

Quelles sont les perspectives pour répondre aux besoins thérapeutiques non satisfaits en matière de carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique (SCCHN R/M) ?

Clause de non-responsabilité

- *Les produits médicaux non approuvés ou les utilisations non approuvées de produits médicaux approuvés peuvent être discutés par la faculté ; ces situations peuvent refléter le statut d'approbation en vigueur dans une ou plusieurs juridictions*
- *USF Health et touchIME ont demandé à la faculté responsable de la présentation de veiller à communiquer toute référence faite à une utilisation sans étiquette ou non approuvée*
- *USF Health et touchIME ne cautionnent explicitement ou implicitement aucun produit non approuvé ou utilisation non approuvée en mentionnant ces produits ou utilisations dans les activités USF Health et touchIME*
- *USF Health et touchIME déclinent toute responsabilité pour toute erreur ou omission*

Besoins thérapeutiques non satisfaits chez les patients atteints de SCCHN récurrent/métastatique

Dre Aline Chaves

Oncologue médicale et
directrice du Groupe d'oncologie DOM,
Divinópolis, Brésil



**Quelle est la norme de soin actuelle
pour les patients atteints
de SCCHN R/M ?**

NS actuelle pour les patients atteints de SCCHN R/M

Lignes directrices du NCCN¹

Schémas thérapeutiques préférés*

Schémas thérapeutiques de première ligne

- Pembrolizumab/platine (cisplatine ou carboplatine)/5-FU
- Pembrolizumab (pour les tumeurs exprimant PD-L1 avec un CPS ≥ 1)

Schémas thérapeutiques de lignes suivantes

- Nivolumab ou pembrolizumab (en cas de progression de la maladie pendant ou après un traitement à base de platine et non utilisé auparavant)

Autres schémas thérapeutiques*

- Cétuximab/platine (cisplatine ou carboplatine)/5-FU

Le choix du traitement systémique doit être individualisé en fonction des caractéristiques du patient (par ex, IC, objectifs du traitement)

EHNS-ESMO—lignes directrices ESTRO et adaptation pan-asiatique^{2,3}

Schémas thérapeutiques standard*

Pas de ChT à base de platine au cours des 6 derniers mois

- PD-L1 positif
- PD-L1 inconnu
- PD-L1 négatif

- Pembrolizumab en monothérapie
- Pembrolizumab plus platinum/5-FU
- Pembrolizumab plus platine/5-FU
- Platine/5-FU/cétuximab

