



Pautado de Oncología Médica ORL

12/07/2024

Prof Agdo Dr. Mauricio Cuello, Prof Adj. Dra. Clara Rodríguez, Asistente Dra. Dahiana Amarillo
Residentes: Dres. Cristian Acosta, Lucía Rivero



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido.

Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene está estrictamente prohibida salvo autorización escrita de la dirección del servicio.

Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad



Conflictos de intereses

Mauricio Cuello:

- Recibió pagos por concepto de advisory de Bristol Myers Squibb (ADIUM)
- Es IP de proyectos con financiación de Cibeles. Estos fondos son dirigidos al GOCUR

Clara Rodriguez:

- Recibió pagos por concepto de advisory de Bristol Myers Squibb (ADIUM)
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Cibeles

Dahiana Amarillo:

- Recibió pagos por concepto de advisory de Bristol Myers Squibb (ADIUM)
- Recibió apoyo para capacitación por parte de Cibeles y Bristol Myers Squibb (ADIUM)

Cristian Acosta y Lucía Rivero no cuenta con conflictos de intereses a declarar

Ninguno de los participantes tiene relación de dependencia con ningún laboratorio

Agenda

Viernes 12/07/2024:

- **Keynote-412:** Pembrolizumab + QTRT versus placebo + QTRT en pacientes con carcinoma escamoso LRA de cabeza y cuello
- **JCOG1008:** Cisplatino semanal vs c/3 semanas + RT como tratamiento adyuvante en pacientes con carcinoma escamoso LRA de cabeza y cuello. Estudio de no inferioridad
- **ConCERT:** Cisplatino semanal vs c/3 semanas + RT como tratamiento radical en pacientes con carcinoma escamoso LRA de cabeza y cuello. Estudio de no inferioridad
- **Keynote-048:** Actualización 4 años. Pembrolizumab monodroga o pembrolizumab + PQT vs Cetuximab + PQT en pacientes con carcinoma escamoso irresecable o metastásico
- **CheckMate 651:** Nivolumab + Ipilimumab vs Cetuximab + PQT en pacientes con carcinoma escamoso irresecable o metastásico



CrossMark

Pembrolizumab plus concurrent chemoradiotherapy versus placebo plus concurrent chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-412): a randomised, double-blind, phase 3 trial

*Jean-Pascal Machiels, Yungan Tao, Lisa Licitra, Barbara Burtneß, Makoto Tahara, Danny Rischin, Gustavo Alves, Iane Pinto Figueiredo Lima, Brett G M Hughes, Yoann Pointreau, Serkan Aksoy, Simon Laban, Richard Greil, Martin Burian, Marcin Hetnał, Jean-Pierre Delord, Ricard Mesía, Miren Taberna, John N Waldron, Christian Simon, Vincent Grégoire, Kevin J Harrington, Ramona F Swaby, Yayan Zhang, Burak Gumuscu, Behzad Bidadi, Lillian L Siu, on behalf of the KEYNOTE-412 Investigators**

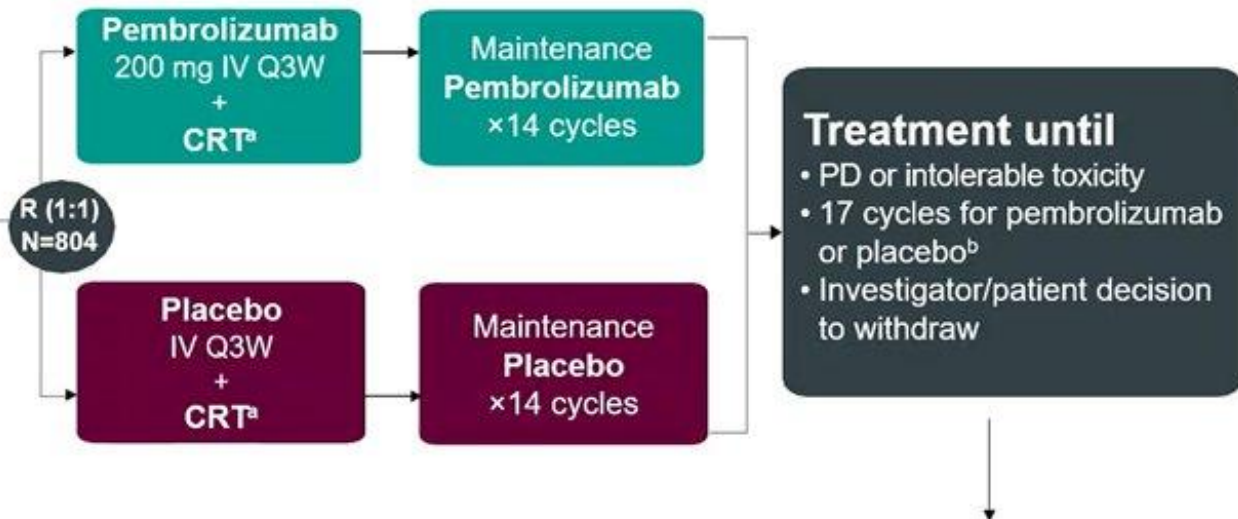
KEYNOTE-412 Study Design (NCT03040999)

Patients

- Newly diagnosed, pathologically proven, treatment-naïve unresected LA HNSCC
 - T3–T4 [N0–N3] or any N2a–3 [T1–T4] larynx/hypopharynx/oral cavity/ p16-negative oropharynx cancers
 - T4 or N3 p16-positive oropharynx cancer
- Evaluable tumor burden per RECIST v1.1
- ECOG PS 0 or 1
- Candidates for definitive high-dose cisplatin-based CRT

Stratification Factors

- Radiotherapy regimen (AFX vs SFX)
- Tumor site/p16 status (oropharynx [p16+ vs p16-] or larynx/hypopharynx/oral cavity)
- Disease stage (III vs IV)



Primary endpoint

- Event-free survival (EFS)

Secondary endpoints included:

- OS
- Safety/tolerability

Post-treatment follow-up to assess

- Safety
- Disease status
- Survival

^aCRT included cisplatin (100 mg/m² Q3W) and accelerated fractionation (AFX) (70 Gy, 6 fractions/week for 5 weeks and then 5 fractions for the 6th week, 35 fractions in total) or standard fractionation (SFX) (70 Gy, 5 fractions/week for 7 weeks, 35 fractions in total). ^bA pembrolizumab/placebo priming dose was given 1 week before CRT, followed by 2 doses during CRT and 14 doses of maintenance therapy after CRT, for a total of 17 doses.

Análisis estadístico:

Se estimó que para el análisis simple un N aproximado de 780 participantes proveen una potencia de 94.6% para detectar un HR 0.7 para EFS con un alfa de 0.025 con 410 eventos observados

El análisis final se realizó con fecha de corte al 31/5/2022 con 363 eventos ocurridos 37 meses desde que el último paciente fue reclutado

Luego del análisis interino a los 353 eventos- free survival events y 23 meses de seguimiento, la superioridad for event-free survival (one-sided $p \leq 0.014$) no se había alcanzado por lo que el estudio debía continuar de acuerdo a lo planeado, hasta el análisis final.

Análisis final a los 410 eventos y seguimiento mínimo de 35 meses, si los eventos ocurren más lento de lo esperado el análisis podría retrasarse 3 meses más de la fecha estimada para el mismo, o hasta que se alcanzarán los eventos (lo que sucediera primero). El análisis final se llevó a cabo con 363 eventos, aprox a los 37 meses desde el último paciente enrolado

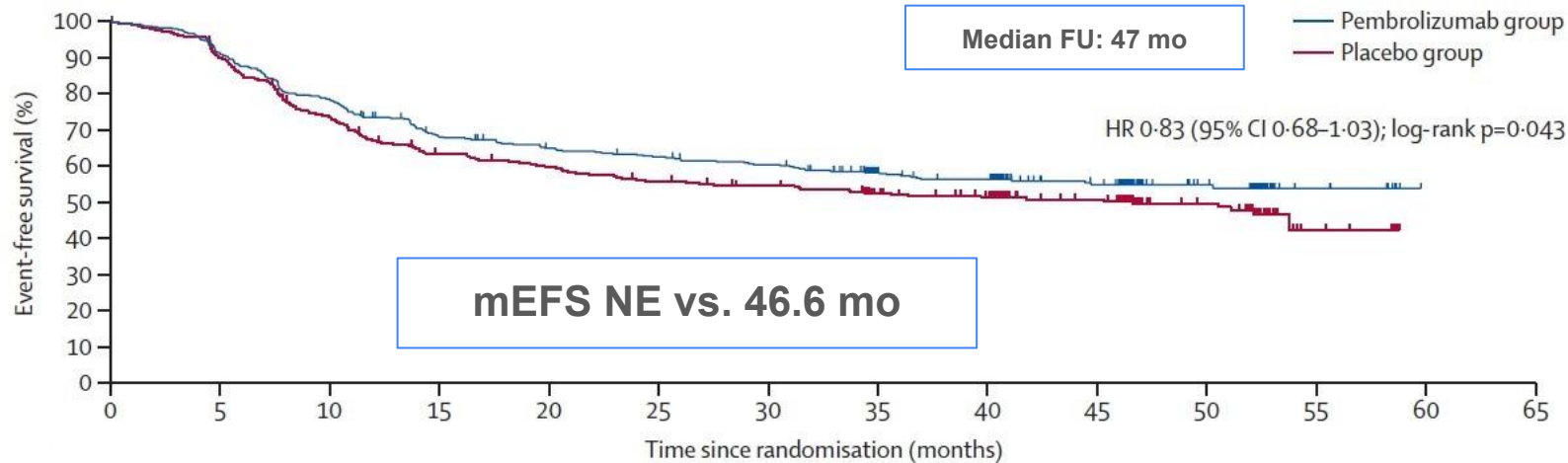
Características de la Población:

	Pembrolizumab group (n=402)	Placebo group (n=402)
Age, years	58.8 (9.0)	58.6 (7.8)
<65	293 (73%)	306 (76%)
≥65	109 (27%)	96 (24%)
Sex		
Female	71 (18%)	73 (18%)
Male	331 (82%)	329 (82%)
Race		
American Indian or Alaska Native	2 (<1%)	0
Asian	54 (13%)	48 (12%)
Black or African American	10 (2%)	11 (3%)
Multiple	19 (5%)	28 (7%)
White	311 (77%)	311 (77%)
Missing	6 (1%)	4 (1%)
Geographical region		
North America	43 (11%)	43 (11%)
Western Europe	198 (49%)	182 (45%)
Rest of the world	161 (40%)	177 (44%)
ECOG performance status		
0	265 (66%)	251 (62%)
1	137 (34%)	151 (38%)
HPV status		
Negative	293 (73%)	298 (74%)
Positive*	109 (27%)	104 (26%)
Smoking status		
Current	133 (33%)	113 (28%)
Former	213 (53%)	233 (58%)
Never	56 (14%)	54 (13%)
Missing	0	2 (<1%)
PD-L1 CPS		
<1	46 (11%)	36 (9%)
≥1	339 (84%)	346 (86%)
≥20	146 (36%)	145 (36%)
Missing	17 (4%)	20 (5%)

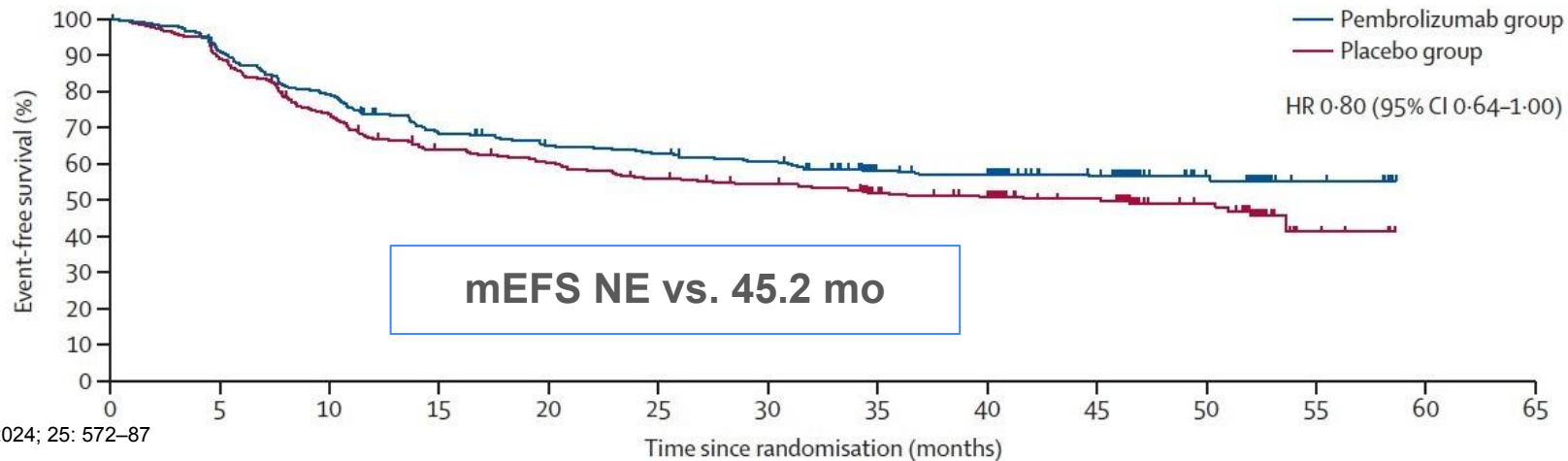
(Table 1 continues in next column)

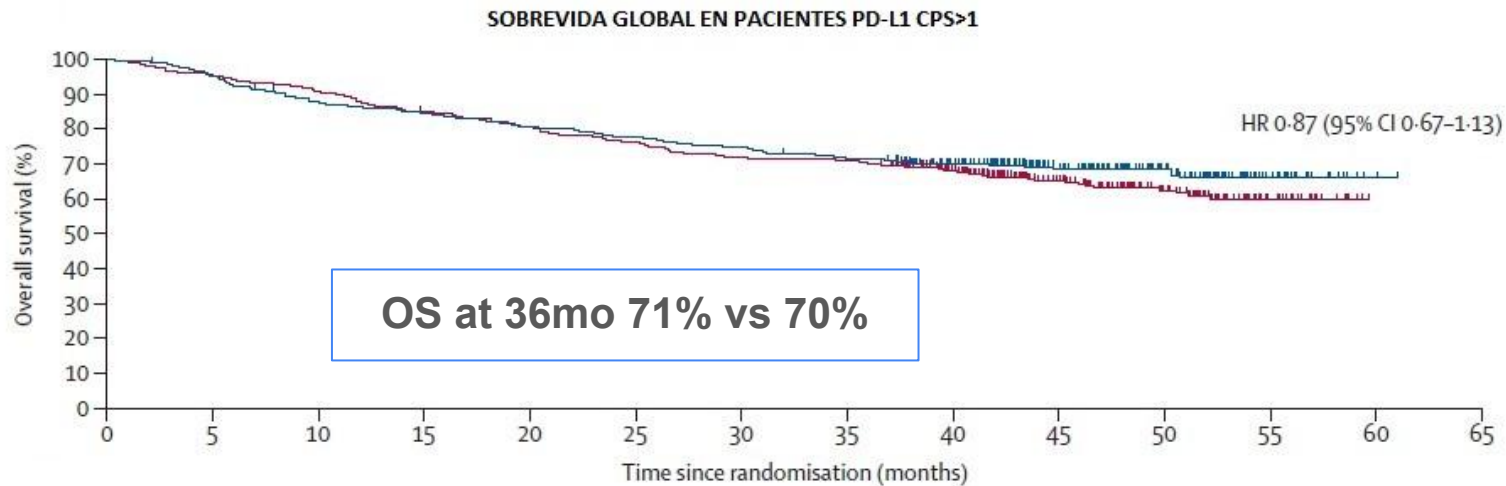
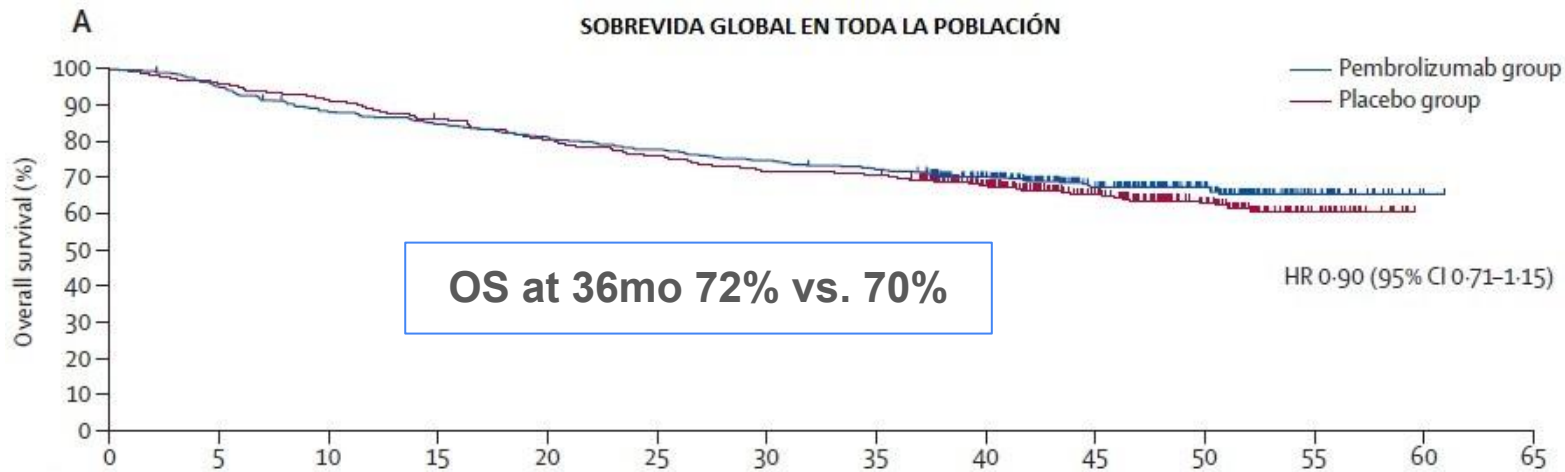
	Pembrolizumab group (n=402)	Placebo group (n=402)
(Continued from previous column)		
Primary tumour location		
Hypopharynx	71 (18%)	73 (18%)
Larynx	92 (23%)	86 (21%)
Oral cavity	39 (10%)	39 (10%)
Oropharynx	200 (50%)	204 (51%)
Overall stage†		
II	0	1 (<1%)
III	140 (35%)	136 (34%)
IV	262 (65%)	265 (66%)
Tumour stage†		
T1-T2	67 (17%)	54 (13%)
T3-T4-T4a-T4b	335 (83%)	347 (86%)
TX	0	1 (<1%)
Nodal stage†		
N0-N1	122 (30%)	134 (33%)
N2-N2a-N2b-N2c	225 (56%)	222 (55%)
N3-N3a-N3b	54 (13%)	46 (11%)
NX	1 (<1%)	0
Choice of radiotherapy		
Accelerated fractionation	11 (3%)	9 (2%)
Standard fractionation	391 (97%)	393 (98%)

SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS EN TODA LA POBLACIÓN



SOBREVIDA LIBRE DE EVENTOS EN POBLACIÓN PD-L1 CPS >1





	Pembrolizumab group (n=398)				Placebo group (n=398)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	31 (8%)	229 (58%)	103 (26%)	35 (9%)	45 (11%)	250 (63%)	74 (19%)	28 (7%)
Stomatitis	179 (45%)	79 (20%)	1 (<1%)	0	175 (44%)	67 (17%)	2 (1%)	0
Radiation skin injury	219 (55%)	35 (9%)	0	0	206 (52%)	36 (9%)	0	0
Nausea	199 (50%)	35 (9%)	0	0	215 (54%)	20 (5%)	0	0
Anaemia	153 (38%)	73 (18%)	7 (2%)	0	145 (36%)	61 (15%)	0	0
Dry mouth	186 (47%)	5 (1%)	0	0	169 (42%)	4 (1%)	0	0
Dysphagia	112 (28%)	75 (19%)	1 (<1%)	0	114 (29%)	62 (16%)	0	0
Constipation	175 (44%)	7 (2%)	0	0	172 (43%)	4 (1%)	0	0
Decreased weight	139 (35%)	43 (11%)	0	0	148 (37%)	37 (9%)	0	0
Decreased neutrophil count	63 (16%)	86 (22%)	22 (6%)	0	54 (14%)	80 (20%)	20 (5%)	0
Vomiting	116 (29%)	21 (5%)	0	0	110 (28%)	14 (4%)	0	0
Dysgeusia	130 (33%)	2 (1%)	0	0	133 (33%)	1 (<1%)	0	0
Decreased white blood cell count	65 (16%)	53 (13%)	10 (3%)	0	77 (19%)	54 (14%)	8 (2%)	0
Fatigue	112 (28%)	14 (4%)	0	0	112 (28%)	9 (2%)	0	0
Hypomagnesaemia	101 (25%)	8 (2%)	1 (<1%)	0	92 (23%)	4 (1%)	0	0
Decreased appetite	89 (22%)	19 (5%)	0	0	102 (26%)	17 (4%)	0	0
Hypokalaemia	59 (15%)	37 (9%)	6 (2%)	0	39 (10%)	33 (8%)	3 (1%)	0
Hypothyroidism	99 (25%)	0	0	0	54 (14%)	0	0	0
Decreased platelet count	78 (20%)	14 (4%)	5 (1%)	0	71 (18%)	7 (2%)	6 (2%)	0
Increased blood creatinine	92 (23%)	3 (1%)	0	0	87 (22%)	1 (<1%)	0	0
Decreased lymphocyte count	18 (5%)	49 (12%)	27 (7%)	0	26 (7%)	64 (16%)	17 (4%)	0
Odynophagia	71 (18%)	21 (5%)	0	0	75 (19%)	14 (4%)	0	0
Oropharyngeal pain	85 (21%)	7 (2%)	0	0	63 (16%)	9 (2%)	0	0
Diarrhoea	81 (20%)	9 (2%)	1 (<1%)	0	78 (20%)	7 (2%)	0	0
Hypotonaemia	30 (8%)	47 (12%)	7 (2%)	0	22 (6%)	48 (12%)	3 (1%)	0
Hypocalcaemia	64 (16%)	17 (4%)	0	0	36 (9%)	13 (3%)	0	0
Increased alanine aminotransferase	68 (17%)	12 (3%)	1 (<1%)	0	52 (13%)	8 (2%)	0	0
Acute kidney injury	39 (10%)	38 (10%)	2 (1%)	0	33 (8%)	32 (8%)	1 (<1%)	0
Oral candidiasis	76 (19%)	1 (<1%)	0	0	56 (14%)	5 (1%)	0	0
Asthenia	66 (17%)	10 (3%)	0	0	67 (17%)	8 (2%)	0	0
Tinnitus	74 (19%)	1 (<1%)	0	0	88 (22%)	0	0	0
Pyrexia	67 (17%)	3 (1%)	0	0	46 (12%)	3 (1%)	0	0
Cough	65 (16%)	0	0	0	64 (16%)	0	0	0
Increased aspartate aminotransferase	52 (13%)	9 (2%)	1 (<1%)	0	37 (9%)	4 (1%)	0	0
Pneumonia	15 (4%)	28 (7%)	5 (1%)	12 (3%)	18 (5%)	17 (4%)	2 (1%)	6 (2%)
Rash	56 (14%)	3 (1%)	0	0	24 (6%)	0	0	0
Insomnia	57 (14%)	1 (<1%)	0	0	43 (11%)	0	0	0
Pharyngeal inflammation	40 (10%)	14 (4%)	0	0	32 (8%)	20 (5%)	0	0
Pruritus	52 (13%)	0	0	0	27 (7%)	0	0	0
Dehydration	37 (9%)	13 (3%)	0	0	32 (8%)	9 (2%)	1 (<1%)	0
Dysphonia	47 (12%)	2 (1%)	0	0	59 (15%)	3 (1%)	0	0
γ-glutamyltransferase increased	31 (8%)	14 (4%)	3 (1%)	0	28 (7%)	8 (2%)	0	0
Hypocalbinaemia	39 (10%)	2 (1%)	0	0	31 (8%)	2 (1%)	0	0
Hyperthyroidism	40 (10%)	0	0	0	34 (9%)	0	0	0
Headache	37 (9%)	2 (1%)	0	0	48 (12%)	1 (<1%)	0	0
Productive cough	39 (10%)	0	0	0	41 (10%)	1 (<1%)	0	0
Hypocalcaemia	34 (9%)	4 (1%)	0	0	27 (7%)	3 (1%)	1 (<1%)	0
Peripheral sensory neuropathy	32 (8%)	2 (1%)	0	0	39 (10%)	0	0	0
Pneumonia aspiration	4 (1%)	15 (4%)	0	1 (<1%)	3 (1%)	6 (2%)	0	0
Sepsis	0	0	8 (2%)	4 (1%)†	0	1 (<1%)	4 (1%)	2 (1%)
Pharyngeal haemorrhage	2 (1%)	2 (1%)	4 (1%)	0	3 (1%)	0	0	3 (1%)

(Table 2 continues on next page)

Seguridad

	Pembrolizumab group (n=398)				Placebo group (n=398)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
(Continued from previous page)								
Mouth haemorrhage	3 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)	3 (1%)	1 (<1%)
Post-procedural haemorrhage	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	2 (1%)	0	0	1 (<1%)
Respiratory tract infection	3 (1%)	1 (<1%)	0	0	5 (1%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)†
Death	0	0	0	3 (1%)	0	0	0	8 (2%)
Septic shock	0	0	1 (<1%)	2 (1%)	0	0	0	2 (1%)†
Acute respiratory failure	0	0	0	2 (1%)	0	0	2 (1%)	0
Cardiac arrest	0	0	0	2 (1%)	0	0	0	0
Cardiac failure	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Cerebrovascular accident	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Cardiopulmonary failure	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
End-stage renal disease	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Haemorrhage	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Lip or oral cavity cancer	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Lung adenocarcinoma	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Mediastinitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Sclerosing cholangitis	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Pneumonia bacterial	0	0	0	1 (<1%)	0	0	0	0
Tracheal stenosis	0	0	0	1 (<1%)	1 (<1%)	0	0	0
Gastric perforation	0	0	0	0	0	1 (<1%)	0	1 (<1%)
Neuroendocrine carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Oesophageal squamous cell carcinoma	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)
Tracheal obstruction	0	0	0	0	0	0	0	1 (<1%)

Conclusiones de los autores:

En este estudio Pembrolizumab administrado antes, durante y posterior a la quimio-radioterapia en tumores de cabeza y cuello LRA, no evidenció beneficio en SLE

Conclusiones del equipo - propuesta de redacción

Inmunoterapia en estadios localizados.

~~El estudio Javelin 100 evaluó el rol del tratamiento con inmunoterapia en pacientes portadores de tumores de cabeza y cuello en estadios localizados, mostrando resultados adversos, por lo que no se recomienda. Se trata de un estudio publicado en 2021, randomizado, multicéntrico que incluyó pacientes con carcinoma de células escamosas de alto riesgo de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe (Orofaringe HPV +: T4 o N2c N3; HPV negativo: EIII, IVa, o IVb (no metastásico), no orofaringe HPV+ EIII, IVa o IVb (no metastásico), sin tratamiento previo. Fueron randomizados a un tratamiento de inducción con Avelumab 10mg/kg vs placebo, seguido de RT CDDP 100mg/kg cada 21 días Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas vs igual tratamiento con RT QT + placebo seguido de Avelumab 10 mg/kg cada 2 semanas por 1 año vs placebo. No se testeó PD-L1 previo al ingreso al estudio. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, el EP primario SLP mostró 118 eventos con Avelumab (mediana no alcanzada) vs 106 eventos (mediana no alcanzada) con placebo, HR 1.21 IC 95%; 0.93–1.57 a favor del grupo placebo p=0.92. Con esta diferencia en los eventos el comité revisor independiente sugirió detener el estudio y desenmascarar los grupos. No se alcanzó la mediana de SVG en ninguno de los grupos, pero impresiona ser mejor con el placebo. Los resultados del ensayo no se pueden explicar por una mayor toxicidad porque no hubo diferencias sustanciales en términos de seguridad entre ambos grupos. Lancet Oncol 2021; 22: 450–62.~~

Conclusiones del equipo - propuesta de redacción

Inmunoterapia en estadios localizados.

Contamos con dos estudios que evalúan el uso de la inmunoterapia en los tumores de cabeza y cuello locorregionalmente avanzados que serán tratados con quimiorradioterapia con criterio radical.

Ninguno de los estudios demostró beneficio por lo cual no se recomienda el uso de inmunoterapia en este escenario.

El estudio Javelin-100 evaluó el rol del avelumab en pacientes con carcinoma de células escamosas de alto riesgo de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe o laringe, sin tratamiento previo. Con una mediana de seguimiento de 14 meses, el objetivo primario SLP mostró 118 eventos con avelumab (mediana no alcanzada) vs 106 eventos (mediana no alcanzada) con placebo, HR 1.21 IC 95%; 0.93– 1.57 a favor del grupo placebo p=0.92. Lancet Oncol 2021; 22: 450–62.

El estudio Keynote 412 evaluó el rol del pembrolizumab en el mismo grupo de pacientes. Con una mediana de seguimiento de 47 meses, la sobrevida libre de eventos (progresión, cirugía o muerte) no demostró ser superior al tratamiento estándar, siendo la mediana no alcanzada con pembrolizumab vs 46.6 meses (HR 0.83 IC95% 0.68–1.03) Lancet Oncol 2024; 25: 572–87.



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Radiotherapy and Oncology

journal homepage: www.thegreenjournal.com



Original Article

Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group



BACKGROUND

Concomitancia de radioquimioterapia es el estándar de tratamiento para los carcinomas escamosos localmente avanzados de cabeza y cuello. Los nuevos regímenes de tratamiento, las combinaciones de quimioterapia y en diferentes tiempos (como el triplete DCF en inducción) hacen necesaria la revisión de la evidencia.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE TRABAJOS Y BÚSQUEDA

Los trabajos eran elegibles si:

- Contenían pacientes con HNSCC no tratados
- Si comparaban tratamientos curativos locorregionales (RT) con o sin quimioterapia y la adicción de la QT en otros tiempos de tratamiento (pregunta primaria) o comparando la inducción y radioterapia con QT (pregunta secundaria)
- Los trabajos incluidos debían completar el reclutamiento hasta 31/12/2016.
- **Se permitían estudios publicados y no publicados.**

Las bases de datos incluían: Medline, SCOPUS, CENTRAL, clinicaltrials.gov, ASCO, ESTRO, ASTRO, ESMO, ECCO, entre otras

Extracción de datos y chequeo

Se extrajeron datos de todos los pacientes randomizados en los trabajos (características tumorales, datos de randomización, recaídas y muerte, tratamientos recibidos, toxicidad aguda y crónica, entre otros)

ENDPOINT PRIMARIO:

- Sobrevida Global

ENDPOINTS SECUNDARIOS:

- Sobrevida libre de eventos
- Recaída loco-regional
- Recaída a distancia
- Mortalidad por cáncer y no asociada a cáncer.
- Mortalidad a los 120 días

Análisis Estadístico:

Todos los análisis se realizaron en base a la población por intención de tratar

Mediana de seguimiento se estimó por método de Kaplan Meier

El cálculo individual y HR pooled globales se utilizó el método desarrollado por Peto

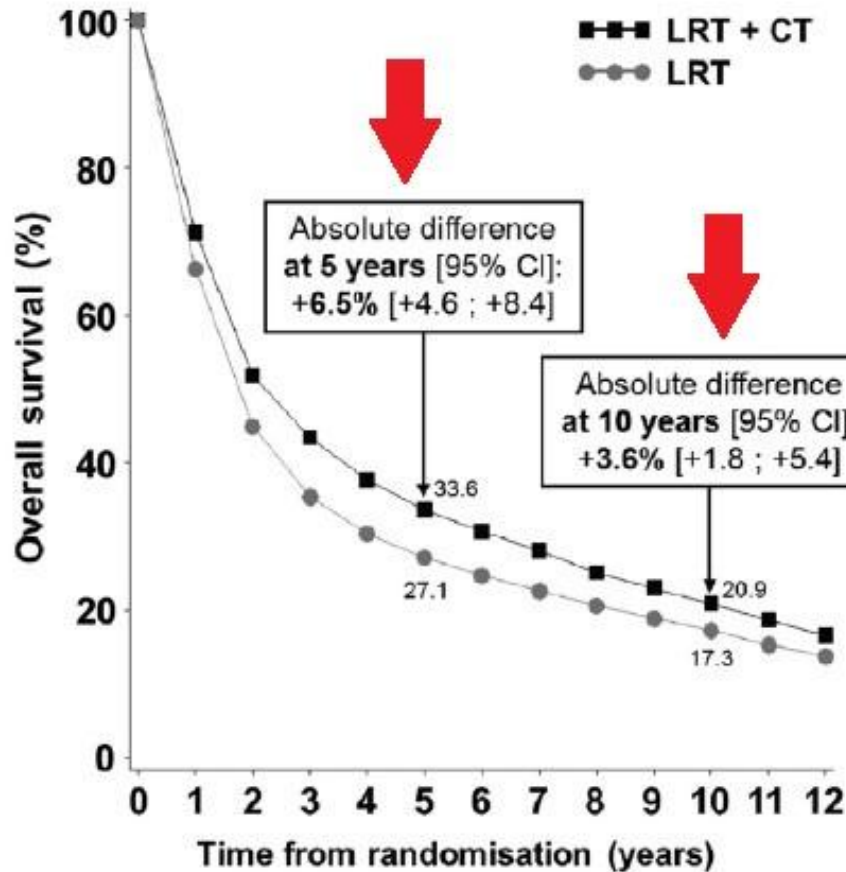
El test de heterogeneidad Chi^2 e I^2 fueron utilizados para investigar la heterogeneidad entre trabajos

Se utilizaron SAS v9.4 y R software v3.6.3

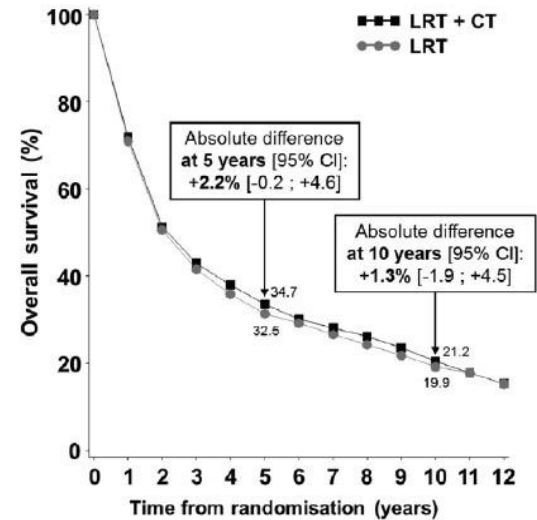
Resultados (N=107 trials-19805 ptes)

