

1. TÍTULO

Informe de evaluación de pembrolizumab en su indicación como tratamiento neoadyuvante y adyuvante de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado resecable que se someten a intervención quirúrgica con intención curativa,

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

El presente informe se centra en la valoración desde la perspectiva profesional de la Sociedad Española de Oncología Médica de la indicación de pembrolizumab (Keytruda®) como tratamiento neoadyuvante y adyuvante en adultos con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado que se someten a intervención quirúrgica curativa.

Pembrolizumab en monoterapia está indicado para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado resecable como tratamiento neoadyuvante administrando dos ciclos previos a cirugía y posteriormente 15 ciclos como tratamiento adyuvante, los tres primeros en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante empezando el día 1 de radioterapia y 12 ciclos posteriores a la concomitancia, en monoterapia, en adultos cuyos tumores expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 . La dosis recomendada de pembrolizumab es de 200 mg cada 3 semanas, administrado mediante infusión intravenosa durante 30 minutos. En caso de recidiva de la enfermedad o aparición de toxicidad inaceptable la administración del fármaco debe suspenderse,

Pembrolizumab recibió la aprobación de la FDA en Junio de 2025, y posteriormente, de la EMA en noviembre de 2025, tras el dictamen positivo de la CHMP en septiembre de 2025 para tratamiento con pembrolizumab en su indicación como monoterapia para el tratamiento del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado (CECC-LA) resecable como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante, y posteriormente como monoterapia en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un score positivo combinado (CPS) ≥ 1 . Este régimen de tratamiento sería la primera opción de tratamiento perioperatorio anti-PD-1 para ciertos pacientes con CECC-LA resecable en la UE. Se clasifica como nivel A de magnitud de beneficio ESMO-MCBS V2.0, la máxima categoría de beneficio clínico.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

Febrero de 2026

4. INTRODUCCIÓN

El CECC-LA es una enfermedad que requiere un manejo multidisciplinar para su curación, muy difícil de obtener en la mayoría de los casos, con pocos avances en su tratamiento en las últimas décadas.

A nivel mundial, el CECC representa cerca de 750 000 nuevos casos anuales y alrededor de 360 000 muertes. La distribución por subtipos y localizaciones muestra variaciones geográficas, influidas por factores de riesgo como tabaquismo, consumo de alcohol y virus del papiloma humano (VPH).

El cáncer de cabeza y cuello se sitúa como el noveno tumor más diagnosticado en España en 2025. Se estimaron aproximadamente 7 446 nuevos casos de este tipo de cáncer durante el año 2025. En 2024 se registraron 3 675 muertes atribuibles a cáncer de cabeza y cuello en España, según los datos más recientes disponibles¹.

La mayoría de los pacientes en España y Europa (aproximadamente 60%) se diagnostican en estadios localmente avanzados (III–IVA) y una proporción significativa es resecable, lo que significa que puede extirparse quirúrgicamente con intención curativa. En otras ocasiones el tratamiento concomitante de quimioterapia basada en platino y radioterapia puede conseguir la curación tanto en casos resecables como irresecables. En pacientes que no pueden recibir cisplatino trisemanal, cetuximab u otras pautas de platino pueden ser una opción en la concomitancia. La radioterapia adyuvante sigue siendo el estándar de tratamiento para pacientes con CECC localmente avanzado sin características patológicas adversas (p. ej., márgenes positivos o extensión extranodal).^{2,3}

Dos ensayos fase 3, el de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) 22931 y el del Grupo de Oncología de Radioterapia (RTOG) 9501, establecieron la radioterapia con cisplatino concomitante después de la cirugía como el estándar de atención para el CECC localmente avanzado de alto riesgo.^{4,5} Sin embargo, aproximadamente un tercio de los pacientes tienen una recaída de la enfermedad dentro de 1 año, y es probable que menos de la mitad sobreviva hasta los 5 años.

El pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-1, es una piedra angular de la atención estándar de primera línea para el CECC recurrente y metastásico. La adición de pembrolizumab a los regímenes neoadyuvantes y adyuvantes establecidos condujo a una mejora significativa en los resultados de eficacia en ensayos de fase 3 en múltiples tipos de tumores, incluidos los cánceres de pulmón, mama y cuello uterino, y carcinoma de células renales. Dos estudios de fase 2 que incluyeron pacientes con CECC-LA demostraron que agregar pembrolizumab perioperatorio (antes y/o después de la cirugía) a la atención estándar se asoció con tasas de recaída más bajas y una mejor supervivencia sin enfermedad que los controles históricos. Wise-Draper y colaboradores realizaron un ensayo clínico fase 2 multicéntrico de pembrolizumab perioperatorio en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello local-regionalmente avanzado y resecable, administrando pembrolizumab neoadyuvante a cirugía y adyuvante tras radioterapia. Este estudio mostró que, comparado con controles históricos, la

supervivencia libre de enfermedad a 1 año (1-year DFS) fue 97 % en pacientes de riesgo intermedio y 66 % en pacientes de alto riesgo tras el esquema con pembrolizumab, y que los pacientes con respuesta patológica tenían mejor DFS que los que no respondieron (93 % vs. 72 %) ⁶.

En un ensayo fase 2 multicéntrico reportado por Uppaluri y colaboradores ⁷, pacientes con CECC-LA recibieron pembrolizumab neoadyuvante a cirugía y, en quienes presentaban patología de alto riesgo tras cirugía, también recibieron pembrolizumab adyuvante. El estudio encontró que la tasa de recaída a un año en pacientes con patología de alto riesgo fue de un 16.7 %, más baja que la tasa histórica esperada (35 %), y que aproximadamente el 44 % de los pacientes alcanzaron algún grado de respuesta patológica tras la inmunoterapia neoadyuvante, lo que sugiere un efecto beneficioso sobre el control de la enfermedad y la recurrencia.

Ambos ensayos exploratorios sugieren que el uso perioperatorio de pembrolizumab en CECC-LA puede reducir la tasa de recaída y mejorar la supervivencia libre de enfermedad comparado con controles históricos, aunque los datos deben interpretarse con cautela por el diseño no comparativo o histórico.

La conclusión de esos estudios fue la necesidad de un ensayo fase III que confirmase los resultados obtenidos. Este fue el ensayo fase 3, abierto y aleatorizado (KEYNOTE-689) que investigó la eficacia y seguridad del pembrolizumab neoadyuvante y adyuvante más la atención estándar en comparación con la atención estándar sola en pacientes con CECC-LA resecable ⁸.

La población diana de esta indicación terapéutica está formada por adultos con CECC-LA resecable, con o sin factores de alto riesgo postquirúrgico (como márgenes positivos o invasión ganglionar).