Prétraité par ChT à base de platine dans les 6 derniers mois

- Naïf d'IO
- IO préalable

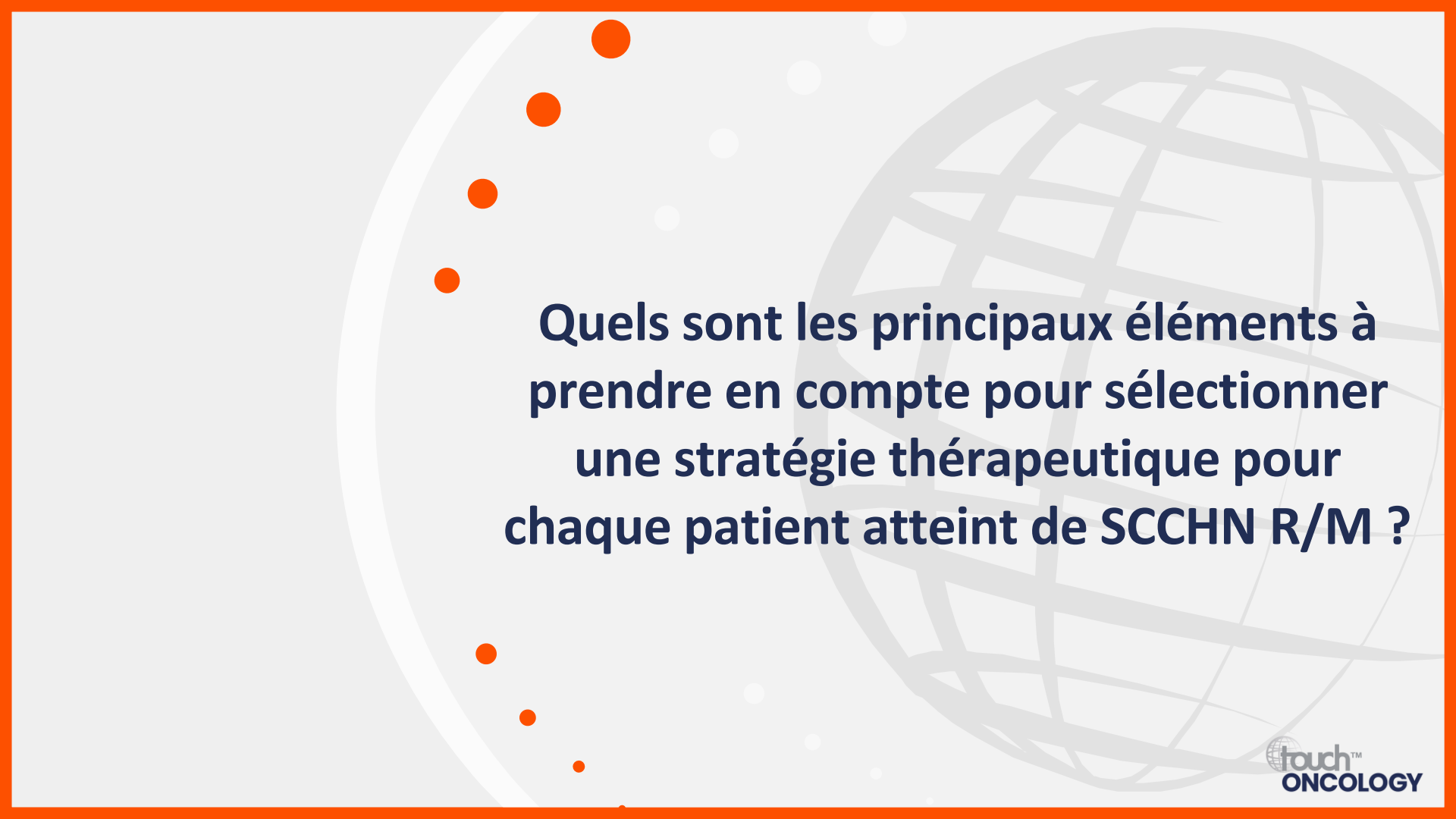
- Nivolumab ou pembrolizumab
- Taxane, méthotrexate ou cétuximab et/ou MSS

*Les lignes directrices incluent des options de traitement alternatif.

5-FU, 5-fluorouracile ; ChT, chimiothérapie ; CPS, score positif combiné ; EHNS, Société européenne de la tête et du cou ; ESMO, Société européenne d'oncologie médicale ; ESTRO, Société européenne de radiothérapie et d'oncologie ; IO, immunothérapie ; IP, indice de performance ; MSS, meilleurs soins de soutien ; NCCN, National Comprehensive Cancer Network ; NS, norme de soin ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique.