	Overall survival	120-day mortality	Event-free survival	Cancer mortality*	Non-cancer mortality*	Loco-regional failure*	Distant failure*
Induction							
No. events/No. patients	4692/7054	470/7054	4556/6374	979/2031	320/2031	2574/6342	761/5582
HR of chemotherapy effect [95% CI]; p-value	0.96 [0.90; 1.01] p = 0.14	1.07 [0.89; 1.28] p = 0.47	0.96 [0.90; 1.02] p = 0.14	0.97 [0.86; 1.10] p = 0.67	0.84 [0.67; 1.05] p = 0.12	1.07 [0.99; 1.15] p = 0.09	0.76 [0.66; 0.88] p = 0.0002
Heterogeneity: p-value (I ²)	p = 0.63 (0%)	p = 0.46 (1%)	p = 0.25 (12%)	p = 0.24 (19%)	p = 0.28 (16%)	P < 0.0001 (63%)	P < 0.0001 (97%)
Absolute difference at 5 years [95% CI]	+2.2% [-0.2; +4.6]	NA	+1.4% [-0.9; +3.7]	-0.7% [-5.5; +4.1]	-4.8% [-0.4; -9.2]	+3.2% [+0.8; +5.7]	-4.1% [-6.0; -2.2]
Absolute difference at 10 years [95% CI]	+1.3% [-1.9; +4.5]	NA	-0.6% [-3.6; +2.4]	NA	NA	+4.6% [+1.7; +7.5]	-3.5% [-5.7; -1.3]
Concomitant							
No. events/No. patients	7944/10,680	716/10,680	8345/10,457	3730/6483	955/6483	4766/10,076	1034/9022
HR of chemotherapy effect [95% CI]; p-value	0.83 [0.79; 0.86] p < 0.0001	1.07 [0.92; 1.24] p = 0.37	0.80 [0.77; 0.84] p < 0.0001	0.79 [0.74; 0.84] p < 0.0001	1.01 [0.89; 1.16] p = 0.83	0.71 [0.67; 0.75] p < 0.0001	1.04 [0.92; 1.18] p = 0.48
Heterogeneity: p-value (I ²)	p = 0.0002 (42%)	p = 0.01 (30%)	p = 0.04 (24%)	p = 0.18 (18%)	p = 0.80 (0%)	P < 0.0001 (85%)	P < 0.0001 (96%)
Absolute difference at 5 years [95% CI]	+6.5% [+4.6; +8.4]	NA	+5.8% [+4.1; +7.5]	-9.8% [-12.4; -7.2]	+2.9% [+0.1; +5.7]	-9.3% [-11.3; -7.3]	+0.2% [-1.0; +1.6]
Absolute difference at 10 years [95% CI]	+3.6% [+1.8; +5.4]	NA	+3.1% [+1.5; +4.7]	NA	NA	-9.6% [-11.6; -7.5]	+0.2% [-1.2; +1.6]
Adjuvant							
No. events/No. patients	1605/2915	127/2915	1461/2416	NA	NA	571/2416	324/2224
HR of chemotherapy effect [95% CI]; p-value	1.02 [0.92; 1.13] p = 0.69	1.89 [1.33; 2.68] p = 0.0003	0.98 [0.88; 1.09] p = 0.72	NA	NA	0.84 [0.72; 1.00] p = 0.04	0.77 [0.62; 0.96] p = 0.02
Heterogeneity: p-value (I ²)	p = 0.21 (23%)	p = 0.10 (34%)	p = 0.03 (47%)	NA	NA	p = 0.16 (29%)	P < 0.0001 (98%)
Absolute difference at 5 years [95% CI]	-0.3% [-4.3; +3.7]	NA	-0.6% [-5.0; +3.8]	NA	NA	-3.7% [-7.2; -0.2]	-3.0% [-6.0; 0.0]
Absolute difference at 10 years [95% CI]	+1.2% [-4.1; +6.5]	NA	+3.6% [-2.7; +9.9]	NA	NA	-3.2% [-7.2; 0.0]	-3.2% [-6.5; +0.2]
Interaction test (timing × treatment effect)	p < 0.0001	0.01	p < 0.0001	P = 0.003	P = 0.15	p < 0.0001	P = 0.001

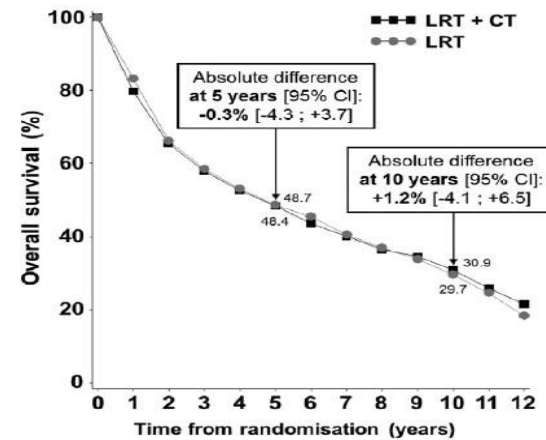
B CONCOMITANCIA



A INDUCCIÓN



C ADYUVANCIA



INDUCCIÓN

No. Events / No. Entered
LRT + CT LRT

Hazard Ratio [95% CI]

(b)

CONCOMITANCIA

No. Events / No. Entered
LRT + CT LRT

Hazard Ratio [95% CI]

Overall Survival

PS0	190/307	203/305		0.82 [0.67;0.99]
PS1	295/399	286/380		0.95 [0.80;1.12]
PS≥2	54/61	43/58		1.36 [0.91;2.05]

Interaction test: $p=0.08$
Trend test: $p=0.03$
Heterogeneity of interaction: $p=0.37$

Event-Free Survival

PS0	207/307	216/305		0.86 [0.71;1.04]
PS1	305/399	294/380		0.89 [0.76;1.05]
PS≥2	56/61	44/58		1.49 [1.00;2.23]

Interaction test: $p=0.05$
Trend test: $p=0.07$
Heterogeneity of interaction: $p=0.59$

0.2 3.0
LRT + CT better | LRT better

Overall Survival

<50	536/851	578/854		0.78 [0.70;0.88]
50-59	841/1221	848/1161		0.79 [0.72;0.87]
60-69	733/1000	759/989		0.87 [0.79;0.97]
≥70	240/291	239/297		0.97 [0.81;1.16]

Interaction test: $p=0.12$
Trend test: $p=0.03$
Heterogeneity of interaction: $p=0.55$

Event-Free Survival

<50	595/836	642/831		0.76 [0.68;0.85]
50-59	875/1194	900/1131		0.75 [0.68;0.82]
60-69	756/972	800/966		0.83 [0.75;0.91]
≥70	245/287	235/283		0.90 [0.75;1.08]

Interaction test: $p=0.19$
Trend test: $p=0.06$
Heterogeneity of interaction: $p=0.12$

0.2 3.0
LRT + CT better | LRT better

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

En el contexto de inducción, el doblete de platino + 5FU demostró un beneficio en sobrevida (HR 0,90 95%CI 0,82-0,99) pero no para el triplete (taxano, platino y 5FU)

En el contexto concurrente, la radioquimioterapia, con un seguimiento de 9.2 años mostró un beneficio en SG (HR 0,83 95%CI 0,79-0,86) con un beneficio absoluto a 5 años de 6,5% y de 3,6% a los 10 años.

En el contexto adyuvante la quimioterapia no evidenció beneficio y una mayor mortalidad a 120 días

En conclusión, el metanálisis evalúa claramente el beneficio de la inducción y la quimioterapia concomitante para el tratamiento del HNSCC no metastásico, utilizando datos de todos los estudios aleatorizados publicados hasta 2019.

Weekly Cisplatin Plus Radiation for Postoperative Head and Neck Cancer (JCOG1008): A Multicenter, Noninferiority, Phase II/III Randomized Controlled Trial

Naomi Kiyota, MD, PhD¹; Makoto Tahara, MD, PhD²; Junki Mizusawa, ME³; Takeshi Kodaira, MD⁴; Hirofumi Fujii, MD⁵; Tomoko Yamazaki, MD⁶; Hiroki Mitani, MD⁷; Shigemichi Iwae, MD⁸; Yasushi Fujimoto, MD⁹; Yusuke Onozawa, MD¹⁰; Nobuhiro Hanai, MD⁴; Takenori Ogawa, MD¹¹; Hiroki Hara, MD¹²; Nobuya Monden, MD¹³; Eiji Shimura, MD¹⁴; Shujiro Minami, MD¹⁵; Takashi Fujii, MD¹⁶; Kaoru Tanaka, MD¹⁷; Akihiro Homma, MD¹⁸; Seiichi Yoshimoto, MD¹⁹; Nobuhiko Oridate, MD²⁰; Koichi Omori, MD²¹; Tsutomu Ueda, MD²²; Kenji Okami, MD²³; Ichiro Ota, MD²⁴; Kiyoto Shiga, MD²⁵; Masashi Sugawara, MD²⁶; Takahiro Asakage, MD²⁷; Yuki Saito, MD²⁸; Shigeyuki Murono, MD²⁹; Yasumasa Nishimura, MD¹⁷; Kenichi Nakamura, MD³; and Ryuichi Hayashi, MD² and the Head and Neck Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group (JCOG-HNCSG)

Trial Design

Multi-institutional randomized phase II/III Trial
28 institutions from JCOG-HNCSG

Post-operative high-risk SCCHN

- Pathological Stage III/IV
- Microscopically positive margin and/or ENE
- oral cavity, larynx, oropharynx, hypopharynx

Randomization
1:1

Adjustment factors

- Microscopically positive margin and/or ENE
- Institution

Arm A: 3-Weekly CDDP+RT

- CDDP 100 mg/m², q3wks
- RT* 66 Gy/33Fr

Arm B: Weekly CDDP+RT

- CDDP 40 mg/m², qwk
- RT* 66 Gy/33 Fr

* 3D conformal RT or IMRT was allowed at institutional discretion

ENE: extra-nodal extension

RT: radiation therapy, IMRT: intensity modulated RT

Objetivo primario OS

Objetivos secundarios: RFS, local RFS, sobrevida libre de soporte nutricional, la no hospitalización durante el periodo de tratamiento y la seguridad

Análisis estadístico:

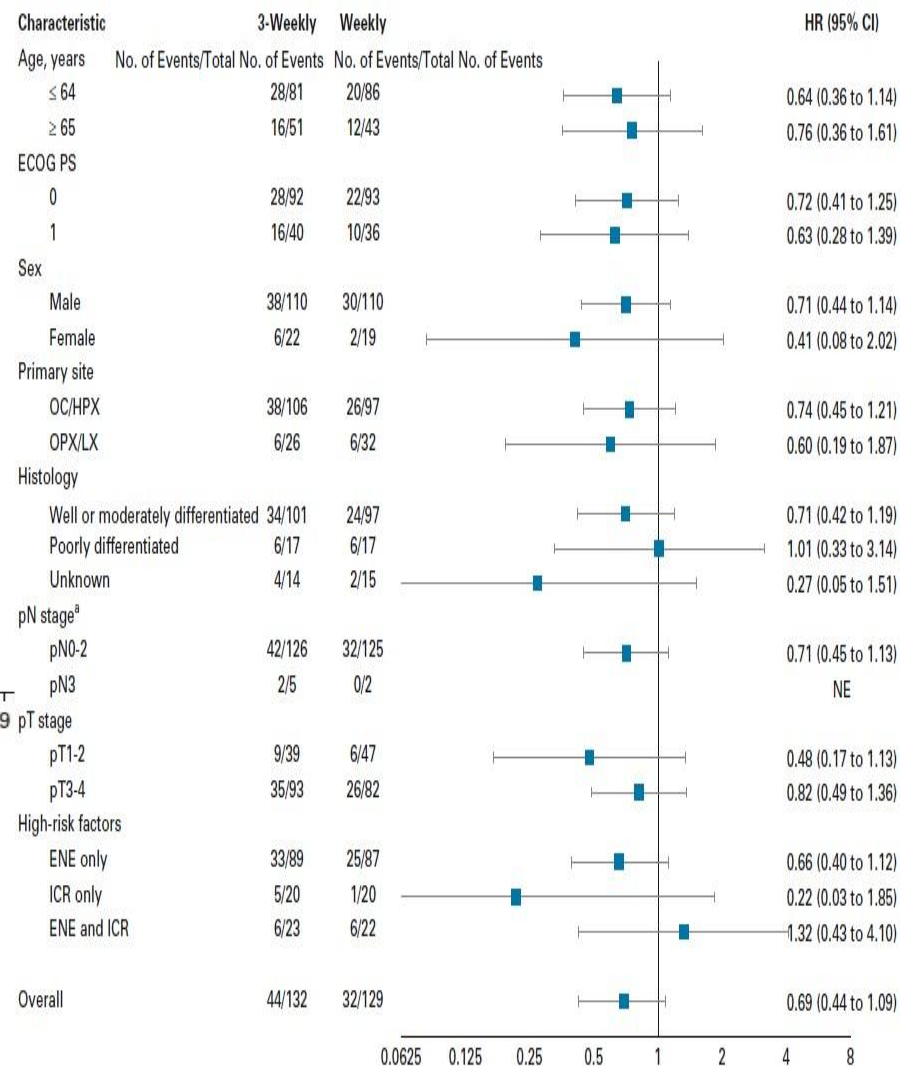
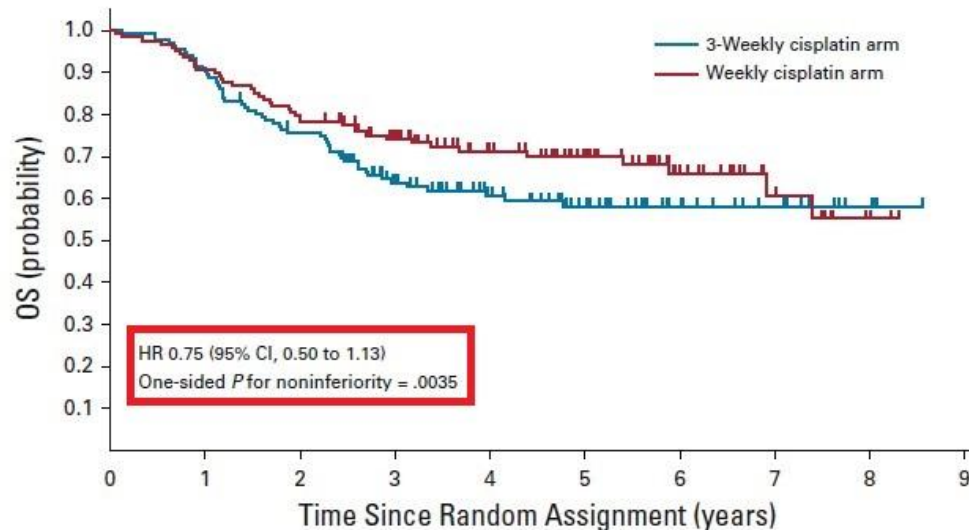
- Se planificó incluir 260 pacientes para observar 161 muertes en un periodo acumulado de 5 años con un error alfa 0.05 y una potencia del 75% y un margen de no inferioridad de 1.32 (10% para 5 años SG)
- La no inferioridad se podía concluir si el límite superior del intervalo de confianza del HR no excede el 1.32 en población ITT.

