avanzado con o sin asociación de tratamiento sistémico.

Radioterapia complementaria: se emplea tras la exéresis quirúrgica del tumor, por lo general en lesiones localmente definidas, con el fin de eliminar enfermedad residual a nivel locoregional.⁽⁸⁾ Radioterapia paliativa: se administra con la finalidad de controlar síntomas, como puede ocurrir con el dolor provocado por

adenopatías voluminosas (radioterapia antiálgica), lesiones con riesgo de sangrado, o compromiso de la vía aérea.⁽⁹⁾

La técnica más recomendada es la braquiterapia, ya que brinda la oportunidad de escalar dosis al tumor, sin mayor riesgo de radiación a los órganos cercanos, pues debido a la cercanía de los aplicadores al tumor y a la caída que se genera en el depósito de la dosis conforme se hace mayor la distancia a la fuente radiactiva, se alcanza una adecuada cobertura en el tumor con muy poco impacto en los tejidos circundantes.⁽¹⁰⁾

Este tratamiento ha mostrado unas altas tasas de control a nivel regional mientras se esté aplicando la terapia. En este sentido, un trabajo realizado por García y col (2021)⁽¹¹⁾ en el que se incluyen 63 cohortes para un total de 10 741 pacientes, proveyó evidencia robusta para la indicación de radiación en pacientes con Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello en menores de 70 años, pues en mayores de esta edad no se han observado beneficios; confirmando lo establecido por Bourhis y col (2006),⁽¹²⁾ quienes condujeron el estudio MARCH en el cual concluyeron que la radioterapia lleva a un mejor control locoregional, lo cual no era significativo en pacientes mayores de séptima década.

A pesar de todos los beneficios observados en los diversos estudios en los que se han evidenciado el beneficio de la radioterapia, se pueden presentar efectos secundarios, como: úlceras bucales, mucosas resacas, micosis, estenosis, mielitis, además de cambios en el gusto o en el olfato como afecciones permanentes.^(3,2)

Quimioterapia. Es una terapia que utiliza fármacos denominados antineoplásicos o quimioterápicos; los cuales en el CCC se administran por vía venosa y algunos por vía oral, mediante dosis dependiendo del estadio del paciente, de manera que ayudan a destruir las células tumorales y reduce el tamaño del tumor. Puede generar efectos secundarios, como: aparición de úlceras, boca seca, dolor de la zona irradiada, alopecia, diarrea, vómitos, etc.⁽²⁾ Este tipo de tratamiento, puede aplicarse de manera combinada con otros previamente mencionados.⁽⁷⁾

La elección del tratamiento adecuado en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico se establece principalmente por medio de dos esquemas:

- Terapia de primera línea: combinados con un derivado del platino, los cuales han constituido la terapèutica por excelencia del carcinoma escamoso de cabeza y cuello.⁽¹³⁾
- Terapia de segunda línea:⁽¹³⁾
 1. Esquemas de quimioterapia basada en platino no administrados en primera línea.
 2. Agentes únicos no administrados en primera línea.
 3. Afatinib: para Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) no nasofaríngeo, a la progresión durante o después de un régimen basado en platino.
 4. Inmunoterapia.

Inmunoterapia. Es un tipo de tratamiento que contiene un mecanismo de acción diferente a los conocidos previamente, su enfoque está dirigido en la estimulación del sistema inmune del paciente para generar la destrucción de las células tumorales. Las terapias se realizan previo a una intervención quirúrgica para reducir el tamaño del tumor. Una terapia destacable, es la del bloqueo de puntos de control inmunitarios, especialmente los anti-PD-1 y los anti-CTLA4⁽¹⁴⁾. El receptor PD-1, es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son importantes en el control de la activación de las células T.⁽¹³⁾

Fármacos

- *Pembrolizumab*: anticuerpo dirigido contra PD-1, ha mostrado producir unas tasas de respuesta importante en pacientes pretratados. Ha generado actividad solo o en combinación con quimioterapia.
- *Nivolumab*: anticuerpo dirigido contra PD-1. Se ha probado en un ensayo clínico en el que se comparaba nivolumab frente al tratamiento elegido por el médico en pacientes que habían progresado a un tratamiento previo.