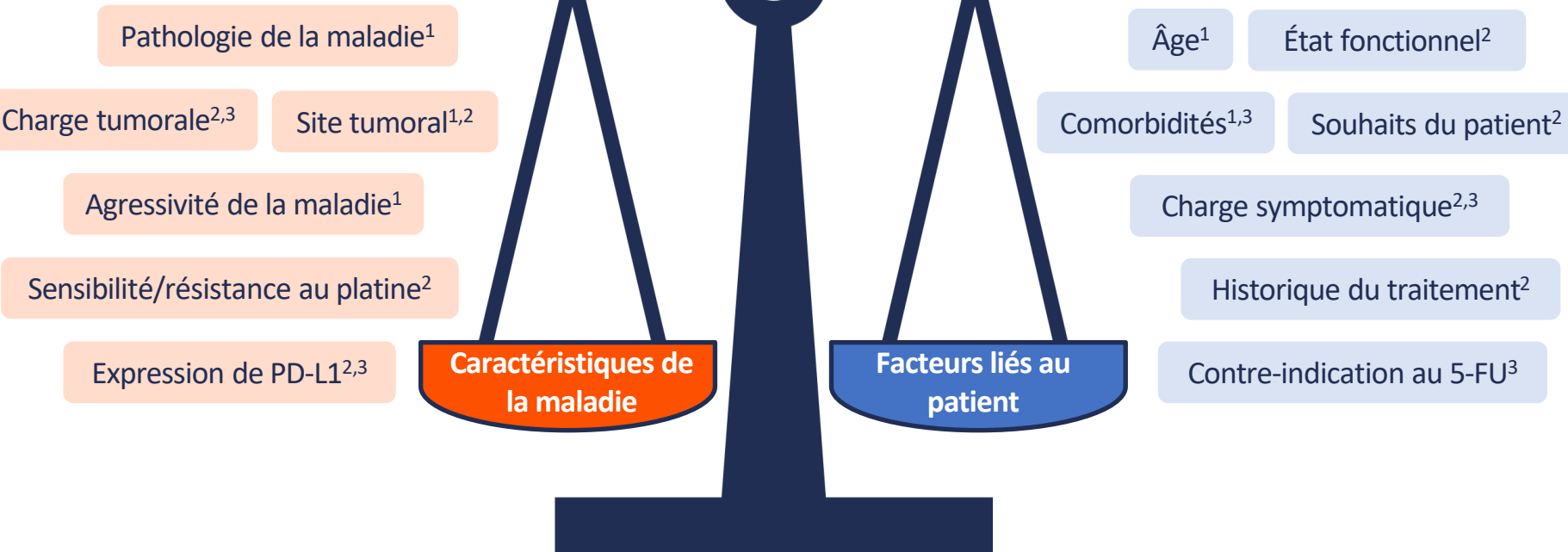
1. NCCN. Head and neck cancers. V2.2024. Disponible sur : www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf (consulté en janvier 2024) ;

2. Machiels J-P, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:1462–75 ; 3. Keam B, et al. *ESMO Open.* 2021;6:100309.



Quels sont les principaux éléments à prendre en compte pour sélectionner une stratégie thérapeutique pour chaque patient atteint de SCCHN R/M ?

Facteurs à prendre en compte lors de la prise de décisions thérapeutiques



5-FU, 5-fluorouracile ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée.

1. Kaidar-Person O, et al. *Drug Resist Updat*. 2018;40:13–6 ; 2. Johnson DE, et al. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6:92 ; 3. Guigay J, et al. *Lancet Oncol*. 2021;22:463–75.

**Quels sont certains des défis à relever
lors du traitement de patients avec le
schéma thérapeutique EXTREME ?**

Événements indésirables associés au schéma thérapeutique EXTREME*



Le composant fluorouracile du schéma thérapeutique EXTREME est associé à la mucosite et à la diarrhée^{1,2}

Événements indésirables de grade 3 ou 4 avec le schéma thérapeutique EXTREME (>5 %)³

Neutropénie

Thrombocytopénie

Anémie

Réactions cutanées

Leucopénie

Hypokaliémie

Événements cardiaques



Données du monde réel⁴

65 %

des patients recevant le schéma thérapeutique EXTREME ont déclaré qu'ils étaient « plutôt », « assez » ou « très » gênés par les effets secondaires du traitement

*Cétuximab + platine + 5-FU.
5-FU, 5-fluorouracile.

1. Lo EKK, et al. *Curr Opin Toxicol.* 2023;36:100423 ; 2. Brown TJ, Gupta A. *JCO Oncol Pract.* 2020;16:103–9 ; 3. Vermorken JB, et al. *N Engl Med.* 2008;359:1116–27 ;

4. Singh P, et al. *BMC Cancer.* 2021;21:854.

**Quel rôle les immunothérapies
actuellement approuvées jouent-elles
dans l'amélioration des résultats chez
les patients atteints de SCCHN R/M ?**