Características de la Población:

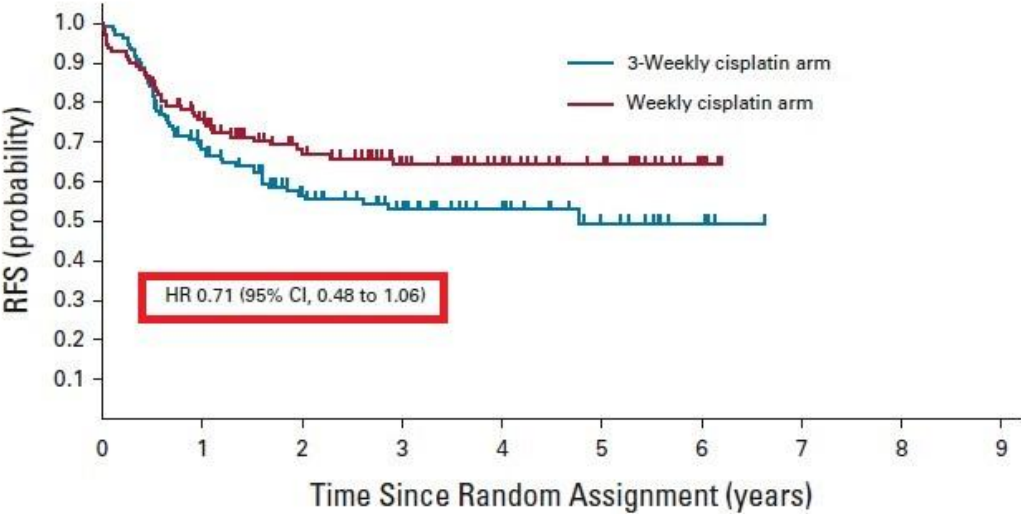
TABLE 1. Baseline Characteristics

Characteristic	3-Weekly Cisplatin (n = 132)	Weekly Cisplatin (n = 129)	Total (N = 261)
Age			
Median, years (IQR)	62 (55-68)	61 (53-66)	62 (54-67)
Sex, No. (%)			
Male	110 (85)	110 (85)	220 (84)
Female	22 (15)	19 (15)	41 (16)
ECOG performance status, No. (%)			
0	92 (70)	93 (72)	185 (71)
1	40 (30)	36 (28)	76 (28)
Primary site, No. (%)			
Oral cavity	61 (46)	60 (46)	121 (46)
Larynx	12 (9)	11 (9)	23 (9)
Oropharynx	14 (11)	21 (16)	35 (14)
Hypopharynx	45 (34)	37 (29)	82 (31)
High-risk factors, No. (%)			
Positive margin	43 (33)	42 (35)	85 (35)
Extranodal extension	112 (85)	109 (85)	221 (85)
Pathologic T stage, No. (%)			
T1	13 (10)	7 (5)	20 (8)
T2	26 (20)	40 (31)	66 (25)
T3	25 (19)	23 (18)	48 (18)
T4	68 (51)	59 (46)	127 (49)
Pathologic N stage, No. (%)			
N0	9 (7)	6 (5)	15 (5)
N1	10 (7)	15 (12)	25 (10)
N2	107 (81)	104 (81)	211 (81)
N3	5 (4)	2 (1)	7 (3)
Nx	1 (1)	2 (1)	3 (1)
Pathologic stage, No. (%)			
III	9 (7)	11 (9)	20 (8)
IVA	117 (88)	113 (88)	230 (88)
IVB	5 (4)	3 (2)	8 (3)
Unknown	1 (1)	2 (1)	3 (1)

Resultados: OS



Resultados: RFS



Characteristic	3-Weekly No. of Events/Total No. of Events	Weekly No. of Events/Total No. of Events	HR (95% CI)
Age, years			
≤ 64	35/18	25/86	0.64 (0.38 to 1.07)
≥ 65	23/51	17/43	0.88 (0.47 to 1.65)
ECOG PS			
0	36/51	29/93	0.77 (0.47 to 1.25)
1	22/40	13/36	0.60 (0.30 to 1.19)
Sex			
Male	51/110	40/110	0.75 (0.49 to 1.13)
Female	7/22	2/19	0.32 (0.07 to 1.55)
Primary site			
OC/HPX	50/106	35/97	0.75 (0.49 to 1.15)
OPX/LX	8/26	7/32	0.64 (0.23 to 1.76)
Histology			
Well or moderately differentiated	45/101	31/97	0.70 (0.44 to 1.11)
Poorly differentiated	8/17	7/17	0.89 (0.32 to 2.46)
Unknown	5/14	4/15	0.56 (0.15 to 2.09)
pN stage ^a			
pN0-2	54/126	42/125	0.76 (0.51 to 1.14)
pN3	4/5	0/2	NE
pT stage			
pT1-2	12/39	10/47	0.65 (0.28 to 1.50)
pT3-4	46/93	32/82	0.77 (0.49 to 1.21)
High-risk factors			
ENE only	42/89	32/87	0.72 (0.46 to 1.14)
ICR only	5/20	2/20	0.40 (0.08 to 2.07)
ENE and ICR	11/23	8/22	0.80 (0.32 to 2.00)
Overall	58/132	42/129	0.71 (0.48 to 1.06)

0.0625

0.125

0.25

0.5

1

2

4

Resultados: Adherencia al tratamiento:

TABLE 2. Treatment Delivery and Compliance

Parameter	3-Weekly Cisplatin (n = 132)	Weekly Cisplatin (n = 129)
Total RT dose (Gy), median (IQR)	66 (66-66)	66 (66-66)
Duration of RT (days), median (IQR)	49 (47-51)	49 (46-50)
Interval from surgery to RT initiation (days), median (IQR)	49 (42-56)	50 (43-56)
Cycles of cisplatin, median (IQR)	3 (3-3)	6 (5-7)
Cumulative dose of cisplatin (mg/m ²), median (IQR)	280 (250-299)	239 (199-277)
Proportion of actual to planned delivery of cisplatin (%), mean (SD)	88.9 (15.1)	84.1 (17.6)
Proportion of treatment completion (%), median (95% CI)	93.2 (87.5 to 96.8)	86.8 (79.7 to 92.1)

Seguridad:

TABLE 3. Acute Adverse Events in ≥ 15% of Patients

Adverse Event	3-Weekly Cisplatin (n = 129), No. (%)		Weekly Cisplatin (n = 122), No. (%)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Hematologic				
Anemia	129 (100)	18 (14)	122 (100)	16 (13)
Leukocytopenia	123 (95)	71 (55)	114 (93)	75 (62)
Neutropenia	118 (92)	63 (49)	106 (87)	43 (35)
Thrombocytopenia	85 (66)	3 (2)	102 (84)	4 (3)
Nonhematologic				
Hypoalbuminemia	129 (100)	0 (0)	117 (96)	0 (0)
Hyponatremia	119 (92)	13 (10)	100 (82)	13 (11)
Mucositis	118 (92)	30 (23)	113 (93)	34 (28)
Radiation dermatitis	118 (92)	19 (15)	112 (92)	14 (12)
Dysgeusia	97 (75)	—	81 (66)	—
Nausea	87 (67)	17 (13)	57 (47)	6 (5)
Xerostomia	81 (63)	1 (1)	81 (66)	2 (2)
Hypocalcemia	80 (62)	5 (4)	67 (55)	7 (6)
Hyperkalemia	79 (61)	6 (5)	77 (63)	2 (2)
Dysphagia	75 (58)	24 (19)	59 (48)	14 (12)
ALT increased	74 (57)	4 (3)	37 (30)	3 (3)
AST increased	66 (51)	4 (3)	36 (30)	0 (0)
Hypomagnesemia ^a	65 (51)	0 (0)	64 (54)	1 (1)
Constipation	63 (49)	0 (0)	56 (46)	0 (0)
Creatinine increased	51 (40)	0 (0)	36 (30)	0 (0)
Fatigue	50 (39)	5 (4)	41 (34)	1 (1)
Hypokalemia	46 (36)	7 (5)	25 (21)	3 (3)
Tinnitus	32 (25)	0 (0)	6 (5)	0 (0)
Hypermagnesemia ^a	26 (20)	3 (2)	10 (8)	1 (1)
Diarrhea	26 (20)	0 (0)	14 (12)	1 (1)
Infection	25 (19)	15 (12)	18 (15)	8 (7)
Fever	25 (19)	1 (1)	27 (22)	2 (2)
Alopecia	23 (18)	—	14 (12)	—
Vomiting	22 (17)	1 (1)	16 (13)	0 (0)
Hearing disturbance	22 (17)	5 (4)	9 (7)	2 (2)
Neck edema	21 (16)	1 (1)	16 (13)	0 (0)

Conclusión de los autores

En resumen, la quimiorradioterapia adyuvante con cisplatino semanal a dosis de 40 mg/m² para pacientes con tumores escamosos de cabeza y cuello de alto riesgo, no es inferior a la quimiorradioterapia con cisplatino a una dosis de 100 mg/m² cada 3 semanas y tiene un perfil de seguridad más favorable

El cisplatino semanal puede ser una opción válida de tratamiento para estos pacientes.

El seguimiento está en curso en ambos brazos en espera del análisis final que confirme estos datos.

Propuesta de redacción

~~En ASCO 2020 (pendiente publicación, (J Clin Oncol. 2020;38:15S) se presentó~~ En el año 2022 se publicó el estudio JCOG 1008, un ensayo fase II/III aleatorizado multicéntrico de no inferioridad, que evaluó el tratamiento adyuvante con CDDP cada 21 días (100 mg/m²) vs CDDP semanal (40mg/m²) en pacientes con estadio patológico III-IV. La no inferioridad se podía concluir si el límite superior del intervalo de confianza del HR no excede el 1.32 en población ITT. Se reclutaron 261 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 2,2 años la tasa SVG a 3 años fue de 59,1% en el Grupo de CDDP cada 21 días y del 71,6% en el grupo de CDDP semanal, (HR de 0,69 IC 99,1% 0,37-1,27, p para no inferioridad =0,00272<0,00433). La tasa de SLR a 3 años fue del 53,0% vs 64,5% (HR:0,71 IC del 95%,0,48- 1,06). La tolerancia fue mejor en el grupo de CDDP semanal. La dosis acumulada de CDDP mediana fue de 280 mg/m² para el régimen cada 3 semanas vs 239 mg /m² para el semanal (J Clin Oncol . 2022 Jun 20;40(18):1980-1990).

~~En caso del tratamiento con criterio radical no contamos con ensayos clínicos randomizados. Los estudios retrospectivos sugieren una eficacia similar y un perfil de toxicidad mejor para el esquema semanal. Sin embargo, la interpretación de estas comparaciones indirectas está limitada por las diferencias en las poblaciones de pacientes, con un mayor porcentaje de pacientes mayores y menos aptos que reciben el esquema semanal.~~

Existen reportes que sostienen que más que el esquema de dosis, lo más importante es la dosis acumulada de CDDP, siendo beneficioso que se alcancen dosis mayores a 200mg/m² (Eur J Cancer. 2019;118:112. Epub 2019 Jul 19).



Concurrent Chemotherapy and External Radiation Therapy (ConCERT): An Open Label Non-Inferiority Phase III Randomized Controlled Trial of Weekly Vs Three Weekly Cisplatin and Radical Radiotherapy in Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma

On Behalf of All Investigators

Dr ATUL Sharma MD, DM

Professor of Medical Oncology

All India Institute of Medical Sciences

New Delhi. India,

atul1@hotmail.com, atul.sharma@aiims.edu

Diseño del estudio:

El estudio ConCERT es un estudio fase III de no inferioridad entre los esquemas de cisplatino 40 mg/m² semanal (por 7 ciclos) vs. cisplatino cada 3 semanas (100 mg/m² por 3 ciclos) concurrente con RT como tratamiento radical en pacientes portadores de tumores escamosos de cabeza y cuello LRA

Multicéntrico, 6 sitios de India

Tamaño muestral se calculó tomando en cuenta un tasa de recurrencia locorregional en el brazo control (CDDP c/3s) de 60% y de 65% en el brazo experimental (CDDP semanal) estableciendo un margen de no inferioridad del 10%. Error alfa asumido: 5% (test de una cola)

Criterios de inclusión y exclusión del trabajo

Criterios de Inclusión:

- Pacientes de 18-70 años portadores de ca. escamoso de cabeza y cuello, no nasofaríngeo, localmente avanzado (EIII/EIV), sin tratamiento sistémico previo que puedan recibir RT-QT
- ECOG PS 0-2
- Función orgánica adecuada (recuento glóbulos rojos, sin insuficiencia hepática o renal)
- Sin contraindicación para cisplatino y un Clearance de creatinina ≥ 60 ml/min

Criterios de exclusión:

- Otra enfermedad sistémica no controlada
- Pérdida auditiva moderada a severa
- Pérdida de peso de más del 15% en los últimos 6 meses
- Infecciones HIV, Hepatitis B o C

Objetivos del trabajo:

Objetivo Primario:

- Tasa de control locorregional a los 2 años

Objetivos secundarios

- OS
- PFS
- Toxicidad G3-4 relacionada a QT
- Toxicidad temprana y tardía a la radiación
- Compliance

Características de la Población (N=278):

Parameter	Standard arm Number (%) 137 (100)	Test arm Number (%) 141 (100)	P value
Age in years: ≤30	2 (1.5)	1 (0.7)	0.669
31-60	90 (65.7)	88 (62.4)	
>60	45 (32.8)	52 (36.9)	
Median (range)	55 (26-70)	59 (19-70)	
Gender: Males	125 (91.2)	124 (87.9)	0.369
Females	12 (8.8)	17 (12.1)	
Primary region	135 (100)	140 (100)	0.588
Oropharynx	80 (59.3)	83 (59.3)	
Larynx	22 (16.3)	26 (18.6)	
Hypopharynx	14 (10.4)	18 (12.9)	
Oral cavity	19 (14.1)	13 (9.3)	
P16 for oropharynx	50 (100)	50 (100)	0.806
Positive	5 (10)	8 (16)	
Negative	45 (90)	42 (84)	

Parameter	Standard arm Number (%) 137 (100)	Test arm 40 Number (%) 141 (100)	P value
Final stage	136 (100)	139 (100)	0.663
III	42 (30.7)	38 (27.3)	
IVA	65 (47.6)	74 (53.2)	
IVB	29 (21.3)	27 (19.4)	
ECOG	136 (100)	139 (100)	0.520
0	14 10.3	9 (6.5)	
I	94 (69.1)	100 (71.9)	
II	28 (20.6)	30 (21.6)	
Albumin	135 (100)	135 (100)	0.365
<3.9 gm/dl	41 (30.4)	48 (35.6)	
≥4.0 gm/dl	94 (69.8)	87 (64.4)	
ECG abnormality	13	15	0.705
Cardiac disorders	13 (9.9)	13 (10.2)	0.934
Deranged PTA	70 (47.4)	67 (49.2)	0.760
Eligible/ Treated	135/131	137/131	0.151/0.332
ITT population	133	133	

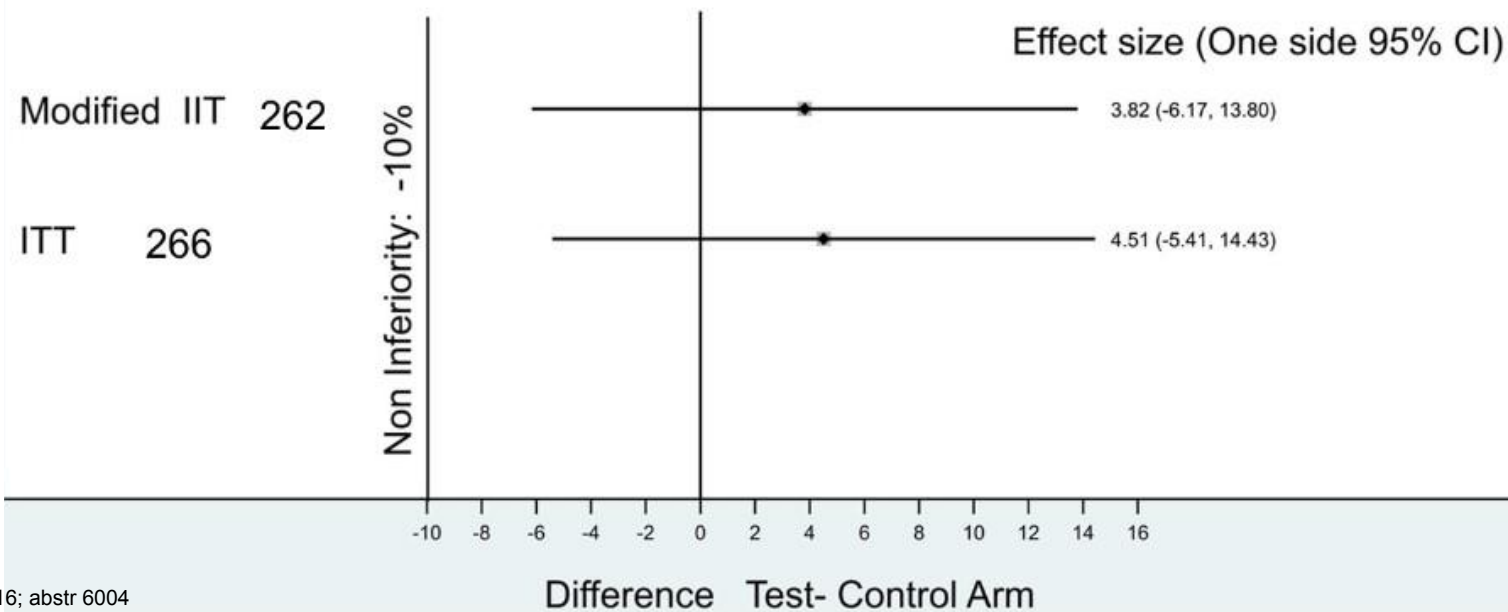
Enrolamiento desde 4/2018-1/2021

Resultados: EP



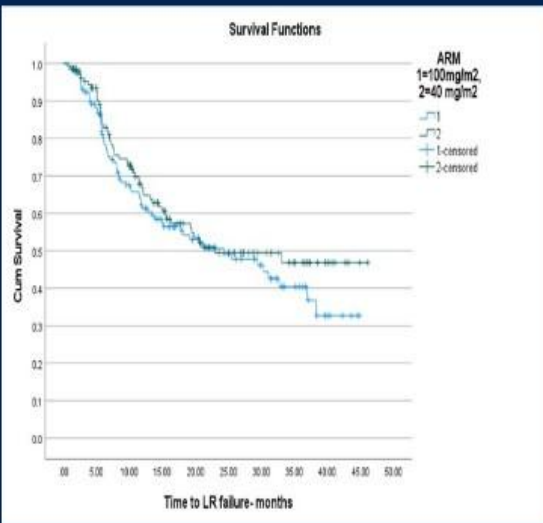
Proportions

2 yrs LRC rates: 60.90%-56.39%
 $\Delta=4.51$

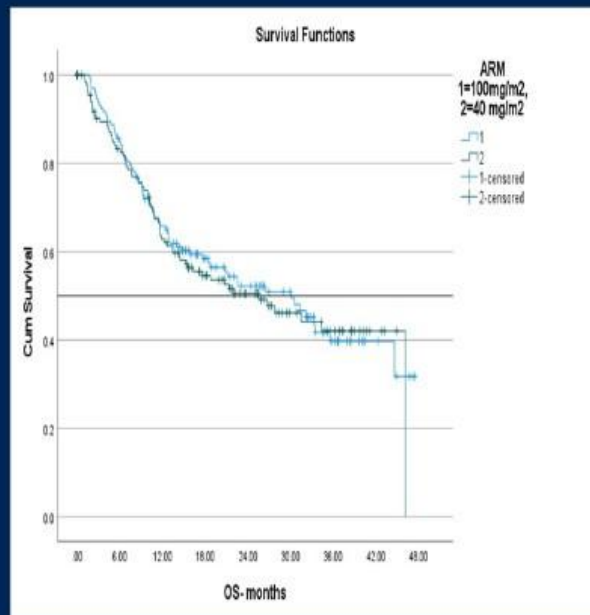


Survival data

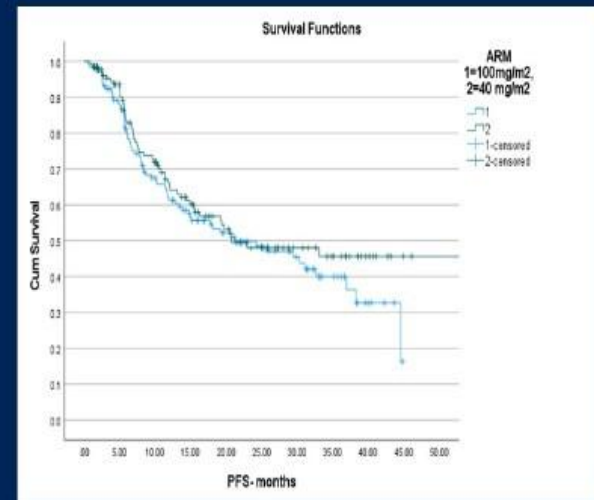
Parameter	Standard arm No. (%) 133 (100)	Test arm No.(%) 133 (100)	P value
Median FU (surviving patients)	25.7 months		
LR failures	65 (48.9)	53 (39.9)	0.139
2 years LRC%	56.39%	60.90%	
Median OS (95% CI)	30 (20.4-39.7)	25.5 (13.3-37.5)	0.751
Median PFS	21.3	20.8	0.377
Median time to LRF	24.3	23	0.347
Mean OS (95% CI)	27.1 (23.9-30.4)	26.4 (23-29.7)	
Mean time to LRF (95% CI)	24.8 (21.6-28)	27.6 (24-31.1)	
RMST at 40 months	23.25	24.83	(95%CI:-1.86,5.02; p=0.449