Tradicionalmente, los pacientes con CECC-LA resecable reciben cirugía radical con intención curativa y en ocasiones radioterapia adyuvante sola o combinada con quimioterapia basada en cisplatino cuando existen factores de alto riesgo (p. ej., invasión extracapsular o márgenes positivos). A pesar de estos enfoques multimodales, un tercio de los pacientes recaen dentro del primer año tras tratamiento estándar. La supervivencia global a 5 años con las terapias tradicionales (cirugía + radioterapia ± quimioterapia) se sitúa aproximadamente entre 40 % y 50 %. El pronóstico depende de múltiples factores, incluyendo estado ganglionar regional, VPH-positivo vs VPH-negativo (el cáncer asociado al VPH suele tener mejor respuesta terapéutica).

La integración de inmunoterapia en el contexto perioperatorio pretende conseguir una mejora del pronóstico de esta patología. KEYNOTE-689 ha demostrado que añadir pembrolizumab (un inhibidor de PD-1) en el periodo perioperatorio (antes y después de la cirugía) mejora la supervivencia libre de eventos (EFS) en comparación con el tratamiento estándar. En este ensayo se consigue una reducción significativa del riesgo de recurrencia o muerte (aproximadamente el 30 %) al añadir pembrolizumab. Se consigue una mejora especialmente significativa de la EFS en pacientes con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 frente al tratamiento estándar. Estas estrategias representan una evolución importante frente a los tratamientos tradicionales estrictamente locorregionales.

Además de fármacos dirigidos a PD-1/PD-L1, existen combinaciones con anticuerpos dirigidos a EGFR (como nimotuzumab⁹ o cetuximab), que potencian los efectos de la

radioterapia en algunos contextos aunque algunos estudios demuestran que cetuximab resulta inferior a platino en la concomitancia con radioterapia en el escenario adyuvante¹⁰.

El desarrollo de biomarcadores predictivos y pronósticos es un área clave para personalizar la terapia y mejorar resultados. La expresión de PD-L1 actualmente es usada para seleccionar pacientes que podrían beneficiarse de terapia con inhibidores de PD-1 como pembrolizumab en LA-HNSCC resecable. Algunos estudios retrospectivos sugieren que la baja expresión de CD44 y la sobreexpresión de HLA-I podrían asociarse con mejor supervivencia global. EGFR fue identificado como objetivo terapéutico y podría ser un posible biomarcador en combinación con terapias dirigidas.

No obstante, la mayoría de estos biomarcadores aún no están plenamente validados o implementados clínicamente fuera de ensayos. La investigación continúa intensamente en este ámbito.

El pronóstico del CECC-LA requiere mejorar. A pesar de algunos avances más del 30 % de pacientes recaen tempranamente tras tratamiento estándar. La supervivencia global sigue siendo limitada, especialmente en tumores con factores de riesgo como invasión extracapsular y ganglios múltiples. Muchas terapias dirigidas probadas (p. ej., atezolizumab¹¹) no han demostrado beneficios claros en CECC-LA de alto riesgo. Esto justifica la necesidad de abordar nuevas terapias inmunológicas y combinaciones y se requiere la identificación de biomarcadores fiables para seleccionar mejor los pacientes que responderán a tratamientos específicos.

En resumen, el CECC-LA resecable es una enfermedad común y agresiva, con una alta probabilidad de recurrencia y supervivencia subóptima con los tratamientos tradicionales. La inclusión de inmunoterapia perioperatoria y el desarrollo de biomarcadores predictivos representan avances clínicos significativos que mejoran el control de la enfermedad y la supervivencia libre de eventos en pacientes seleccionados. Sin embargo, sigue habiendo una necesidad urgente de nuevas estrategias terapéuticas para reducir la recidiva, aumentar la supervivencia global y personalizar aún más la terapia.

5. EFICACIA

El ensayo fase III KEYNOTE-689 evalúa de forma prospectiva el impacto de pembrolizumab administrado en un esquema perioperatorio en pacientes con CECC-LA resecable.

Diseño del estudio y población

KEYNOTE-689 es un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto, que incluyó un total de 714 pacientes con CECC-LA resecable, estadios III o IVA, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia. Se incluyeron tumores originados en cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe, siempre que fueran considerados resecables según criterios multidisciplinarios.

Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir tratamiento estándar solo (cirugía seguida de radioterapia adyuvante con o sin cisplatino según factores de riesgo) en la rama control, un total de 351 pacientes, o el mismo tratamiento estándar combinado con pembrolizumab administrado de forma perioperatoria, rama experimental

de 363 pacientes. El régimen experimental consistió en dos ciclos de pembrolizumab en neoadyuvancia, seguidos de cirugía, y posteriormente hasta quince ciclos en adyuvancia, incluyendo su administración concomitante con radioterapia postoperatoria.

La población del estudio fue estratificada según la expresión tumoral de PD-L1, evaluada mediante el Combined Positive Score (CPS), estableciéndose tres poblaciones analíticas jerárquicas: $CPS \geq 10$, $CPS \geq 1$ y la población total por intención de tratar (ITT). La selección de pacientes no estuvo restringida por biomarcador, si bien la expresión de PD-L1 fue un parámetro importante en el plan estadístico.

Población del estudio

La mediana de edad de la población fue de 60 años (rango aproximado: 22–87 años). La mayoría de los pacientes fueron varones ($\approx 79\%$), frente a un 21% de mujeres. En cuanto al estado funcional, aproximadamente el 57% de los pacientes presentaba un ECOG performance status 0, mientras que el 43% restante tenía ECOG 1 al inicio del estudio.

Desde el punto de vista de la extensión de la enfermedad, alrededor del 74% de los pacientes presentaba estadio IVA, y el 26% estadio III. Todos los tumores incluidos fueron de histología escamosa. La localización primaria más frecuente fue la cavidad oral ($\approx 61\%$), seguida de la laringe ($\approx 22\%$), la orofaringe ($\approx 10\%$) y la hipofaringe ($\approx 8\%$). No se incluyeron pacientes con metástasis a distancia. Es lógico que predominen los tumores de cavidad oral por la elección del tratamiento quirúrgico en estos casos ya que en otras localizaciones la alternativa de la quimiorradioterapia radical sustituye al tratamiento quirúrgico.

En relación con los factores de riesgo, una proporción elevada de los pacientes presentaba antecedentes de tabaquismo actual o previo ($\approx 78\text{--}80\%$), así como consumo de alcohol ($\approx 68\text{--}69\%$). La mayoría de los tumores fueron HPV/p16 negativos, únicamente un $3\text{--}4\%$ de pacientes HPV positivos.