Blancos terapéuticos

- *PD-L1*: La expresión en las células tumorales y en las células inmunitarias sigue siendo el biomarcador más utilizado en el CCC y en otros tipos de cáncer.⁽¹⁴⁾
- *PD-L2*: Se correlaciona significativamente con la expresión de PD-L1. Los tumores con expresión de PD-L1 y PD-L2 respondieron mejor que los tumores con expresión de PD-L1 únicamente. (14)
- *VPH*: también podría ser un biomarcador clínico para predecir la respuesta a los inhibidores de puntos de control (CPI). La infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) da lugar a la producción de proteínas relacionadas con el virus.⁽¹⁴⁾
- *TMB*: Tumor Mutational Burden o Carga Mutacional Tumoral, es un potencial biomarcador predictivo. La probabilidad de respuesta a los CPI se ha relacionado con la TMB en todos los tipos de cáncer. Los pacientes con un TMB elevado presentan respuestas clínicas más eficaces. (14,15)
- *Fenotipos de las células inmunitarias en la EMT*: pueden ser importantes para predecir la respuesta a los inhibidores de puntos de control. Los pacientes de HNSCC con una elevada infiltración de células T CD8+ mostraron una mejor respuesta al anti-PD-1 en el entorno adyuvante.⁽¹⁵⁾

Mecanismos de acción

La unión de PD-1 a otras moléculas (PDL-1 y PDL-2) presentes en las células tumorales y en otras células del sistema inmune, produce disminución de la activación inmune. El bloqueo de esta interacción por anticuerpos monoclonales restaura y estimula el sistema inmune produciendo un efecto antitumoral.⁽¹⁶⁾

Beneficios: El uso de CPI (Puntos inhibitorios).

1. Aumentarán las respuestas inmunes sistémicas de las células T para los antígenos específicos del tumor antes de la cirugía; actúa para destruir las micrometástasis en los tumores clínicamente avanzados.⁽¹⁵⁾
2. En contraste con la quimioterapia convencional, la inmunoterapia es mucho mejor tolerada por los pacientes.⁽¹⁵⁾
3. Teniendo en cuenta la facilidad de las biopsias en la región de la cabeza y el cuello, la inmunoterapia neoadyuvante tiene la ventaja de permitir esfuerzos traslacionales como el análisis del TCR, perfil de expresión génica y la evaluación de las citoquinas en el tumor primario, que no se ve afectado por otros tratamientos.⁽¹⁵⁾

Riesgos:

La inmunoterapia en algunos casos induce graves toxicidades relacionadas con el sistema inmunológico, hasta la fecha la inmunoterapia neoadyuvante ha demostrado ser segura y no ha provocado retrasos quirúrgicos. Las limitantes que tienden a presentar los pacientes para lograr someterse a dichos tratamientos, son los costos elevados de los mismos.⁽¹⁵⁾

¿Dónde estamos y hacia donde vamos con la inmunoterapia en cáncer de cabeza y cuello?

Entre los inicios de la terapia dirigida contra el cáncer de cabeza y cuello, se encuentra el descubrimiento de las mutaciones en el gen del Receptor del Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR), por lo que el bloqueo del EGFR fue considerado como una alternativa. Por ello, se utiliza el cetuximab, el cual es un anticuerpo monoclonal tipo IgG1 quimérico dirigido contra este receptor, su uso ha conllevado a una mejor supervivencia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello en combinación con radioterapia, cuyos resultados son mejores a los reportados con el uso de radioterapia sola y la combinación con quimioterapia a base de platinos.⁽¹⁷⁾

Usando los checkpoints o puntos control inmunológico, se desarrollaron anticuerpos monoclonales contra estos receptores (PD1 y CTLA-4), de forma tal que se ha conseguido que las células T puedan ejercer su acción antitumoral.^(17,18)

El uso de anticuerpos monoclonales neutralizantes de CTLA-4 fue aprobada en el año 2011, para el tratamiento de melanoma metastásico; aunque solo el 30% de los pacientes mostraron éxito, las respuestas de los que lo hicieron fueron extremadamente duraderas. En este sentido, aproximadamente el 22% de los pacientes pudieron permanecer libres de la enfermedad durante 10 años. Se cree que los efectos adversos de esta terapia están relacionados con una mayor activación de las células T, por lo que algunos pacientes pueden experimentar eccema, irritación intestinal y endocrinológica, síntomas de exacerbación de la inflamación y daño al tiroides causado por una respuesta autoinmunitaria. Contrariamente a una enfermedad autoinmune clásica, estos efectos adversos pueden revertirse con el cese de la terapia y controlarse con el uso de corticosteroides u otros fármacos inmunomoduladores.⁽¹⁹⁾