Résultats à long terme avec les ICI pour le SCCHN R/M

Étude



KEYNOTE-048¹

CheckMate 141²

Agents de l'étude



Pembrolizumab contre schéma thérapeutique EXTREME*

Pembrolizumab + ChT contre schéma thérapeutique EXTREME*

Nivolumab contre le choix du chercheur

Résultats d'efficacité clés



PD-L1 CPS ≥20

- SG m : **14,9** mos contre **10,8** mos
- TRO : **23,3 %** contre **36,1 %**

PD-L1 CPS ≥1

- SG m : **12,3** mos contre **10,4** mos
- TRO : **19,1 %** contre **34,9 %**

Population totale

- SG m : **11,5** mos contre **10,7** mos
- TRO : **16,9 %** contre **36,0 %**

PD-L1 CPS ≥20

- SG m : **14,7** mos contre **11,1** mos
- TRO : **43,7 %** contre **38,2 %**

PD-L1 CPS ≥1

- SG m : **13,6** mos contre **10,6** mos
- TRO : **37,2 %** contre **35,7 %**

Population totale

- SG m : **13,0** mos contre **10,7** mos
- TRO : **36,3 %** contre **36,3 %**

- SG sur 24 mois : **20,4 %** contre **3,8 %**
- SSP sur 24 mois : **14,8 %** contre **0 %**
- TRO : **20,0 %** contre **11,5 %**
- DoR m : NR avec nivolumab

Résumé



Avec un suivi de 4 ans, le **pembrolizumab en monothérapie 1L** et le **pembrolizumab + ChT** ont continué à démontrer un bénéfice en termes de survie par rapport à la ChT au cétuximab dans le SCCHN R/M

Avec un suivi sur 2 ans, le bénéfice en termes de SG avec **nivolumab** a été maintenu par rapport au choix du chercheur

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

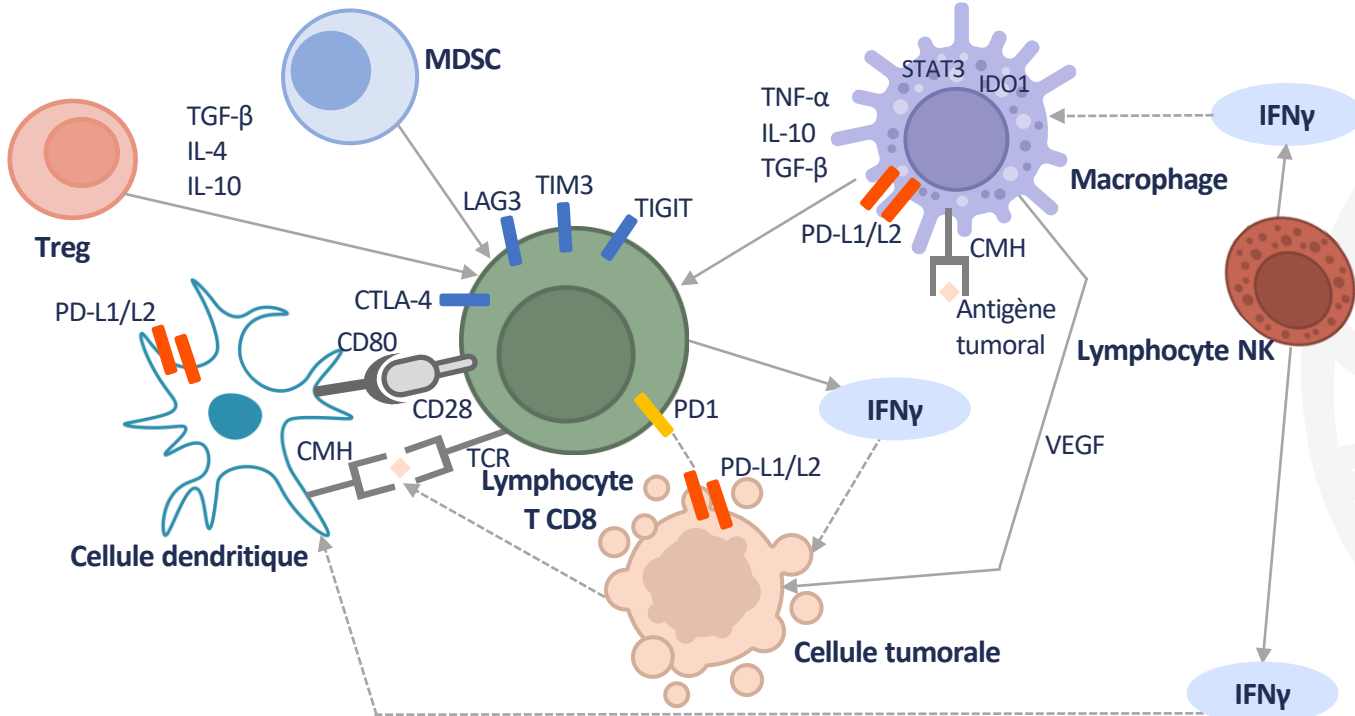
*Cétuximab + platine + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracile ; 1L, première ligne ; ChT, chimiothérapie ; CPS, score positif combiné ; DoR, durée de la réponse ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; mo, mois (pluriel, mos) ; NR, non atteint ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, taux de réponse objective.