Respecto a los biomarcadores, la expresión de PD-L1 fue alta en la población del estudio. Un $95\text{--}96\%$ de los pacientes presentó un Combined Positive Score (CPS) ≥ 1 , y aproximadamente 65% tenía un $CPS \geq 10$, con proporciones similares entre ambos brazos de tratamiento. La inclusión de pacientes no estuvo restringida por la expresión de PD-L1; no obstante, el CPS se utilizó como factor de estratificación y para los análisis de subgrupos preespecificados. No se emplearon otros biomarcadores moleculares como criterios de selección. En este estudio no pueden sacarse conclusiones de la población CPS PD-L1 negativa.

En conjunto, la población incluida en el KEYNOTE-689 representa de forma adecuada a pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado resecable en la práctica clínica habitual: predominantemente varones de alrededor de 60 años, con antecedentes frecuentes de tabaquismo y consumo de alcohol, enfermedad mayoritariamente en estadio IVA, baja prevalencia de tumores HPV positivos y una alta proporción de expresión de PD-L1.

La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad localmente avanzada de alto riesgo, candidatos a tratamiento multimodal intensivo. Aproximadamente el 88% de los pacientes en ambos grupos completaron la cirugía definitiva, lo que sugiere que la administración de pembrolizumab en neoadyuvancia no comprometió la resecabilidad ni retrasó el tratamiento quirúrgico.

Objetivos del estudio

El objetivo primario del ensayo fue la supervivencia libre de eventos (EFS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la progresión tumoral que impidiera la cirugía definitiva, la recurrencia local o a distancia tras la cirugía, o la muerte por cualquier causa. El análisis del objetivo primario se realizó de forma jerárquica, comenzando por la población con CPS ≥ 10 , seguida de CPS ≥ 1 y finalmente la población ITT, con control formal del error alfa.

Los objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global (OS), la tasa de respuesta patológica mayor (mPR, definida como $\leq 10\%$ de tumor viable residual en la pieza quirúrgica), la respuesta patológica completa (pCR) y la evaluación de seguridad.

Resultados de eficacia

Supervivencia libre de eventos

Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 38 meses, el ensayo alcanzó su objetivo primario. En la población con CPS ≥ 10 , pembrolizumab perioperatorio redujo de forma significativa el riesgo de eventos en comparación con el tratamiento estándar, con un hazard ratio (HR) de 0.66 (IC 95%: 0.49–0.88; $p = 0.004$). Las tasas de EFS a 36 meses fueron del 59.8% en el brazo experimental frente al 45.9% en el brazo control.

Este beneficio se mantuvo en la población con CPS ≥ 1 , con un HR de 0.70 (IC 95%: 0.55–0.89; $p = 0.003$) (Fig.1), y también en la población ITT, donde se observó un HR de 0.73 (IC 95%: 0.58–0.92; $p = 0.008$). Las curvas de Kaplan–Meier mostraron una separación temprana y sostenida, lo que sugiere un efecto precoz del tratamiento inmunoterápico en la prevención de recaídas.

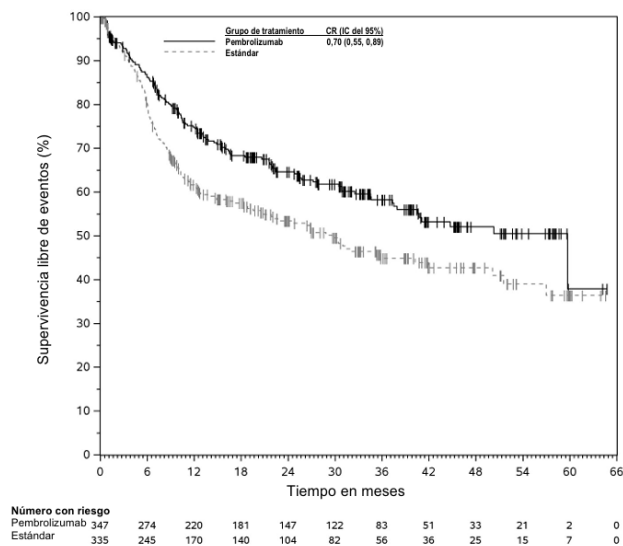


Fig.1 .SLE en la población CPS mayor o igual a 1. (Fuente: EPAR)

Supervivencia global

En el primer análisis interino de supervivencia global, los datos aún no alcanzan la madurez suficiente para establecer conclusiones definitivas. No obstante, se observó una tendencia favorable al uso de pembrolizumab, especialmente en la población CPS ≥ 10 .

En la población total, la tasa estimada de supervivencia global a 3 años fue del 68,4 % en el brazo tratado con pembrolizumab frente al 61,1 % en el brazo control. El hazard ratio (HR) fue de 0,76, con un intervalo de confianza (IC) del 95 % de 0,59 a 0,98, correspondiente a una reducción relativa del riesgo de muerte del 24 %. El valor nominal de p fue aproximadamente 0,03, si bien este resultado no se consideró confirmatorio, ya que la OS no había sido alcanzada dentro de la jerarquía estadística preespecificada. La mediana de OS no se alcanzó en ninguno de los dos grupos en el momento del análisis.

En los análisis por subgrupos, el beneficio en supervivencia global fue más evidente en los pacientes con mayor expresión de PD-L1. En el subgrupo con PD-L1 CPS ≥ 10 , la tasa estimada de OS a 3 años fue del 68,2 % en el brazo con pembrolizumab frente al 59,2 % en el grupo control. En este subgrupo, el HR fue de 0,72 (IC 95 %: 0,52–0,98), con un valor de p nominal de aproximadamente 0,04. Este análisis no estaba ajustado por multiplicidad y debe interpretarse como exploratorio. La mediana de OS no fue alcanzada en ninguno de los dos brazos. De manera concordante, en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , la OS estimada a 3 años fue del 69,0 % en el brazo experimental frente al 60,2 % en el brazo control. El hazard ratio fue de 0,72, con un IC del 95 % de 0,56 a 0,94, y un valor de p nominal aproximado de 0,02. (Fig 2) Al igual que en los otros análisis de OS, la mediana de supervivencia global no se había alcanzado en el momento del corte de datos.

En conjunto, aunque los datos de supervivencia global permanecen inmaduros, los análisis interinos muestran una tendencia consistente y clínicamente relevante hacia una mejora de la OS con pembrolizumab perioperatorio en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado resecable, especialmente en aquellos con expresión tumoral de PD-L1. El análisis final de OS se realizará de acuerdo con el plan estadístico del estudio una vez alcanzado el número preespecificado de eventos.