Por su parte, el tratamiento contra PDL1, fue aprobado y usado por primera vez en pacientes con melanoma avanzado en 2014. Al año siguiente, gracias a la excelente respuesta en este tipo de malignidad, se aprobó para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y el carcinoma renal metastásico, posteriormente, en 2016 se agregaron el linfoma de Hodgkin y el cáncer de cabeza y cuello, y en 2017, se sumó el carcinoma de urotelio y todos los demás tumores unicelulares que muestran inestabilidad de microsatélites o errores en la maquinaria de reparación del ADN.⁽¹⁹⁾ Se descubrió que los efectos adversos de estas terapias eran menos graves que los relacionados con el uso de anticuerpos anti-CTLA-4. La explicación de este fenómeno se deriva del hecho de que CTLA-4 es crucial para controlar la activación de linfocitos T en ganglios linfáticos, mientras que PD-1 actúa principalmente en la periferia una vez que los linfocitos T activados migran al sitio del tumor para reconocer el antígeno tumoral por segunda vez y eliminar la célula blanco. Esta es la razón por la que el bloqueo de CTLA-4 aumenta la probabilidad de que se produzca la generación de clones autorreactivos.⁽²⁰⁾

En este sentido, el año 2016 se realizó el estudio CheckMate 141, donde se comparó la supervivencia global de pacientes con cáncer de cabeza y cuello que recibieron Nivolumab como monoterapia.^(13,17) A partir de los resultados de este estudio, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) aprobó el Nivolumab el 10 de noviembre de 2016 para el tratamiento del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello.⁽²¹⁾ Posteriormente, en 2017 se realizó el estudio KEYNOTE 055 (ensayo de fase II) y en 2018 el KEYNOTE-048 (ensayo clínico de fase III) donde se evaluaron los beneficios del Pembrolizumab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico; y su uso como monoterapia respectivamente, llegándose a la conclusión de que la actividad antitumoral mostrada por el Pembrolizumab era clínicamente significativa al final en este escenario, al igual que como monoterapia aumentaba la supervivencia de los pacientes.^(13,17) En vista de estos resultados, la FDA aprobó en el año 2019 el uso de Pembrolizumab como tratamiento en primera línea para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello metastásico o recurrente irrecesable.^(21,22)

Con el uso del CRISPR/Cas9 y otros mecanismos de edición genética, distintos estudios se han realizado in vitro y ensayos clínicos en sus fases iniciales se han llevado a cabo para examinar cómo se desenvuelve la restauración de los genes supresores tumorales (principalmente TP53) que se encuentren en un estado truncado o que hayan experimentado una delección durante la oncogénesis.⁽²³⁾

En este orden de ideas, un estudio realizado por Rosemblum y col. (2019), el uso de una nanopartícula lipídica (LNP) segura y eficaz para la administración de ARNm y ARNsg de Cas9 que utiliza un lípido nuevo aminoionizable, el cual en una única inyección intracerebral de CRISPR-LNPs contra PLK1 (sgPLK1-cLNPs) en glioblastoma ortotópico agresivo permitió hasta ~70% de edición de genes in vivo, lo que provocó la apoptosis de las células tumorales, inhibió el crecimiento tumoral en un 50% y mejoró la supervivencia en un 30%. Para alcanzar tumores diseminados, las CLNP también se modificaron por ingeniería genética para la administración dirigida a anticuerpos. Las inyecciones intraperitoneales de sgPLK1-CLNP dirigidas a EGFR causaron su captación selectiva en tumores de ovario diseminados, permitieron hasta ~80% de edición de genes in vivo, inhibieron el crecimiento tumoral y aumentaron la supervivencia en un 80%.⁽²⁴⁾ Por lo tanto, la capacidad de alterar la expresión génica in vivo en tumores abre nuevas vías para el tratamiento y la investigación del cáncer y aplicaciones potenciales para la edición génica dirigida de tejidos no cancerosos.

CONCLUSIONES

La inmunoterapia cada vez va tomando más protagonismo en las investigaciones sobre tratamientos contra el cáncer, ya que son procedimientos menos agresivos para los pacientes y con mayor tasa de éxito que las terapias convencionales. Sobre todo, los “checkpoint”, donde usando anticuerpos anti-CTLA-4 y anti-PD-1 se logra desinhibir los linfocitos, para que estos puedan cumplir su función antitumoral.