24.3 Vs 23; $p = 0.342$



30 Vs 25.5; $p = 0.751$

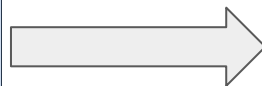


21.3 Vs 20.8; $p = 0.377$

Resultados:

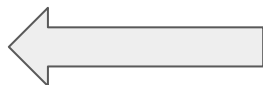
Parameter	Standard arm No. (%) 133 (100)	Test arm No. (%) 133 (100)	P value	Parameter	Standard arm No. (%) 133 (100)	Test arm No. (%) 133 (100)	P value
RT dose Grays				Cumulative Chemo dose			0.312
≤ 40	5 (3.7)	7 (5.2)	0.811	Up to 199 mg/m2	25 (18.8)	21 (15.7)	
41-59.9	8(6.0)	11 (8.2)		200-279 mg/m2	54 (40.6)	69 (51.8)	
60-69	28 (21.0) 89%	28 (21.0) 94%		280-300 mg/m2	49 (36.8) 77%	38 (28.5) 80%	
>69	90 (67.6)	84 (63.1)		No chemo received	3	3	
Not Treated	2	3		Not treated	2	2	
Median (range)	70 (10-70)	70 (22-70)		Median dose	225 (0-300)	240 (0-280)	
RT techniques	131 (100)	131 (100)		Median % of chemo	76.6	85.7	
Cobalt	100 (77.4)	98 (74.8)	0.774	Median number of Chemo (range)	3 (0-3)	6 (0-7)	
IMRT/VMAT	31 (22.6)	33 (25.2)		Median duration of Chemo (range) days	43 (0-94)	42 (0-81)	
Median duration of RT in days	51 (range 4-121)	51 (range 15-98)		Delays < 1 week	29 (21.8)	20 (15)	0.192
< 1 week	32 (24)	30 (22.5)	0.238	>1 week	27 (20.3)	25 (18.8)	
>1 week	43 (32.3)	37 (27.8)		No delays	74 (55.6)	83 (62.4)	
No delays	55 (41.35)	64 (48.1)					

Parameter	Standard arm 100mg/m2 Number 133(%)	Test arm 40 mg/m2 Number 133 (%)	P value
CR	70 (53.4)	81 (61.8)	0.036
PR	38 (29)	33 (25.2)	
SD	2 (1.5)	3 (1.5)	
PD	10 (7.6)	1	
Early death	10 (7.6)	7 (5.3)	
Lost to follow up without treatment/NE/NE/co uldn't be evaluated	3	8 (6.1)	



Respuesta Clínica

Parameter	Standard arm 100mg/m2 Number 133(%)	Test arm 40 mg/m2 Number 133 (%)	P value
CR	69 (51.8)	72 (54.1)	0.059
PR	38 (28.5)	40 (30)	
SD	2	3	
PD	11 (8.2)	2 (1.5)	
Lost to follow up without treatment NE/couldn't be evaluated	2 16	6 10	



Respuesta radiológica

Seguridad:

Toxicity 1- Grade III/IV

Parameter	Standard arm 100mg/m2 Number (%) 133 (100)	Test arm 40 mg/m2 Number (%) 133 (100)	P value
Diarrhoea	5 (3.7)	0	.213
Mucositis	72 (54.1)	54(40.6)	0.039
Myelosuppression	20 (15)	10(7.5)	0.058
Ototoxicity	9(6.7)	5(3.7)	0.550
Renal	24(18)	5(3.7)	<0.0001
Dermal reactions	30(22.5)	29(15)	0.578
Vomiting	17(12.7)	6 (4.5)	0.019
Other	4	1	0.156

Toxicity-2

Parameter	Standard arm 100mg/m2 Number (%) 133 (100)	Test arm 40 mg/m2 Number (%) 133 (100)	P value
Hyponatremia	50 (37.5)	29 (21.8)	0.004
Hypokalemia	9 (6.7)	8 (6)	0.891
Weight reduction >10%	54 (40.6)	46 (34.5)	0.811
IV fluids	83 (62.4)	46 (34.5)	0.0001
NG tube	53 (39.8)	40 (30)	0.072
Candida	34 (25.5)	28 (21)	0.400
Hospitalization	49 (36.8)	27 (20)	0.004
Interruptions	82 (61.6)	77 (57.8)	0.035

Conclusión de los autores:

El estudio ConCERT confirma que la dosis de 40 mg/m² semanal de cisplatino no es inferior a cisplatino c/21 días para el tratamiento definitivo de tumores escamosos de cabeza y cuello LRA siendo mejor tolerado, con mejor perfil de toxicidad y resultados menores en necesidad de soporte y hospitalizaciones.

Por esto cisplatino semanal concurrente con RT con criterio radical podría ser considerado un tratamiento estándar en carcinomas escamosos de cabeza y cuello LRA

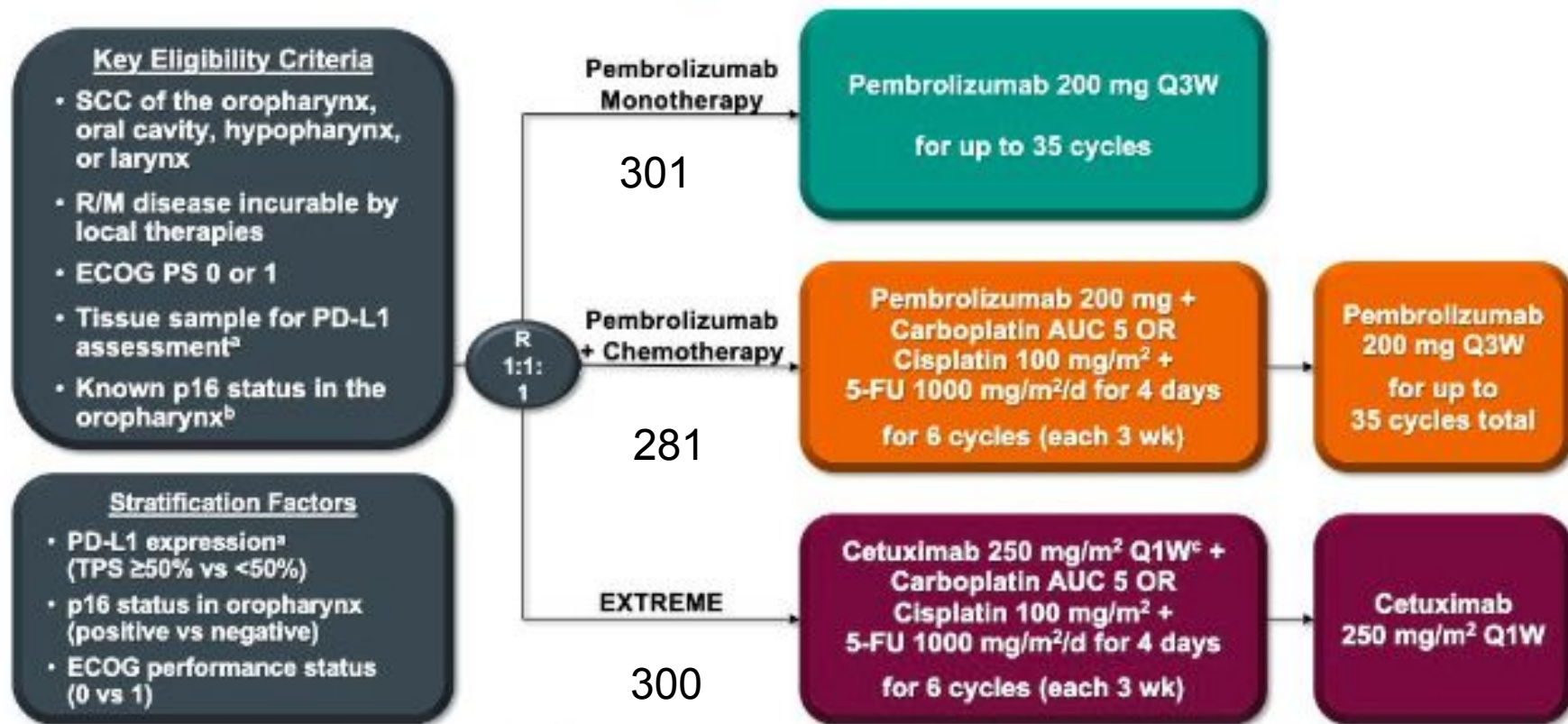
Propuesta de redacción

En ASCO 2022 (pendiente publicación: J Clin Oncol. 40,2022, suppl 16; abstr 6004) se presentó, un ensayo fase III aleatorizado multicéntrico (6 centros de la India), de no inferioridad, que evaluó el tratamiento con criterio radical en pacientes con tumores escamosos de cabeza y cuello EIII-IV con CDDP cada 21 días (100 mg/m²) x 3 ciclos vs CDDP semanal (40mg/m²) x 7 ciclos concurrente con RT. Se reclutaron 278 pacientes. Con una mediana de seguimiento de 25.7 meses. La tasa de recurrencia acumulada a 2 años fue de 60.9% vs 56.39% a favor del régimen semanal, la diferencia absoluta fue de 4.51% (por debajo del margen predefinido de no inferioridad del 10%). Las medianas de SLP y SG fueron de 21.3 vs 20.8 meses y 30 vs 25.5 meses con el régimen cada 3 semanas y semanal respectivamente, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas. La tolerancia fue mejor en el grupo de CDDP semanal. La dosis acumulada de CDDP mediana fue de 225 mg/m² para el régimen cada 3 semanas vs 240 mg /m² para el semanal. Si bien aguardamos la publicación a texto completo, consideramos el régimen semanal como una opción a considerar en este escenario.

Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study

Kevin J. Harrington, PhD¹; Barbara Burtness, MD²; Richard Greil, MD^{3,4}; Denis Soulières, MD⁵; Makoto Tahara, MD⁶; Gilberto de Castro Jr, MD⁷; Amanda Psyrri, MD⁸; Irene Bana, MD⁹; Neus Basté, MD⁹; Prakash Neupane, MD¹⁰; Åse Bratland, PhD¹¹; Thorsten Fuereeder, MD¹²; Brett G.M. Hughes, MBBS¹³; Ricard Mesia, PhD¹⁴; Nuttapong Ngamphaiboon, MD¹⁵; Tamara Rordorf, MD¹⁶; Wan Zamaniah Wan Ishak, MD¹⁷; Jianxin Lin, MS¹⁸; Burak Gumuscu, MD¹⁸; Ramona F. Swaby, MD¹⁸; and Danny Rischin, MD^{19,20}

KEYNOTE-048 Study Design (NCT02358031)



^aAssessed using the PD-L1 IHC 22C3 pharmDx assay (Agilent). TPS = tumor proportion score = % of tumor cells with membranous PD-L1 expression.

^bAssessed using the CINtec p16 Histology assay (Ventana); cutpoint for positivity = 70%. ^cFollowing a loading dose of 400 mg/m².

Objetivos:

Objetivos primarios:

- SVG: CPS ≥ 20 , CPS ≥ 1 y población total.
- SLP

Objetivos secundarios:

- Seguridad y eficacia
- RO
- DRO: tiempo desde primer respuesta parcial o completa documentada hasta progresión imagenológica o muerte.
- SVLP en siguiente línea de terapia (SSP2)

Análisis estadístico

- La SG, la SLP y la DRO se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier.
- La SSP2 se evaluó en los grupos de tratamiento y por tipo de terapia posterior.
- Los valores P unilaterales nominales se calcularon utilizando prueba de log-rank estratificada. Los HR y los IC del 95% se calcularon utilizando modelo de regresión de Cox estratificado.
- Para los factores de estratificación, los análisis estadísticos se realizaron utilizando SAS versión 9.4.

Características de la población

	Pembrolizumab alone vs cetuximab with chemotherapy		Pembrolizumab with chemotherapy vs cetuximab with chemotherapy*	
	Pembrolizumab alone (n=301)	Cetuximab with chemotherapy (n=300)	Pembrolizumab with chemotherapy (n=281)	Cetuximab with chemotherapy (n=278)
Age (years)	62.0 (56.0–68.0)	61.0 (54.5–68.0)	61.0 (55.0–68.0)	61.0 (55.0–68.0)
Sex				
Female	51 (17%)	39 (13%)	57 (20%)	93 (17%)
Male	250 (83%)	261 (87%)	224 (80%)	242 (87%)
Region of enrolment				
Europe	87 (29%)	105 (35%)	88 (31%)	94 (34%)
North America	75 (25%)	62 (21%)	60 (21%)	59 (21%)
Rest of world	139 (46%)	133 (44%)	133 (47%)	125 (45%)
ECOG performance status score				
0	118 (39%)	117 (39%)	110 (39%)	108 (39%)
1	183 (61%)	183 (61%)	171 (61%)	170 (61%)
Smoking status				
Current or former	239 (79%)	234 (78%)	224 (80%)	215 (77%)
Never	62 (21%)	64 (21%)	57 (20%)	61 (22%)
Unknown	0	2 (<1%)	0	2 (<1%)
Oropharyngeal p16 positive	63 (21%)	67 (22%)	60 (21%)	61 (22%)

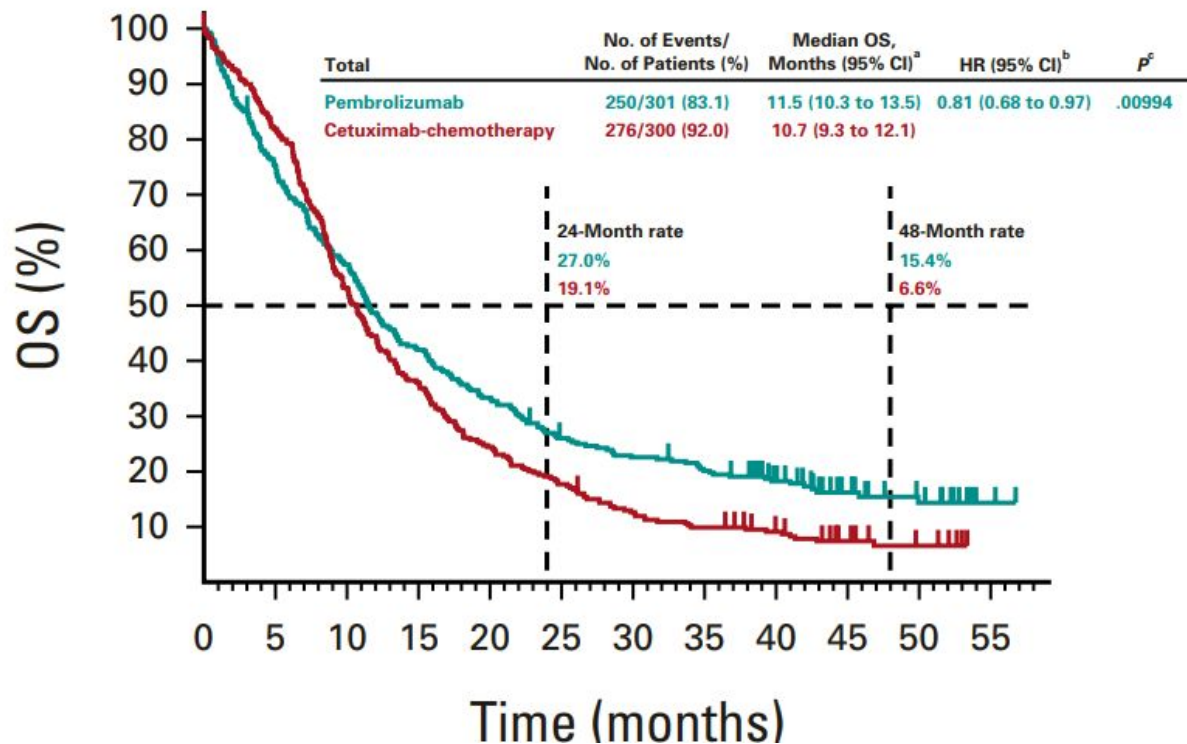
Turnour cells with PD-L1 expression				
≥50%	67 (22%)	66 (22%)	66 (23%)	62 (22%)
<50%	234 (78%)	234 (78%)	215 (77%)	216 (78%)
PD-L1 CPS				
≥1	257 (85%)	255 (85%)	242 (86%)	235 (85%)
≥20	133 (44%)	122 (41%)	126 (45%)	110 (40%)
Disease status				
Metastatic	216 (72%)	203 (68%)	201 (72%)	187 (67%)
Recurrent only†	82 (27%)	94 (31%)	76 (27%)	88 (32%)
Newly diagnosed, non-metastatic	3 (1%)	3 (1%)	4 (1%)	3 (1%)
Primary tumour location				
Hypopharynx	38 (13%)	39 (13%)	44 (16%)	36 (13%)
Larynx	74 (25%)	61 (20%)	46 (16%)	56 (20%)
Oral cavity	82 (27%)	91 (30%)	82 (29%)	84 (30%)
Oropharynx	113 (38%)	114 (38%)	113 (40%)	107 (38%)
Investigator's choice of platinum for study treatment†				
Carboplatin	181 (60%)	170 (57%)	160 (57%)	156 (56%)
Cisplatin	120 (40%)	130 (43%)	121 (43%)	122 (44%)