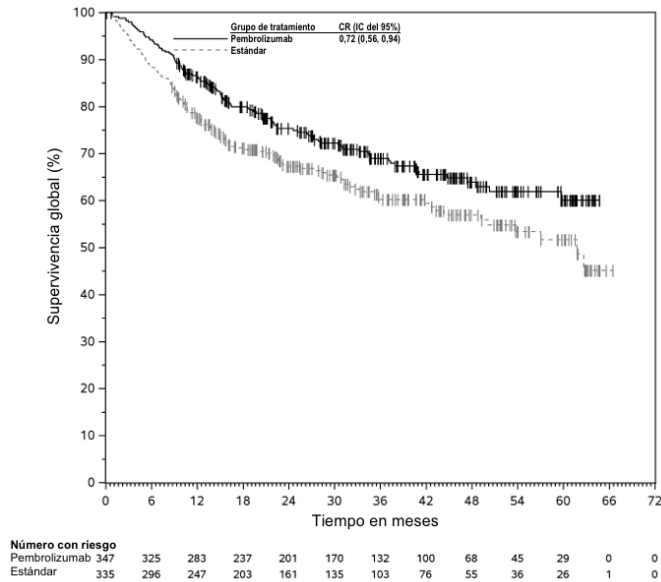


Fig. 2 . SG en pacientes con CPS mayor o igual a 1. Fuente: (EPAR)

Respuesta patológica mayor

La respuesta patológica mayor se define como presencia de $\leq 10\%$ de tumor viable residual en la pieza quirúrgica resecada, evaluada mediante revisión histopatológica central en los pacientes que han recibido tratamiento neoadyuvante. La cuantificación del tumor viable residual incluyó el lecho tumoral primario (y, según el protocolo, la evaluación ganglionar se consideró de forma complementaria).

El tratamiento con pembrolizumab se asoció a un aumento significativo de la respuesta patológica mayor. En la población CPS ≥ 10 , la tasa de mPR fue del 13.7% en el brazo experimental frente a 0% en el brazo control. Resultados similares, aunque de menor magnitud, se observaron en la población CPS ≥ 1 y en la población total. La respuesta patológica completa fue poco frecuente en ambos brazos, con una ventaja numérica para pembrolizumab, aunque sin datos suficientemente detallados para un análisis robusto.

Subgrupos y biomarcadores

El biomarcador PD-L1 emergió como un claro modulador del beneficio terapéutico. Aunque el beneficio de EFS fue consistente en todas las poblaciones analizadas, la magnitud del efecto fue mayor en pacientes con CPS ≥ 10 , tanto en términos de reducción del riesgo como de tasas absolutas de EFS y mPR. El beneficio en SLE es muy claro en la población CPS ≥ 1 . El artículo no presenta análisis detallados por estado HPV/p16 ni por sublocalización anatómica, lo que limita la identificación de subgrupos clínicos adicionales con beneficio diferencial.

Calidad de vida

El ensayo fase III KEYNOTE-689 incluyó análisis exploratorios de patient-reported outcomes (PROs) para evaluar salud relacionada con calidad de vida (HRQoL) y recuperación funcional tras la cirugía.

Los PROs se presentaron como análisis exploratorios en ESMO 2025 (abstract presentado como póster 1330MO) ¹². Los puntos cuantitativos reportados incluyen: Calidad de vida global (GHS/QoL): Los pacientes en el brazo con *pembrolizumab + estándar* mantuvieron puntuaciones de calidad de vida global comparables o ligeramente superiores a los del brazo estándar durante el seguimiento postoperatorio. La variación media desde la línea basal en GHS/QoL no mostró diferencias clínicamente significativas entre los brazos (*puntos promedio estabilizados cercanos al nivel basal a los 6–12 meses*), sugiriendo que la inmunoterapia no empeoró los síntomas percibidos por los pacientes.

Las escalas funcionales, cuestionarios validados como EORTC QLQ-C30 y subescalas específicas de cabeza y cuello (p. ej., H&N35) incluidas en PROs no mostraron deterioro clínicamente relevante en pacientes tratados con pembrolizumab comparados con estándar. Esto incluyó aspectos como deglución, fonación y actividades de la vida diaria, con diferencias medias de variación respecto al basal dentro de rangos considerados *no clínicamente significativos* por las escalas estándar (generalmente, cambios <10 puntos en QLQ-C30).

En las evaluaciones sintomáticas (síntomas boca-garganta, dolor, xerostomía, disfagia), las puntuaciones auto-reportadas no empeoraron significativamente en el brazo experimental a lo largo de las visitas de seguimiento post-quirúrgico y durante la fase adyuvante, con tendencias incluso a una recuperación funcional más rápida en algunos ítems de calidad de vida funcional tras el alta hospitalaria y radioterapia.

Aunque no se han publicado valores numéricos detallados (p. ej., puntuaciones concretas de EORTC QLQ-C30 o H&N35 paso a paso), la presentación de ESMO 2025 estableció que los cambios medios desde el inicio del estudio en GHS/QoL y subescalas funcionales no superaron el umbral clínico de 10 puntos entre los brazos, lo que se considera indicador de estabilidad de HRQoL.

En resumen, la adición de pembrolizumab perioperatorio no deterioró la calidad de vida global ni la funcionalidad, y no incrementó la carga sintomática percibida, a pesar del tratamiento intensivo combinado con radioterapia y/o quimioterapia adyuvante.

Por tanto, la inmunoterapia en este escenario aporta un beneficio oncológico sin detrimento significativo en PROs, lo que refuerza la aceptabilidad clínica de este abordaje en una población que ya enfrenta un considerable impacto funcional por la cirugía y radioterapia. El perfil de seguridad tolerable, con tasas comparables de eventos adversos graves entre los brazos, coincide con la estabilidad en la percepción de síntomas por los pacientes, un factor crítico en “*PRO-guided decisions*” en CECC.

Limitaciones y validez externa

El diseño abierto del ensayo puede introducir sesgos, aunque el uso de un endpoint objetivo como la EFS y un plan estadístico jerárquico mitigan parcialmente este riesgo. La ausencia de datos maduros de supervivencia global impide confirmar si la mejora en EFS se traduce en un beneficio definitivo de supervivencia global. Además, la falta de análisis detallados por HPV/p16 y otros subgrupos clínicos restringe la extrapolación a poblaciones específicas.

El comparador utilizado refleja el estándar de tratamiento vigente, lo que refuerza la relevancia clínica de los resultados. Sin embargo, la aplicabilidad en entornos con menor acceso a cirugía compleja, radioterapia avanzada o inmunoterapia podría ser limitada.