Sin embargo, aún falta mucho por descubrir en este ámbito, especialmente a nivel molecular, lo que permitirá en un futuro considerar a cada paciente como un universo, y así evaluar que tan efectivos sería cada tratamiento para cada paciente. Por otro lado, se debe continuar investigando las formas de evasión de las reacciones inmunitarias por parte de las células cancerígenas.

REFERENCIAS

1. Fasano M, D’Onofrio I, Belfiore M, Angrisani A, Caliendo V, Della C, et al. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Elderly Patients: Role of Radiotherapy and Chemotherapy. *Cancer*. 2022; 14:472.
2. Ballesteros A. Tumores cabeza y cuello. SEOM. 2020;online.
3. Tariq A, Mehmood Y, Jamshaid M, Yousaf H. Head and neck cancers: Incidence, Epidemiological Risk, and Treatment Options. *IJPRAS*. 2015; 44(3):21–34.
4. Sociedad Americana contra el Cáncer. Estadificación del cáncer. New York. 2022.
5. Zononi DK, Patel SG, Shah JP. Cambios en la octava edición de la estadificación del cáncer de cabeza y cuello del American Joint Committee on Cancer (AJCC): Justificación e Implicaciones. *PMJ*. 2019; 21(6):52.
6. Zerecero O, Valle A, Weiss B, Soto I. El Receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGFR) y su Relación con el Cáncer. *Veritientes*. 2012; 15(1):15–25.
7. Radiological Society of North America Inc (RSNA). Tratamiento para cáncer de cabeza y cuello. Estados Unidos: American College of Radiology. 2020.
8. Verdecia C, Alonso M, Alert J, Lam RM. Respuesta al tratamiento radioterápico en pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello. *Rev Cuban Pediatr*. 2018; 90(4). E-680.
9. Nápoles I, Santana J, Álvarez A, Puerto T. Radioterapia en cáncer de la región maxilofacial. *Arch méd Camagüey*. 2022; 26:e8855.
10. Puente RA. Mejoría dosimétrica en cobertura del volumen blanco tumoral de pacientes con cáncer de cérvix tratadas en el Hospital Oncológico Solón Espinosa Ayala entre febrero y diciembre del 2016, sometidas a braquiterapia tridimensional vs bidimensional. [Quito]: Universidad Central de Ecuador; 2019.

11. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-Analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer. *Lancet*. 2000; 355:949–955.
12. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: A meta-analysis. *Lancet*. 2006; 368:843–854.
13. Díaz AG. Efectividad de Pembrolizumab versus Nivolumab en tratamiento del Carcinoma Escamoso de Cabeza y Cuello Recurrente o Metastásico [Oncología Médica]. [Perú]: Universidad San Martín de Porres; 2019.
14. 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.
15. Bauml JM, Aggarwal C, Cohen RB. Immunotherapy for: head and neck cancer: where are we now and where are we going? *Ann Transl Med*. 2019; 7((Suppl 3)):S75.
16. Barrera Franco JL, Verastegui Avilés E. Uso de diferentes combinaciones de inmunoterapia en pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología. *Cir Ciruj*. 2002; 70(6):399–407.
17. García-Robledo J. Cáncer de Cabeza y Cuello: Una Perspectiva Histórica. *Medicina (B Aires)*. 2021; 43(1):140–151.
18. CONICET. Premio Nobel de Fisiología y Medicina 2018 para los descubrimientos en inmunoterapia. Argentina: Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación; 2018.
19. Dalotto T, Blinder A, Girotti R, Maller S, Ravinovich G. Inmunoterapia en cáncer. Perspectivas actuales, desafíos y nuevos horizontes. *Medicina (Buenos Aires)*. 2018; 78:336–348.
20. Wherry EJ, Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15:486–499.
21. Instituto Nacional del Cáncer. FDA aprueba el nivolumab para cáncer de cabeza y cuello. NCI. 2016.
22. Informe SEOM de evaluación para Pembrolizumab (Keytruda®) en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente o metastásico. 2020 Mar.
23. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello. Sección Independiente de Control del Cáncer. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2019. p. 99.
24. Rosenblum D, Gutkin A, Kedmi R, Ramishetti S, Veiga M, Jacobi A, et al. CRISPR-Cas9 genome editing using targeted lipid nanoparticles for cancer therapy. *Sci Adv*. 2020; 6(47):eabc9450.