RESULTADOS: Pembrolizumab vs Extreme

- SVG

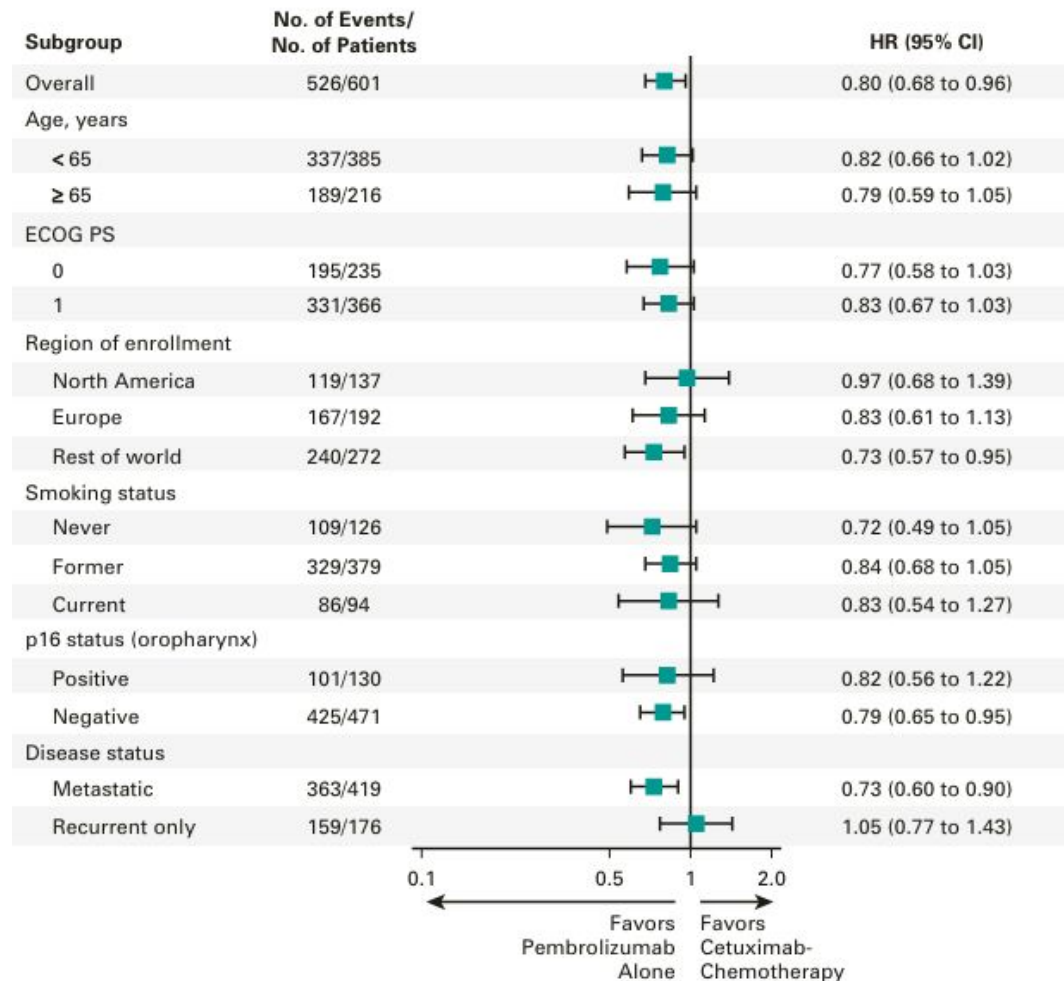
Población: Total

Mediana SVG:
11.5 vs. 10.7

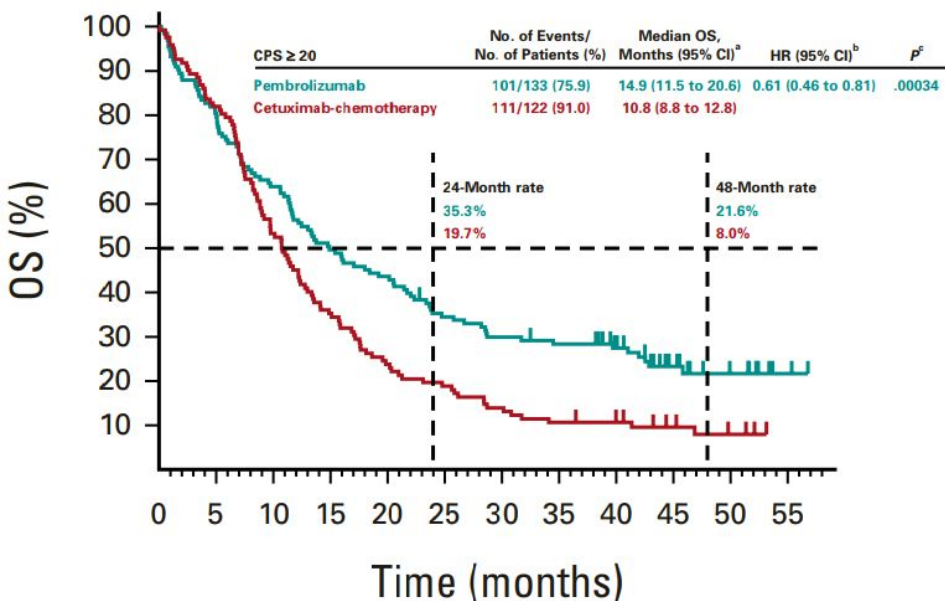


Análisis de subgrupo

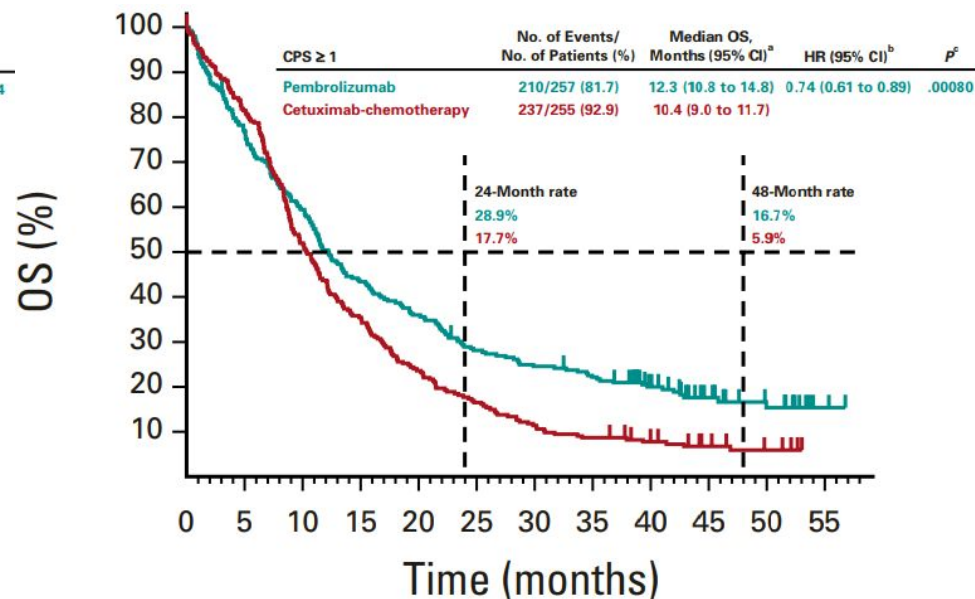
En general los resultados favorecieron a pembrolizumab, excepto en el caso de enfermedad recurrente.



RESULTADOS: Pembrolizumab vs Extreme



Población: CPS ≥ 20: Mediana SVG:
14.9 vs. 10.8



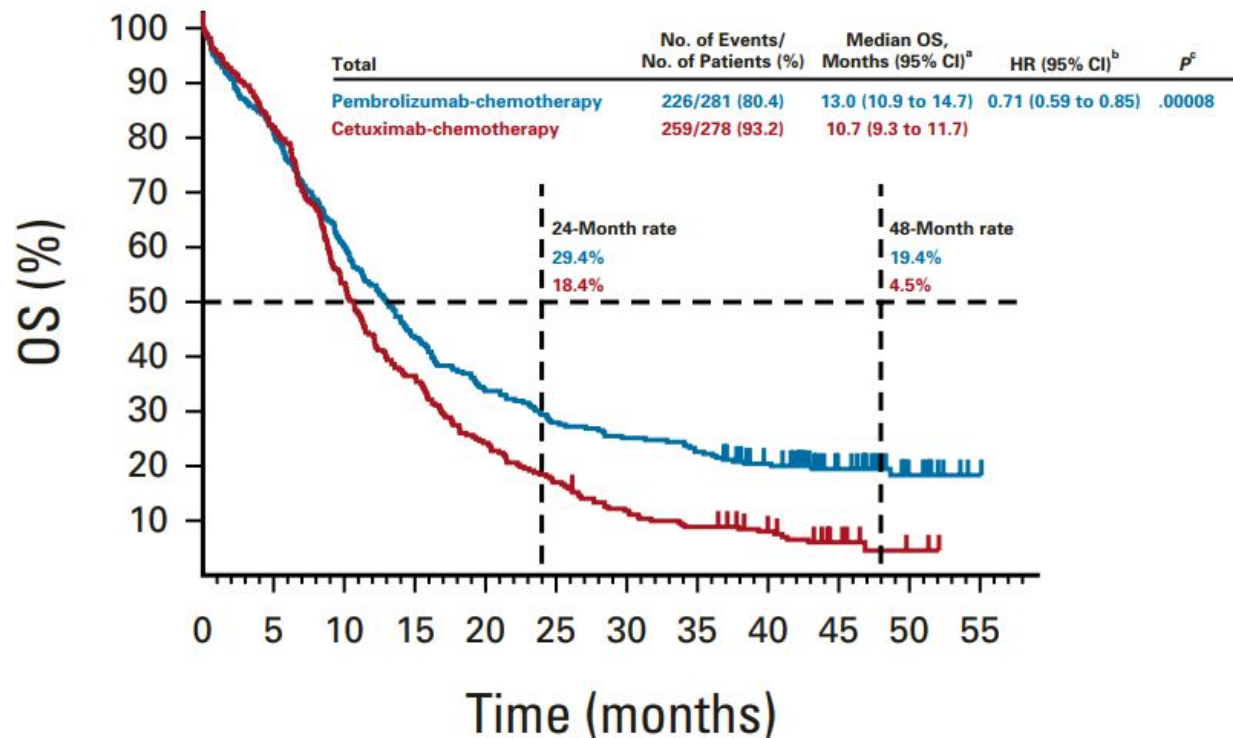
Población: CPS ≥ 1 mSVG: 12.3 vs. 10.4

J Clin Oncol 41:790-802.

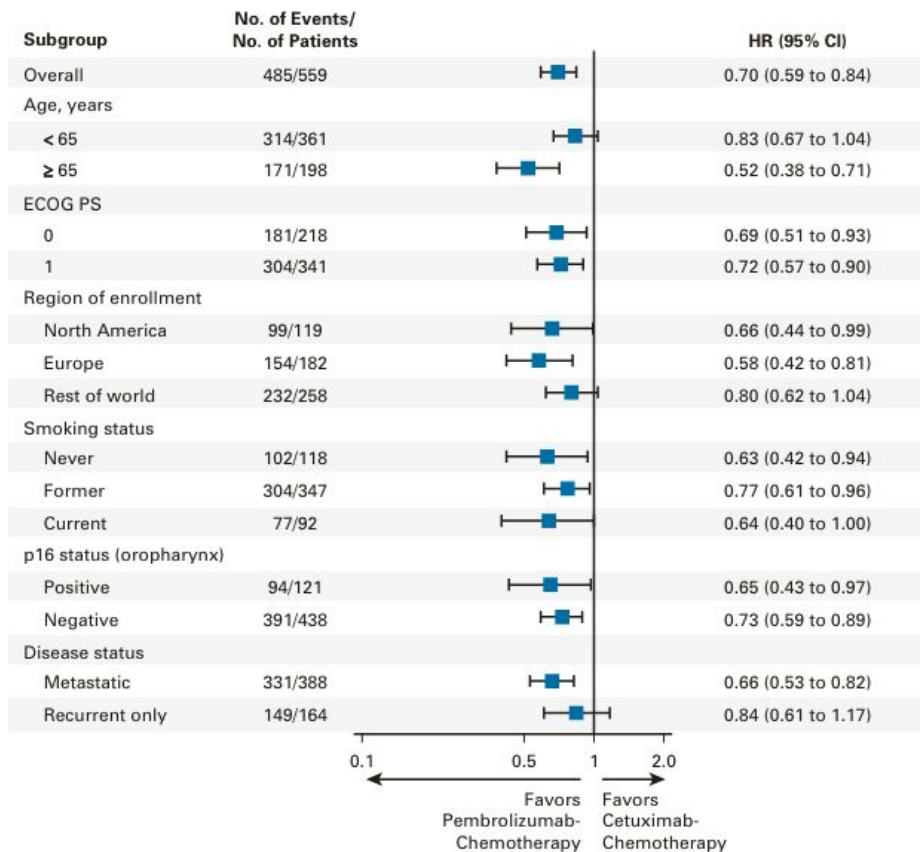
RESULTADOS: Pembrolizumab + QT vs. Extreme

- SVG

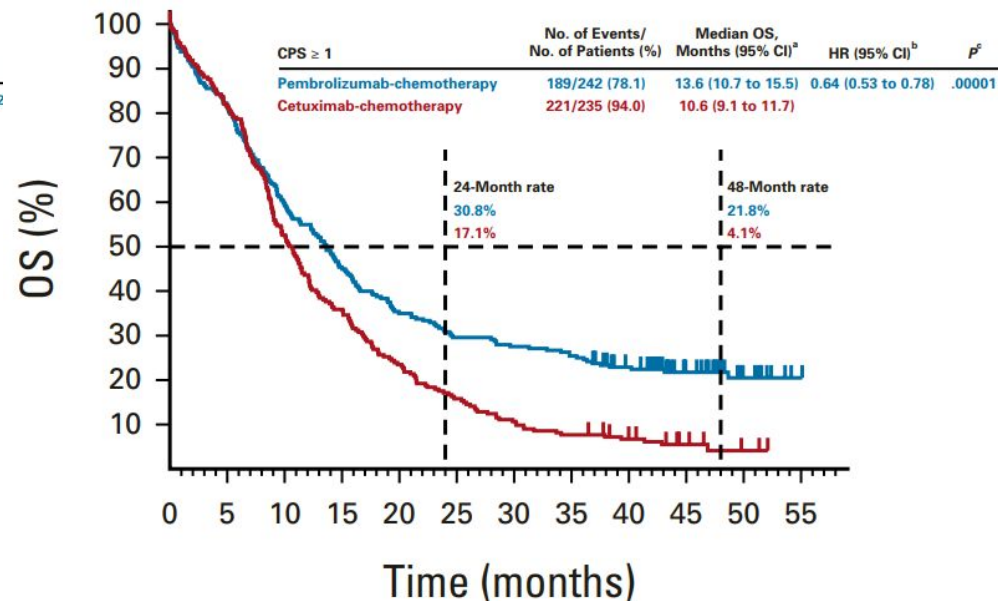
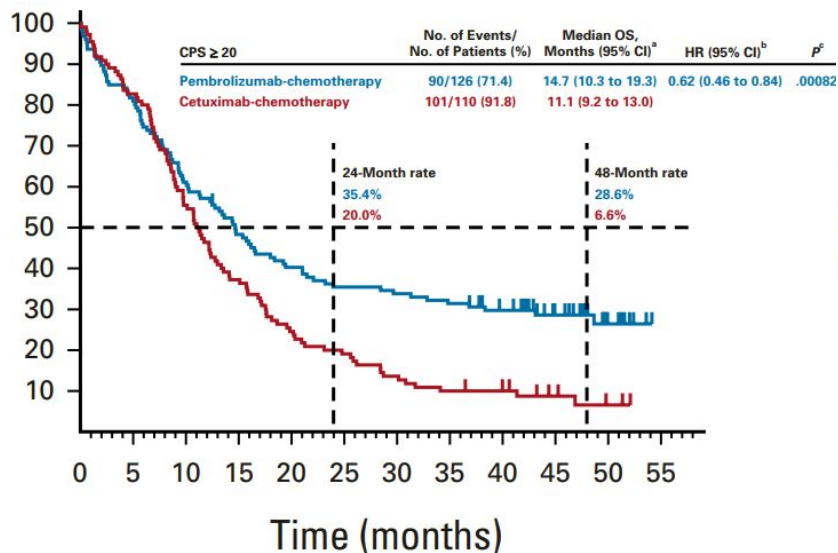
Población: Total
mSVG: 13 vs. 10.7