Conclusión

El ensayo fase III KEYNOTE-689 demuestra de manera concluyente que la incorporación de pembrolizumab en un esquema perioperatorio mejora significativamente la supervivencia libre de eventos en pacientes con CECC-LA resecable, con un beneficio particularmente marcado en aquellos con alta expresión de PD-L1. Aunque los datos de supervivencia global aún son inmaduros. Datos de PROs comunicados en el Congreso Europeo de Oncología Médica (ESMO) 2025 confirman que la terapia experimental no supone un detrimento de la calidad de vida de los pacientes incluidos en el estudio. Los resultados posicionan a la inmunoterapia perioperatoria como un nuevo estándar terapéutico emergente en este escenario clínico.

6. SEGURIDAD

La evaluación de la seguridad en el ensayo KEYNOTE-689 incluyó a prácticamente todos los pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado, constituyendo una población de seguridad comparable entre ambos brazos. En total, más del 99% de los pacientes aleatorizados fueron incluidos en el análisis de seguridad, lo que refuerza la robustez y representatividad de los datos reportados.

Exposición al tratamiento y número de ciclos administrados

En el brazo experimental, los pacientes recibieron pembrolizumab en un esquema perioperatorio que contemplaba dos ciclos en neoadyuvancia y hasta quince ciclos adicionales en el periodo adyuvante, incluyendo su administración concomitante con radioterapia postoperatoria. Un 94% de los pacientes del brazo experimental completaron los 2 ciclos de pembrolizumab neoadyuvante. La mediana de ciclos de pembrolizumab administrados fue inferior al máximo teórico, reflejando tanto la finalización anticipada del tratamiento por finalización protocolaria como interrupciones relacionadas con toxicidad o progresión. En el brazo control, la exposición al tratamiento estuvo limitada al tratamiento estándar, consistente en cirugía seguida de radioterapia adyuvante con o sin cisplatino, de acuerdo con los factores de riesgo patológico.

Un aspecto clínicamente relevante es que la administración de pembrolizumab en neoadyuvancia no comprometió la viabilidad quirúrgica: aproximadamente el 88% de los pacientes en ambos brazos llegaron a cirugía definitiva, lo que indica que la exposición inicial a inmunoterapia no generó retrasos clínicamente significativos ni aumentó las tasas de inoperabilidad.

También resulta relevante que la fase postoperatoria el 32% de los pacientes del brazo experimental presentaron características anatomopatológicas de alto riesgo frente al 44% del brazo control lo que hace pensar que la neoadyuvancia disminuye el riesgo de recaída postoperatoria y teóricamente podría plantearse una desintensificación en el tratamiento postoperatorio. De hecho un 13% de los pacientes del brazo control no recibieron radioterapia ni quimioradioterapia.

Incidencia global de eventos adversos y eventos adversos graves

La incidencia global de eventos adversos fue elevada en ambos brazos, como es esperable en un contexto de tratamiento multimodal intensivo que incluye cirugía, radioterapia y, en muchos casos, quimioterapia con cisplatino. Los eventos adversos de cualquier grado ocurrieron en la gran mayoría de los pacientes tanto en el brazo experimental como en el brazo control.

En cuanto a los eventos adversos de grado 3 o superior, éstos se observaron en el 44.6% de los pacientes tratados con pembrolizumab frente al 42.9% en el brazo control. Esta diferencia numérica fue modesta y no se reportó como estadísticamente significativa, lo que sugiere que la adición de pembrolizumab al tratamiento estándar no se asoció a un incremento sustancial de toxicidad grave global.

Cuando se analizan específicamente los eventos adversos relacionados con el tratamiento, la proporción de eventos de grado ≥ 3 fue mayor en el brazo experimental, fundamentalmente a expensas de toxicidades inmunomediadas. En este contexto, los eventos adversos inmunorrelacionados de grado ≥ 3 se presentaron en aproximadamente 10.0% de los pacientes tratados con pembrolizumab, en comparación con 0.6% en el brazo control, diferencia esperable dado el mecanismo de acción del fármaco. No obstante, el perfil de estos eventos fue consistente con el previamente descrito para pembrolizumab en otros escenarios clínicos y no se identificaron nuevas señales de seguridad específicas del contexto perioperatorio.

En ambos grupos, el evento adverso relacionado con el tratamiento más frecuente de grado 3 o superior fue la estomatitis (11,6 % en el grupo de pembrolizumab y 13,3 % en el grupo control).

Mortalidad relacionada con el tratamiento

Las muertes tóxicas (definidas como muertes relacionadas con el tratamiento del estudio) fueron infrecuentes en ambos brazos. En el brazo con pembrolizumab, la tasa de muertes relacionadas con el tratamiento fue del 1.1%, frente al 0.3% en el brazo control (una muerte por insuficiencia renal, neumonía relacionada con la enfermedad por coronavirus de 2019, neumonitis y causa desconocida) y un participante en el grupo de control (lesión renal aguda). Aunque esta diferencia numérica favorece al brazo control, el número absoluto de eventos fue bajo y no se reportó un análisis estadístico formal que demostrara una diferencia significativa entre ambos grupos. Este hallazgo es relevante desde el punto de vista clínico y subraya la necesidad de una adecuada selección de pacientes y monitorización estrecha cuando se utiliza inmunoterapia en un contexto potencialmente curativo.

Reducciones de dosis, interrupciones y discontinuación del tratamiento

En relación con la modificación del tratamiento por toxicidad, el ensayo documentó interrupciones temporales y discontinuaciones definitivas del pembrolizumab asociadas a eventos adversos, principalmente inmunomediados. La discontinuación definitiva del pembrolizumab por toxicidad ocurrió en una proporción limitada de pacientes y fue consistente con la experiencia previa en enfermedad recurrente o metastásica.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento llevaron a la interrupción del tratamiento en el 17,7 % de los participantes en el grupo de pembrolizumab y en el 12,4 %

de los del grupo de control. El evento más común que llevó a la interrupción de la radioterapia fue la estomatitis en el grupo de pembrolizumab (0,7 %) y un aumento del nivel de alanina aminotransferasa en el grupo de control (0,4 %); el evento más común que llevó a la interrupción del cisplatino fue la disminución del recuento de neutrófilos en ambos grupos (5,6 % y 7,2 %, respectivamente); y el evento más común que llevó a la interrupción del pembrolizumab fue la neumonitis (1,9 %).

Es importante destacar que, a diferencia de la quimioterapia citotóxica, pembrolizumab no requiere reducciones de dosis, sino interrupción temporal o suspensión definitiva en caso de toxicidad clínicamente relevante. En este sentido, la tasa de discontinuación relacionada con toxicidad fue superior en el brazo experimental que en el brazo control, aunque sin un impacto aparente en la posibilidad de completar la cirugía o el tratamiento local curativo.

La discontinuación del tratamiento del estudio en el ensayo KEYNOTE-689 mostró diferencias relevantes entre brazos y entre fases del abordaje perioperatorio. En el brazo de pembrolizumab más tratamiento estándar (SOC), 360 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento asignado. De ellos, 194 pacientes (53,9 %) discontinuaron el tratamiento del estudio en algún momento, en comparación con 55 de 316 pacientes (17,4 %) en el brazo control, lo que indica una mayor tasa global de discontinuación asociada a la estrategia que incorpora inmunoterapia.

Discontinuación durante la fase neoadyuvante

Durante la fase neoadyuvante, la discontinuación fue relativamente infrecuente en el brazo experimental. En total, 30 de 360 pacientes (8,3 %) suspendieron el tratamiento del estudio en esta fase. La progresión de la enfermedad fue la causa predominante, observada en 15 pacientes (4,2 %), seguida de la retirada del consentimiento en 7 pacientes (1,9 %). Los eventos adversos motivaron la discontinuación en 4 pacientes (1,1 %), mientras que otras causas, como decisión médica, inicio de tratamiento oncológico no protocolizado o pérdida de seguimiento, se registraron de forma aislada. Estos datos indican que la interrupción precoz del tratamiento perioperatorio raramente estuvo relacionada con toxicidad durante la exposición inicial a pembrolizumab.

Discontinuación durante la fase quirúrgica

La fase quirúrgica concentró una proporción mayor de discontinuaciones en el brazo con pembrolizumab. En esta etapa, 55 pacientes (15,3 %) discontinuaron el tratamiento del estudio. La progresión de la enfermedad continuó siendo la principal causa (28 pacientes; 7,8 %), seguida de eventos adversos (9 pacientes; 2,5 %) y retirada del consentimiento (8 pacientes; 2,2 %). La decisión médica motivó la discontinuación en 6 pacientes (1,7 %). Este patrón refleja el impacto combinado de factores oncológicos y clínicos en el periodo perioperatorio inmediato, donde la reevaluación de la resecabilidad y del estado general del paciente puede condicionar la continuidad del tratamiento del estudio.

Discontinuación durante la fase adyuvante

La mayor carga de discontinuación se observó durante la fase adyuvante. En el brazo experimental, 109 de 360 pacientes (30,3 %) suspendieron definitivamente el tratamiento en esta fase. A diferencia de las fases previas, los eventos adversos constituyeron la causa principal de discontinuación, afectando a 52 pacientes (14,4 %). La progresión de la

enfermedad fue responsable de la discontinuación en 36 pacientes (10,0 %), mientras que la retirada del consentimiento (3,3 %) y la decisión médica (1,4 %) representaron causas secundarias. Este hallazgo sugiere un efecto acumulativo de la toxicidad del tratamiento, potencialmente exacerbado por el solapamiento con radioterapia y/o quimioterapia adyuvantes.

En el brazo control, la discontinuación fue sustancialmente menor y mostró un patrón diferente. Durante la fase quirúrgica, 41 de 316 pacientes (13,0 %) discontinuaron el tratamiento, con una distribución más equilibrada entre eventos adversos, retirada del consentimiento, decisión médica y progresión de la enfermedad. En la fase adyuvante, solo 14 pacientes (4,4 %) discontinuaron, siendo los eventos adversos la causa más frecuente (1,6 %). En conjunto, estos resultados ponen de manifiesto que la incorporación de pembrolizumab se asocia a un incremento de la discontinuación del tratamiento, especialmente en la fase adyuvante, fundamentalmente debido a toxicidad.

En conjunto, el análisis de la discontinuación del tratamiento en KEYNOTE-689 muestra que la fase adyuvante constituye el principal punto crítico de pérdida de pacientes, con un predominio claro de eventos adversos como causa de suspensión en el brazo con pembrolizumab. En contraste, la discontinuación en fases tempranas estuvo mayoritariamente impulsada por progresión tumoral. Estos hallazgos son relevantes para la práctica clínica, ya que subrayan la necesidad de una selección cuidadosa de pacientes, un seguimiento estrecho de la toxicidad inmunomediada y estrategias de manejo proactivo para maximizar la adherencia al tratamiento perioperatorio.

Interpretación clínica de la seguridad

En conjunto, los datos de seguridad del ensayo KEYNOTE-689 indican que la adición de pembrolizumab perioperatorio al tratamiento estándar se asocia a un incremento predecible de toxicidad inmunomediada, pero sin un aumento clínicamente relevante de la toxicidad grave global, ni un impacto negativo significativo sobre la viabilidad quirúrgica. La incidencia ligeramente superior de muertes relacionadas con el tratamiento en el brazo experimental, aunque baja en términos absolutos, debe ser considerada cuidadosamente en la práctica clínica, especialmente en un escenario potencialmente curativo.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Pembrolizumab recibió la aprobación de la FDA en Junio de 2025, y posteriormente, de la EMA en noviembre de 2025, tras el dictamen positivo de la CHMP en septiembre de 2025 para tratamiento con pembrolizumab en su indicación como monoterapia para el tratamiento del CECC-LA resecable como tratamiento neoadyuvante, continuado como tratamiento adyuvante en combinación con radioterapia con o sin cisplatino concomitante, y posteriormente como monoterapia en adultos cuyos tumores expresan PD-L1 con un score positivo combinado (CPS) ≥ 1 .

Este régimen de tratamiento sería la primera opción de tratamiento perioperatorio con inmunoterapia anti PD-1 para ciertos pacientes con CECC-LA resecable en la UE. Se

clasifica como nivel A de magnitud de beneficio ESMO-MCBS V2.0, la máxima categoría de beneficio clínico.

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El tratamiento estándar del CECC-LA resecable ha permanecido prácticamente inalterado durante décadas, basado en cirugía seguida de radioterapia adyuvante con o sin quimioterapia con cisplatino según factores de riesgo patológico. A pesar de este enfoque multimodal intensivo, una proporción sustancial de pacientes presenta recaídas locorregionales o a distancia, lo que se traduce en un pronóstico a largo plazo insatisfactorio. Este riesgo elevado de recurrencia, junto con la ausencia de estrategias sistémicas eficaces en fases tempranas de la enfermedad, ha motivado el desarrollo de esquemas perioperatorios con inmunoterapia, con el objetivo de mejorar el control de la enfermedad micrometastásica y potenciar la respuesta antitumoral a largo plazo.

En este contexto, el ensayo fase III KEYNOTE-689 representa el primer estudio positivo de inmunoterapia perioperatoria en CECC-LA resecable, marcando un cambio conceptual relevante en el manejo de esta enfermedad.