Análisis de subgrupo



RESULTADOS: Pembrolizumab + QT vs Extreme:

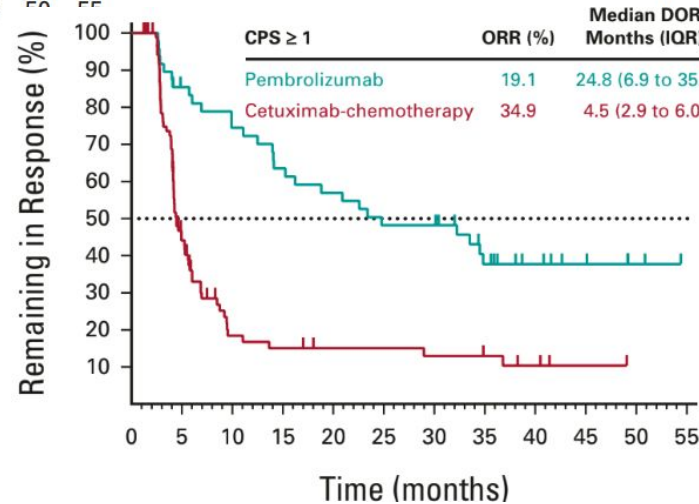
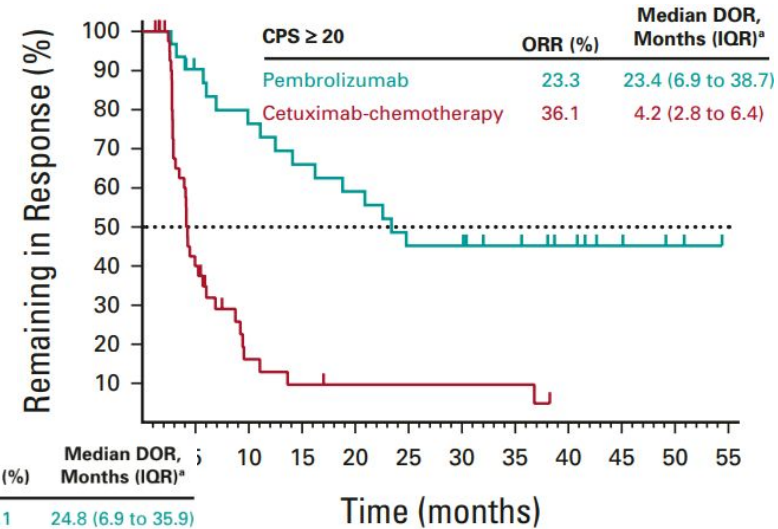
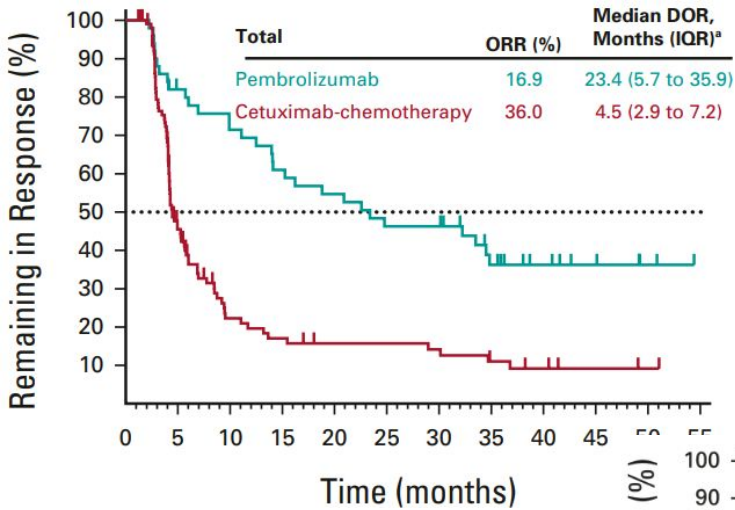


Población: CPS ≥ 20: mSVG: 14.7 vs. 11.1

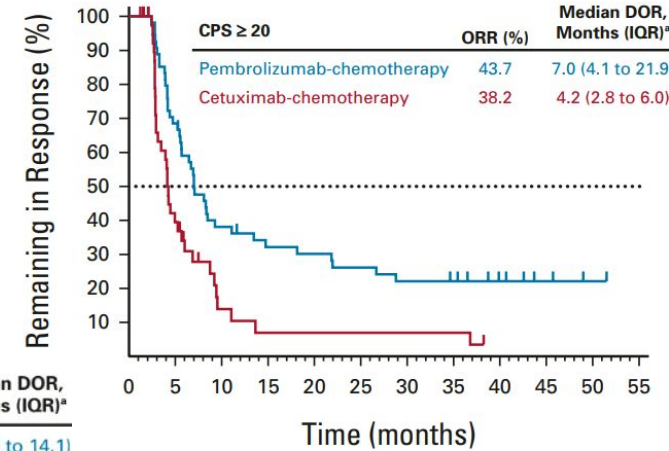
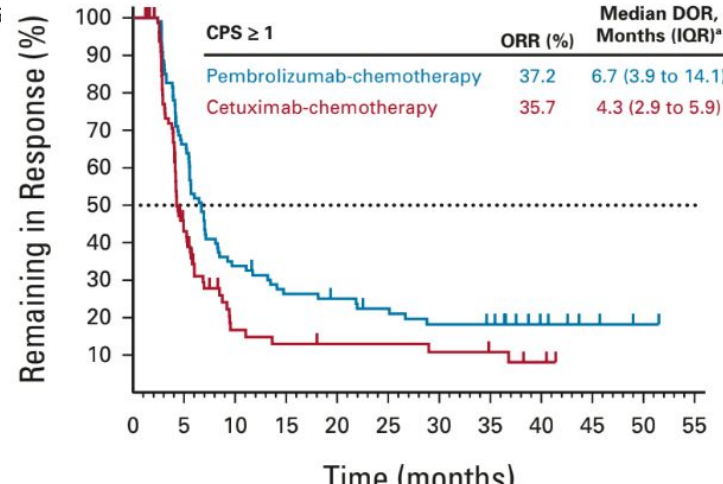
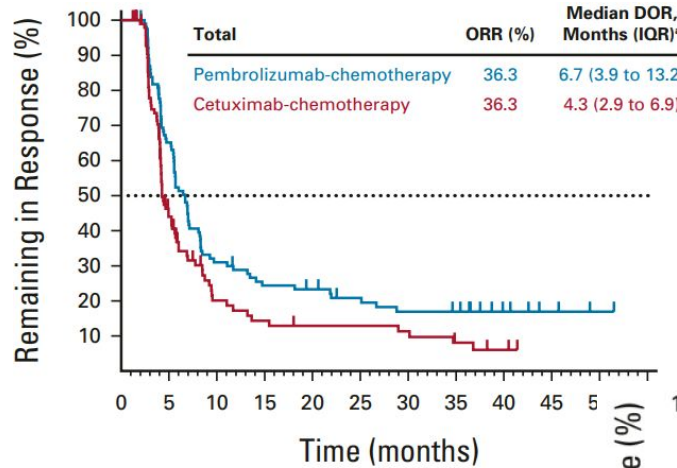
Población: CPS ≥ 1: mSVG: 13.6 vs. 10.6

J Clin Oncol 41:790-802.

- Duración de Respuesta: Pembrolizumab vs. Extreme



- Duración de respuesta: Pembrolizumab + QT vs. Extreme



Tratamientos posteriores:

TABLE 1. Summary of Subsequent Anticancer Therapy

Subsequent Anticancer Therapy	Pembrolizumab v Cetuximab-Chemotherapy, No. (%)		Pembrolizumab-Chemotherapy v Cetuximab-Chemotherapy, No. (%)	
	Pembrolizumab (n = 301)	Cetuximab- Chemotherapy (n = 300)	Pembrolizumab- Chemotherapy (n = 281)	Cetuximab- Chemotherapy (n = 278)
Any ^a	150 (49.8)	161 (53.7)	119 (42.3)	147 (52.9)
Chemotherapy	138 (45.8)	121 (40.3)	100 (35.6)	110 (39.6)
Taxane	83 (27.6)	94 (31.3)	72 (25.6)	86 (30.9)
Nontaxane	134 (44.5)	71 (23.7)	65 (23.1)	65 (23.4)
Antimetabolite	100 (33.2)	39 (13.0)	45 (16.0)	34 (12.2)
Platinum-based	122 (40.5)	47 (15.7)	45 (16.0)	43 (15.5)
EGFR inhibitor	74 (24.6)	20 (6.7)	52 (18.5)	18 (6.5)
Chemotherapy plus EGFR inhibitor	67 (22.3)	13 (4.3)	44 (15.7)	11 (4.0)
Kinase inhibitor	5 (1.7)	3 (1.0)	7 (2.5)	3 (1.1)
ICI	19 (6.3)	76 (25.3)	23 (8.2)	70 (25.2)
Anti-PD-1/PD-L1	19 (6.3)	75 (25.0)	21 (7.5)	69 (24.8)
Anti-B7-H3	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Anti-CTLA-4	1 (0.3)	6 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.8)
Anti-TIGIT	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Other immunotherapy	3 (1.0)	6 (2.0)	1 (0.4)	5 (1.8)
Other therapy	2 (0.7)	7 (2.3)	4 (1.4)	5 (1.8)

Conclusión de los autores

Los resultados de este seguimiento a largo plazo de KEYNOTE-048 confirman que el pembrolizumab monodroga, mejoró la SG en las poblaciones PD-L1 CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 y la quimioterapia con pembrolizumab mejoró la SG en la población total y PD-L1 CPS ≥ 20 y CPS ≥ 1 .

Estos resultados respaldan los hallazgos anteriores de KEYNOTE-048 y reafirman que el tratamiento con pembrolizumab solo o la quimioterapia con pembrolizumab son alternativas en primera línea.

Propuesta de redacción

En el estudio Keynote-048 se reclutaron pacientes portadores de tumores escamosos recurrente o metastásicos de cabeza y cuello, no pasibles de tratamiento local. Fueron randomizados 1: 1: 1 para recibir pembrolizumab monodroga (200 mg hasta progresión lesional, intolerancia o 35 ciclos) versus pembrolizumab (igual esquema) más CDDP 100 mg/m² c3s o carboplatino AUC 5 c3s + 5Fu 1000 mg/m² D1-D4 cada 21 días por 6 ciclos versus cetuximab 400 mg/m² dosis carga y luego 250 mg/m² semanal hasta progresión o intolerancia más CDDP 100 mg/m² c3s o carboplatino AUC 5 c3s + 5Fu 1000 mg/m² D1-D4 cada 21 días por 6 ciclos. Se excluyeron pacientes que hubieran progresado a el tratamiento locorregional (RT/QT) en menos de 6 meses. El objetivo primario era evaluar SVG y SLP en pacientes con PDL-1 positivo con CPS ≥20, tumores con CPS ≥1 y en toda la población.

~~Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 48 meses~~ Con un seguimiento a 4 años:

- Pembrolizumab con QT mostró un aumento de la SVG en pacientes con CPS ≥20 (mediana 14.7 versus 11.0 meses, SG a 48 meses 28.6 vs 6.6%, HR 0.62 IC 95% 0.46-0.84) y en aquellos con CPS ≥1 (mediana 13.6 versus 10.6 meses, SG a 48 meses 21.8 vs 4.1% HR 0.64, IC 95% 0.53-0.78). También se vio mejor SVG en la población total del estudio (mediana 13.0 versus 10.7 meses, SG a 48 meses 19.4 vs 4.5% HR 0.71, IC 95% 0.59-0.85). La SLP no mostró beneficio. Las tasas de respuesta objetiva fueron similares, pero se vio una mayor duración de respuesta en pacientes con pembrolizumab, en CPS ≥20 medianas de 7 vs 4.2 meses, en CPS ≥1 6.7 vs 4.3 meses y en la población total 6.7 vs 4.3 meses. Tasas similares de eventos adversos de grado ≥3 entre los grupos de tratamiento.

Propuesta de redacción

- El pembrolizumab como agente único, en comparación con la terapia de combinación que contiene cetuximab, demostró lo siguiente: mejor SVG en pacientes con CPS ≥ 20 (mediana 14.7 versus 11.1 meses, **tasa de SG a 48 meses de 28.6 vs 6.6%, HR 0.62, IC 95% 0.46- 0.84**) y en aquellos con CPS ≥ 1 (**mediana 13.6 versus 10.6 meses' supervivencia general a dos años 30 versus 19%** **La tasa de SG a 48 meses de 15.4 vs 6.6% HR 0.64, IC 95% 0.53-0.78**). En la población total las medianas de sobrevida global fueron de 11.5 versus 10.7 meses, y la tasa sw SG a 48 meses fue de 15.4 vs 6.6% (HR 0.81, IC 95% 0.68- 0.97). Se cumplió la no inferioridad, pero no la superioridad. Las tasas de respuesta objetiva fueron más bajas, pero con mayor duración de la respuesta. **Las TRO fueron en CPS ≥ 20 23.3 vs 36.1%, en CPS ≥ 1 19.1 vs 34.9% y población total 16.9 vs 36%. En cuanto a la duración de la respuesta en CPS ≥ 20 las medianas fueron de 23.4 vs 4.2 meses, en CPS ≥ 1 24.8 vs 4.5 meses y en la población total 23.4 vs 4.5 meses. Es de destacar que estas medianas de DOR son francamente superiores a las alcanzadas con pembrolizumab + QT, si bien se trata de un análisis exploratorio. Se vieron además tasas similares de eventos adversos de grado ≥ 3 entre los grupos de tratamiento (85 versus 83%).**

Lancet . 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928. J Clin Oncol . 2023 Feb 1;41(4):790-802

Propuesta de redacción

CONCLUSIONES: El tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia es la opción preferida en pacientes con buen PS y expresión de PD-L1 con CPS ≥ 20 ~~1~~, sobre todo si presenta enfermedad voluminosa y sintomática con necesidad de respuesta rápida. Si el paciente presenta expresión de PD-L1 con CPS ≥ 20 ~~y no se considera candidato a tratamiento con PQT, o en casos de~~ enfermedad no voluminosa y/o poco sintomática donde no habría necesidad de respuesta inmediata, el tratamiento con pembrolizumab monodroga sería la opción que ha mostrado mejor relación toxicidad-beneficio clínico. Recordemos que el tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia mostró un beneficio similar en SVG que el pembrolizumab monodroga (aunque el trabajo no estaba diseñado para esta comparación), pero la tasa de respuesta y la sobrevida libre de progresión fueron mayores **con la quimioterapia, si bien la duración de respuesta fue francamente menor**. En los pacientes que presentan niveles de PDL-1 CPS entre 1 y 20, **que no se consideran candidatos a tratamiento con PQT, el pembrolizumab monodroga es una opción aceptable**. ~~con adecuado PS, el tratamiento con Pembrolizumab +/- quimioterapia también mostró superioridad en SVG, aunque los beneficios son menores. Creemos que es una opción de tratamiento adecuada para este grupo, sobre todo asociada a QT, por las consideraciones realizadas respecto a tasa de respuesta.~~ En pacientes cuyos tumores no presentan expresión de PD-L1 el tratamiento con pembrolizumab más QT mostró ser no inferior al tratamiento con QT más cetuximab. ~~Los resultados observados en este grupo con Cetuximab más Quimioterapia fueron similares a los vistos en el ensayo pivotal para esta droga. El ensayo fase III (EXTREME) randomizó pacientes a Cetuximab Platino 5FU vs Platino 5FU. Mostró beneficio en sobrevida libre de progresión (3.3-5.6 p<0.001), tasa de respuestas (20%-36% p<0.001) y sobrevida global (SVG 10.1 meses vs 7.4 meses, p = 0.04) (N Engl J Med 2008; 359:1116-1127).~~

Nivolumab Plus Ipilimumab Versus EXTREME Regimen as First-Line Treatment for Recurrent/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Final Results of CheckMate 651

Robert I. Haddad, MD¹; Kevin Harrington, MBBS, PhD, FRCP²; Makoto Tahara, MD, PhD³; Robert L. Ferris, MD, PhD⁴; Maura Gillison, MD, PhD⁵; Jerome Fayette, MD, PhD⁶; Amaury Daste, MD⁷; Piotr Koralewski, MD⁸; Bogdan Zurawski, MD⁹; Miren Taberna, MD, PhD¹⁰; Nabil F. Saba, MD, FACP¹¹; Milena Mak, MD, PhD¹²; Andrzej Kawecki, MD¹³; Gustavo Giroto, MD¹⁴; Miguel Angel Alvarez Avitia, MD¹⁵; Caroline Even, MD¹⁶; Joaquin Gabriel Reinoso Toledo, MD¹⁷; Alexander Guminski, MBBS, PhD, FRACP¹⁸; Urs Müller-Richter, MD, DMD, MDS¹⁹; Naomi Kiyota, MD, PhD²⁰; Mustimbo Roberts, PhD²¹; Tariq Aziz Khan, MD²¹; Karen Miller-Moslin, PhD²¹; Li Wei, PhD²¹; and Athanassios Argiris, MD, FACP^{22,23}

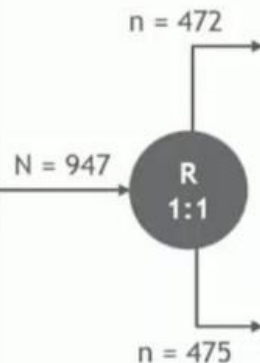
CheckMate 651 study design

Key eligibility criteria

- R/M SCCHN (oral cavity, oropharynx, hypopharynx, or larynx)
- No prior treatment for R/M disease
- Prior chemotherapy for LAD permitted if progression-free ≥ 6 months post-treatment
- ECOG PS 0-1

Stratified by:

- p16 expression (OPC p16+ vs p16-/non-OPC)
- Tumor PD-L1^a status (<1% vs $\geq 1\%$)
- Prior chemotherapy (yes vs no)



NIVO 3 mg/kg Q2W
+
IPI 1 mg/kg Q6W

EXTREME regimen^b

Cetuximab + cisplatin/carboplatin + 5-FU
Q3W for 6 cycles followed by
cetuximab^c monotherapy Q1W

Until disease progression,
unacceptable toxicity,
or 2 years for
NIVO + IPI

Primary endpoints (independently tested)

- OS in all randomized
- OS in PD-L1 CPS^a ≥ 20

Secondary endpoints

- OS in PD-L1 CPS $\geq 1^d$
- PFS by BICR (all randomized, PD-L1 CPS ≥ 20)
- ORR/DOR by BICR (all randomized, PD-L1 CPS ≥ 20)

Exploratory endpoints

- PFS and ORR/DOR in PD-L1 CPS ≥ 1
- Patient-reported outcomes
- Safety

Análisis estadístico

- La SG, la SVLP y la DOR se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier.
- El cociente de riesgos instantáneos (HR) y el IC bilateral se calcularon mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado.