El principal beneficio aportado por el esquema perioperatorio con pembrolizumab es la mejora significativa y consistente de la supervivencia libre de eventos (EFS) en comparación con el tratamiento estándar. Este beneficio se observa de forma robusta en la población diana definida por el estudio, con una reducción relativa del riesgo de eventos del 27–34% según el subgrupo analizado. La separación temprana y sostenida de las curvas de EFS sugiere que la inmunoterapia ejerce un impacto precoz en la erradicación de enfermedad residual y micrometastásica.

Además, el incremento en la tasa de respuesta patológica mayor (mPR) aporta evidencia biológica directa de actividad antitumoral en el contexto neoadyuvante, reforzando la plausibilidad del beneficio clínico observado. Aunque la supervivencia global (OS) aún no es madura, la tendencia favorable en los análisis interinos sugieren que la mejora en EFS podría eventualmente traducirse en un beneficio en OS, si bien esto deberá confirmarse con mayor seguimiento, es especialmente esperanzador el resultado de eficacia y la p obtenida en el grupo de pacientes con expresión de PD-L1 CPS igual o mayor de 10 aunque se requiere un mayor seguimiento del estudio para sacar conclusiones más definitivas.

Desde el punto de vista práctico, el hecho de que la administración de pembrolizumab en neoadyuvancia no comprometa la resecabilidad ni incremente de forma relevante las complicaciones quirúrgicas constituye un argumento clave para su integración en un escenario potencialmente curativo.

El estudio fase III NIVOPOSTOP (GORTEC 2018-01) evalúa una estrategia exclusivamente adyuvante, en la que nivolumab se administra después de la cirugía y tras completar la radioquimioterapia adyuvante, en pacientes con factores de alto riesgo patológico. En este caso, la hipótesis es que la inmunoterapia puede consolidar el control obtenido con el tratamiento local intensivo y reducir el riesgo de recaída tardía.

KEYNOTE-689 evalúa una estrategia perioperatoria completa, incorporando pembrolizumab antes de la cirugía (neoadyuvancia) y manteniéndolo durante y después

del tratamiento adyuvante estándar. El objetivo es intervenir de forma precoz sobre la enfermedad macroscópica y micrometastásica, aprovechando la presencia del tumor primario para potenciar la activación inmunitaria y generar memoria inmunológica duradera.

Ambos estudios responden a preguntas clínicas distintas y evalúan momentos terapéuticos no superponibles. Estas diferencias hacen que ambos esquemas no sean estrictamente intercambiables, sino potencialmente aplicables a poblaciones solapadas pero no idénticas.

KEYNOTE-689 incluye una población amplia de pacientes con CECC-LA resecable (estadios III-IVA), independientemente del riesgo final que viene dado por el análisis anatomopatológico, aunque estratificada por expresión de PD-L1. Se trata, por tanto, de una estrategia preoperatoria y no condicionada por el resultado histopatológico definitivo, lo que permite una intervención temprana pero implica tratar a algunos pacientes que podrían tener un riesgo relativamente menor tras la cirugía.

En contraste, NIVOPOSTOP selecciona una población de mayor riesgo, definida por la presencia de factores patológicos mayores (márgenes positivos, extensión extracapsular, entre otros), tras haber completado cirugía y radioquimioterapia adyuvante. Esto confiere al estudio una población con mayor riesgo basal de recaída, pero también limita la aplicabilidad del esquema a pacientes que ya han tolerado un tratamiento intensivo previo.

Desde el punto de vista clínico, KEYNOTE-689 apunta a una estrategia más universal, mientras que NIVOPOSTOP se posiciona como una estrategia de intensificación selectiva en pacientes de muy alto riesgo.

El endpoint primario de KEYNOTE-689 fue la supervivencia libre de eventos (EFS), un criterio especialmente relevante en estudios neoadyuvantes, ya que incluye eventos precoces como progresión que impide la cirugía, recurrencia o muerte. El beneficio observado fue consistente y clínicamente relevante, con reducciones del riesgo del 27-34% según el subgrupo de PD-L1, y con separación temprana de las curvas.

NIVOPOSTOP, por su parte, evaluó como objetivo primario la supervivencia libre de enfermedad (DFS) en el contexto adyuvante tardío. Los resultados positivos sugieren que la adición de nivolumab tras radioquimioterapia reduce el riesgo de recaída en pacientes de alto riesgo, confirmando que existe una ventana terapéutica válida para la inmunoterapia incluso después de un tratamiento local agresivo.

No obstante, la magnitud absoluta del beneficio, el momento de aparición del efecto y su relación con la erradicación de enfermedad micrometastásica temprana parecen más favorables en KEYNOTE-689, lo que refuerza el concepto de que intervenir antes de la cirugía puede ser biológicamente más eficaz.

Una diferencia clave entre ambos estudios es el papel de los biomarcadores. KEYNOTE-689 incorpora de forma explícita la expresión de PD-L1 (CPS) como factor de estratificación y análisis jerárquico. El mayor beneficio observado en pacientes con CPS ≥ 10 sugiere un valor predictivo parcial, útil para enriquecer el beneficio, aunque no excluyente. En NIVOPOSTOP, el beneficio del tratamiento con nivolumab no parece

depender de forma clara de PD-L1, lo que puede interpretarse como una ventaja en términos de simplicidad clínica, pero también limita la posibilidad de una selección más refinada de pacientes. En conjunto, KEYNOTE-689 aporta una base más sólida para el desarrollo futuro de estrategias guiadas por biomarcadores, mientras que NIVOPOSTOP se apoya principalmente en criterios clínico-patológicos de alto riesgo.

Desde el punto de vista de seguridad, ambos estudios muestran perfiles consistentes con el uso de inhibidores de PD-1. Sin embargo, existen diferencias relevantes. En KEYNOTE-689, la inmunoterapia se administra durante un periodo prolongado y en combinación con cirugía y radioterapia, lo que introduce el reto de manejar toxicidades inmunomediadas en un contexto potencialmente curativo temprano. En NIVOPOSTOP, nivolumab se introduce tras completar la radioquimioterapia, en pacientes ya seleccionados por tolerancia al tratamiento previo, lo que puede reducir el impacto sobre la viabilidad quirúrgica, pero se asocia a un riesgo acumulativo de toxicidad en pacientes ya intensamente tratados. Desde una perspectiva práctica, KEYNOTE-689 demuestra que la inmunoterapia no compromete la cirugía, mientras que NIVOPOSTOP demuestra que es factible y eficaz como consolidación tardía.

KEYNOTE-689 representa una estrategia de intervención temprana, aplicable a una población amplia y con potencial de modificar la historia natural de la enfermedad desde el inicio. NIVOPOSTOP se posiciona como una estrategia de rescate o intensificación en pacientes con muy alto riesgo tras completar todo el tratamiento local estándar. En escenarios futuros, no puede descartarse que la elección entre ambas estrategias dependa de factores como expresión de PD-L1, tolerancia prevista al tratamiento multimodal, preferencias del paciente y del equipo multidisciplinar...