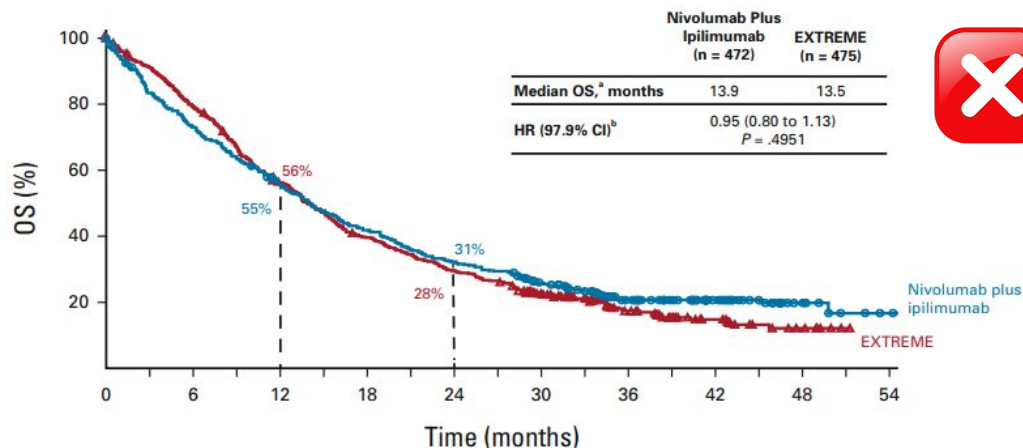
Características de la población:

Characteristic	All Randomly Assigned	
	Nivolumab Plus Ipilimumab (n = 472)	EXTREME (n = 475)
Age, years, median (range)	61 (24-86)	62 (29-86)
Male, No. (%)	380 (80.5)	397 (83.6)
ECOG PS, ^a No. (%)		
0	152 (32.2)	173 (36.4)
1	318 (67.4)	300 (63.2)
Current or former smoker, No. (%)	360 (76.3)	369 (77.7)
Disease status, ^b No. (%)		
Locally recurrent	133 (28.2)	170 (35.8)
Locally recurrent and metastatic	152 (32.2)	114 (24.0)
Metastatic	186 (39.4)	190 (40.0)
Primary site, ^c No. (%)		
Oral cavity	127 (26.9)	132 (27.8)
Oropharynx	202 (42.8)	194 (40.8)
Hypopharynx	45 (9.5)	56 (11.8)
Larynx	98 (20.8)	92 (19.4)
OPC p16-positive, ^{d,e} No. (%)	94 (19.9)	88 (18.5)
Prior chemotherapy for LAD, ^{e,f} No. (%)	253 (53.6)	246 (51.8)
Tumor PD-L1 expression, ^{e,g} No. (%)		
< 1% or nonevaluable	201 (42.6)	201 (42.3)
≥ 1%	270 (57.2)	274 (57.7)
PD-L1 CPS, ^h No. (%)		
< 1	92 (19.5)	86 (18.1)
≥ 1	355 (75.2)	372 (78.3)
≥ 20	185 (39.2)	178 (37.5)

RESULTADOS SVG:

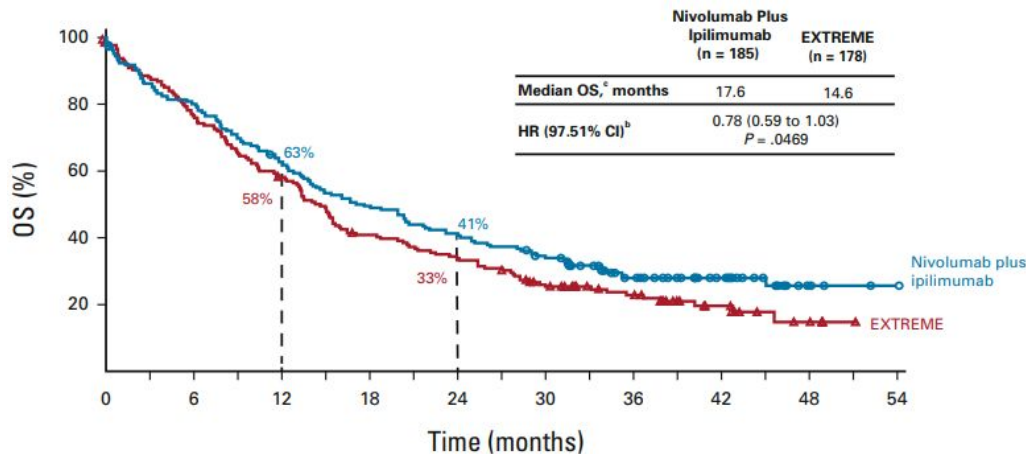
- Totalidad:

La mSG fue de 13,9 meses con nivolumab más ipilimumab frente a 13,5 meses con EXTREME.



- Población: CPS ≥ 20

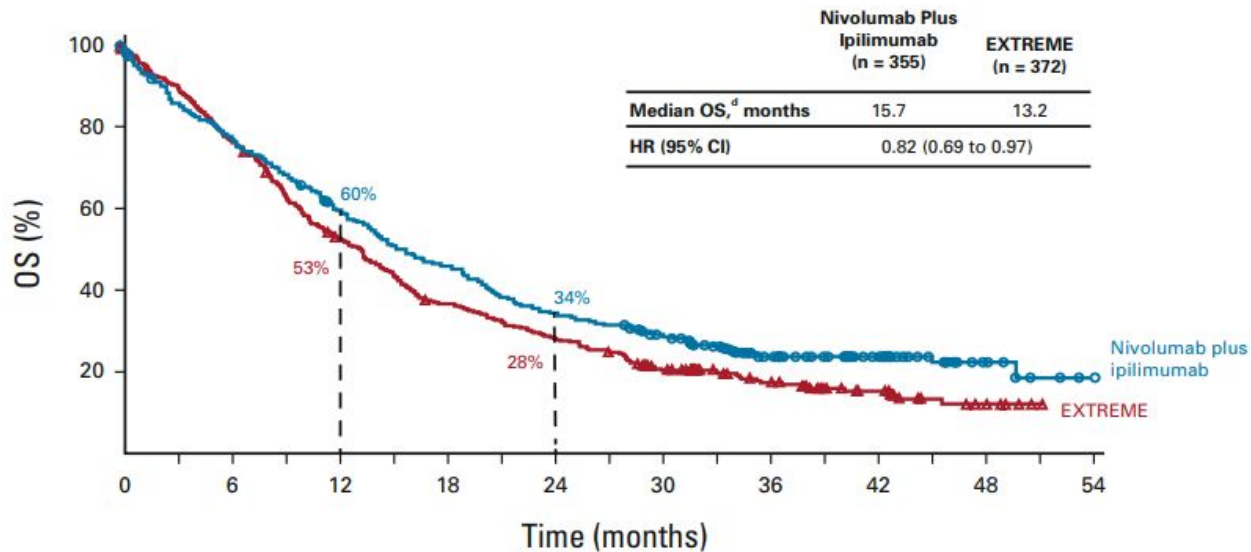
La mSVG fue de 17,6 frente a 14,6 meses.



Objetivo secundario:

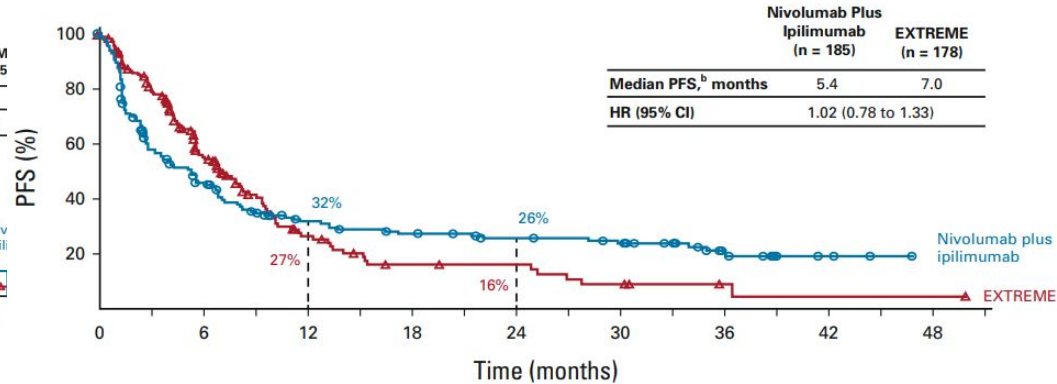
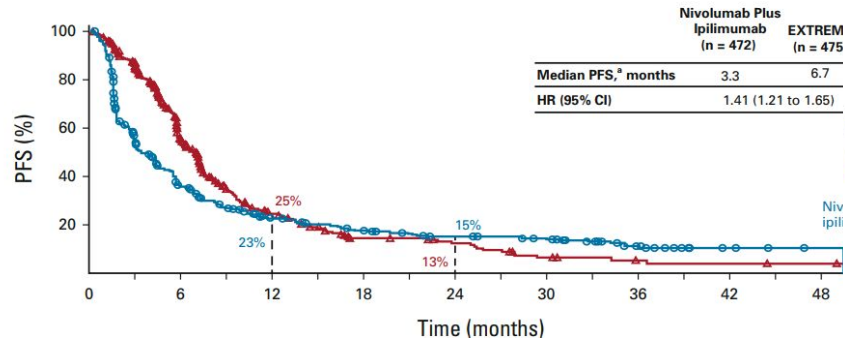
Población: CPS ≥ 1

La mSVG fue de 15,7
frente a 13,2 meses.



- SVLP

La SVLP fue menor con nivolumab + ipilimumab versus EXTREME en todos los pacientes asignados aleatoriamente (3,3 meses frente a 6,7), en población con CPS ≥ 20 (mediana 5,4 vs. 7 meses) y CPS ≥ 1 (mediana, 4,2 meses frente a 6,1 meses).



- La OR fue del 24,2 % (IC del 95 %, 20,4 a 28,3) con nivolumab más ipilimumab frente al 36,8 % (IC del 95 %, 32,5 a 41,4) con EXTREME en todos los pacientes asignados aleatoriamente y del 34,1 % (IC del 95 %, 27,3 a 41,4) frente al 36,0 % (IC del 95 %, 28,9 a 43,5) en la población de CPS $\geq$ 20.
- La mediana de DOR fue de 16,6 meses con nivolumab más ipilimumab frente a 5,9 meses con EXTREME (todos asignados aleatoriamente) y de 32,6 frente a 7,0 meses (CPS $\geq$ 20).

TABLE 2. Incidence of TRAEs in All Treated Patients

TRAE ^a	Nivolumab Plus Ipilimumab (n = 468), No. (%)		EXTREME (n = 441), No. (%)	
	Any Grade	Grade 3/4	Any Grade	Grade 3/4
Any TRAEs	338 (72.2)	132 (28.2)	430 (97.5)	312 (70.7)
TRAEs leading to discontinuation of any component of the regimen ^{b,c}	58 (12.4)	45 (9.6)	57 (12.9)	39 (8.8)
Serious TRAEs	74 (15.8)	57 (12.2)	122 (27.7)	105 (23.8)
Treatment-related deaths	6 (1.3) ^d		8 (1.8) ^e	
TRAEs occurring in ≥ 10% of patients in either treatment arm				
Fatigue	85 (18.2)	7 (1.5)	123 (27.9)	10 (2.3)
Pruritus	70 (15.0)	3 (0.6)	34 (7.7)	1 (0.2)
Hypothyroidism	66 (14.1)	2 (0.4)	3 (0.7)	0
Rash	65 (13.9)	8 (1.7)	169 (38.3)	28 (6.3)
Diarrhea	49 (10.5)	8 (1.7)	100 (22.7)	10 (2.3)
Asthenia	44 (9.4)	3 (0.6)	87 (19.7)	11 (2.5)
Nausea	32 (6.8)	0	197 (44.7)	19 (4.3)
Decreased appetite	23 (4.9)	1 (0.2)	93 (21.1)	7 (1.6)
Dry skin	17 (3.6)	0	71 (16.1)	5 (1.1)
Anemia	16 (3.4)	2 (0.4)	154 (34.9)	54 (12.2)
Weight decreased	16 (3.4)	0	44 (10.0)	3 (0.7)
Vomiting	16 (3.4)	0	96 (21.8)	9 (2.0)
Constipation	9 (1.9)	0	57 (12.9)	1 (0.2)
Mucosal inflammation	8 (1.7)	1 (0.2)	128 (29.0)	31 (7.0)
Stomatitis	8 (1.7)	0	98 (22.2)	18 (4.1)
Dermatitis acneiform	7 (1.5)	0	147 (33.3)	21 (4.8)
Hypomagnesemia	6 (1.3)	0	117 (26.5)	21 (4.8)
Neutropenia	5 (1.1)	3 (0.6)	126 (28.6)	71 (16.1)
Neutrophil count decreased	3 (0.6)	0	65 (14.7)	43 (9.8)
Hypokalemia	2 (0.4)	1 (0.2)	70 (15.9)	31 (7.0)
Thrombocytopenia	2 (0.4)	1 (0.2)	102 (23.1)	36 (8.2)
Platelet count decreased	1 (0.2)	0	57 (12.9)	17 (3.9)
Skin fissures	1 (0.2)	0	60 (13.6)	4 (0.9)
Paronychia	0	0	85 (19.3)	7 (1.6)

Efectos adversos

Efectos adversos inmunomediados

IMAE, ^a n (%)	Nivolumab + Ipilimumab (n = 468)	
	Any grade	Grade 3/4
Endocrine		
Hypothyroidism/thyroiditis	75 (16.0)	2 (0.4)
Hyperthyroidism	32 (6.8)	1 (0.2)
Adrenal insufficiency	10 (2.1)	3 (0.6)
Hypophysitis	8 (1.7)	5 (1.1)
Diabetes mellitus	4 (0.9)	4 (0.9)
Non-endocrine		
Rash	59 (12.6)	15 (3.2)
Diarrhea/colitis	27 (5.8)	11 (2.4)
Hepatitis	22 (4.7)	14 (3.0)
Pneumonitis	12 (2.6)	7 (1.5)
Nephritis and renal dysfunction	2 (0.4)	1 (0.2)
Hypersensitivity	2 (0.4)	0

Conclusión de los autores

- CheckMate 651 no cumplió con su objetivo primario.
- Nivolumab más ipilimumab mostraron un perfil de seguridad favorable en comparación con EXTREME.
- Sigue habiendo una necesidad de nuevas terapias en pacientes con CCSCC R/M.

Propuesta de redacción

En el estudio Checkmate 671, estudio fase III, multicéntrico, se evaluó la combinación de nivolumab + ipilimumab vs cetuximab + QT. Con una mediana de seguimiento mínimo de 27.3 meses no se observó beneficio en la SG en la población total (mSG 13,9 vs a 13,5 meses con cetuximab + QT HR: 0.95 IC97.9% 0.80-1.13) ni en aquellos con CPS ≥ 20 (mSG 17.6 vs 14.6 meses HR: 0.78 IC97.5% 0.59-1.03), ambos objetivos primarios del estudio. Dado estos resultados no es una opción válida en este escenario.