A la luz de los datos disponibles, KEYNOTE-689 se perfila como el nuevo estándar perioperatorio de referencia para pacientes con CECC-LA resecable, especialmente en aquellos con expresión de PD-L1 y alto riesgo de recaída. Su principal fortaleza es la demostración fase III de beneficio en EFS con una estrategia integrada neoadyuvante-adyuvante. NIVOPOSTOP, por su parte, ofrece una alternativa válida en el contexto adyuvante tardío, especialmente para pacientes que no hayan recibido inmunoterapia previamente y presenten factores patológicos de muy alto riesgo.

En conclusión, KEYNOTE-689 y NIVOPOSTOP confirman de manera independiente que la inmunoterapia con inhibidores de PD-1 mejora los resultados en el CECC-LA resecable. KEYNOTE-689 destaca por su enfoque precoz, su integración completa en el esquema perioperatorio y su potencial de selección por biomarcadores, mientras que NIVOPOSTOP valida el beneficio de la inmunoterapia como consolidación adyuvante en pacientes de alto riesgo. En conjunto, ambos estudios redefinen el papel de la inmunoterapia en la enfermedad localizada y abren la puerta a estrategias más personalizadas y secuenciales en el futuro.

Entre los competidores futuros se incluyen esquemas perioperatorios con otros inhibidores de PD-1/PD-L1, solos o en combinación con quimioterapia o radioterapia, estrategias de desescalada terapéutica guiadas por respuesta patológica, particularmente en subgrupos biológicamente favorables, combinaciones inmunoterápicas (por ejemplo, PD-1 + CTLA-4), aunque con un perfil de toxicidad potencialmente menos favorable en un contexto curativo. Sin embargo, ninguno de estos enfoques ha demostrado hasta la fecha un beneficio comparable en EFS con un perfil de seguridad aceptable en un ensayo fase III aleatorizado

El análisis por expresión de PD-L1 (CPS) sugiere que este biomarcador tiene un valor predictivo parcial, dado que el mayor beneficio se observa en pacientes con CPS ≥ 10 . No obstante, el hecho de que el beneficio se mantenga también en CPS ≥ 1 y en la población ITT limita el papel de PD-L1 como herramienta de exclusión, y lo posiciona más bien como un biomarcador de enriquecimiento del beneficio.

A diferencia de la enfermedad metastásica, donde la selección por PD-L1 es crítica, en el escenario perioperatorio el balance riesgo-beneficio puede justificar una indicación más amplia, especialmente en pacientes con alto riesgo de recaída. La ausencia de análisis detallados por HPV/p16 y otros biomarcadores emergentes (firma inmunológica, carga mutacional) deja abierta la puerta a estrategias futuras de selección más refinada.

La falta de alternativas sistémicas eficaces en el escenario perioperatorio invitaba de forma razonable y ética una comparación directa frente al estándar de cuidado. Asimismo, la ausencia de una rama comparativa con otros esquemas experimentales refleja la realidad del campo: en el momento del diseño del estudio, no existía un competidor consolidado que pudiera considerarse un control activo válido. La comparación frente al estándar histórico maximiza la validez clínica de los resultados y facilita su interpretación regulatoria.

Propuesta de indicación

A la luz de los datos disponibles, el esquema perioperatorio con pembrolizumab aporta un beneficio clínicamente relevante en pacientes con CECC-LA resecable, especialmente en aquellos con expresión de PD-L1 CPS ≥ 10 , pero también de forma consistente en poblaciones más amplias, con evidencia demostrable en población PD-L1 CPS ≥ 1 .

Por tanto, la propuesta de indicación financiada razonable sería:

Tratamiento perioperatorio con pembrolizumab en combinación con cirugía y tratamiento adyuvante estándar en pacientes adultos con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado resecable, con especial consideración en tumores con expresión de PD-L1 CPS ≥ 1 .

Esta indicación debería integrarse en el marco de un manejo multidisciplinar, teniendo en cuenta el perfil de riesgo individual del paciente, las comorbilidades y la disponibilidad de seguimiento estrecho para la gestión de toxicidades inmunomediadas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. Madrid: SEOM; 2025 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://www.seom.org/publicaciones/el-cancer-en-espanya.com>

2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: head and neck cancers. Version 3.2025. (<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1437>).

3. Machiels J-P, René Leemans C, Golusinski W, et al. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020; 31: 1462-75.
4. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1945-52. doi:10.1056/NEJMoa032641.
5. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs JR, Campbell BH, Saxman SB, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004 May 6;350(19):1937-44. doi:10.1056/NEJMoa032646
6. Wise-Draper TM, Gulati S, Palackdharry S, Hinrichs BH, Worden FP, Old M, et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in resectable local-regionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2022;28(7):1345-54. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3351.
7. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in locally advanced, HPV-unrelated head and neck squamous cell carcinoma: A multicenter phase 2 trial. *Clin Cancer Res*. 2020;26(19):5140-50. doi:10.1158/1078-0432.CCR-21-3351.
8. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma (KEYNOTE-689), a phase 3 randomized open-label trial. *N Engl J Med*. 2025;393(11).
9. Iyer NG, et al. IHN01: phase III randomized, double-blind, placebo-controlled study of adjuvant cisplatin-based chemoradiotherapy with or without nimotuzumab in resected stage III/IV head and neck squamous cell carcinoma. Presented at: ESMO Congress 2025; 2025 Oct 17-21; Berlin, Germany. Abstract 1318O.
10. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, et al. Radiotherapy plus cetuximab or cisplatin in human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (NRG Oncology RTOG 1016): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10166):40–50. doi:10.1016/S0140-6736(18)32779-X.
11. Ferris RL, Cohen EEW, Licitra L, et al. Atezolizumab in high-risk locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results of the randomized phase III IMvoke010 clinical trial. *JAMA*. 2025;333(18):1599–1607. doi:10.1001/jama.2025.1483
12. Tao Y, Adkins D, Haddad RI, Le Tourneau C, Lee NY, Westra W, et al. Participant-reported outcomes (PRO) in KEYNOTE-689: Phase III study of neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab with standard of care in resectable locally advanced head and neck squamous-cell carcinoma (LA-HNSCC). ESMO 2025 Annual Meeting, Berlin, Germany; 2025 Oct 17-21. Poster Abstract 2330MO.

11. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Participación como ponente en sesiones científicas y/o viajes/estancias en cursos y congresos: Janssen, Astellas, Roche, Novartis, MSD, BMS, Merck.