1. Harrington KJ, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:790–802 ; 2. Gillison ML, et al. *Oncologist.* 2022;27:e194–8.

- **Quels patients atteints de SCCHN R/M bénéficieront d'un traitement par immunothérapie avec ou sans chimiothérapie par rapport à la chimiothérapie seule ?**

Microenvironnement tumoral du SCCHN



CD, cluster de différenciation ; CMH, complexe majeur d'histocompatibilité ; CTLA-4, protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T ; IDO1, indoleamine 2, 3-dioxygénase-1 ; IFN γ , interféron gamma ; IL, interleukine ; LAG3, gène d'activation lymphocytaire 3 ; MDSC, cellules myéloïdes suppressives ; NK, cellule tueuse naturelle ; PD1, ligand de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1/L2, ligand 1/2 de mort cellulaire programmée ; SCCHN, carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; STAT3, capteur de signal et activateur de transcription 3 ; TCR, récepteur des lymphocytes T ; TGF- β , facteur de croissance transformant bêta ; TIGIT, immunosuppresseurs des lymphocytes T avec domaines Ig et ITIM ; TIM3, immunoglobuline de cellule T et protéine 3 de mucine ; TNF- α , facteur de nécrose tumorale alpha ; Treg, lymphocyte T régulateur ; VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire. Chen SMY, et al. *Mol Carcinog.* 2020;59:766–74.

Orientations thérapeutiques futures : stratégies basées sur l'immunothérapie

Professeur Makoto Tahara

Chef du service d'oncologie médicale
de la tête et du cou,
National Cancer Center Hospital East,
Kashiwa, Japon



**Quelle est la justification d'options
thérapeutiques supplémentaires
basées sur l'immunothérapie pour le
SCCHN R/M ?**

Résultats avec les ICI approuvés pour le SCCHN R/M

Étude



Traitement



Résultats
d'efficacité clés



Contexte de première ligne

KEYNOTE 048¹

Pembrolizumab
contre
pembrolizumab + platine + 5-FU
contre
schéma thérapeutique EXTREME*

PD-L1 CPS ≥20

- SG m : **14,9** contre 10,7 mos / **14,7** contre 11,0 mos
- SSP m : **3,4** contre 5,0 mos / **5,8** contre 5,2 mos
- TRO : **23 %** contre 36 %

PD-L1 CPS ≥1

- SG m : **12,3** contre 10,3 mos / **13,6** contre 10,4 mos
- SSP m : **3,2** contre 5,0 mos / **5,0** contre 5,0 mos
- TRO : **19 %** contre 35 %

Population totale

- SG m : **11,6** contre 10,7 mos / **13,0** contre 10,7 mos
- SSP m : **2,3** contre 5,2 / **4,9** contre 5,1 mos
- TRO : **17 %** contre 36 %

Contexte de deuxième ligne

KEYNOTE 040²

Pembrolizumab
contre
méthotrexate, docétaxel ou
cétuximab

Intention de traiter

- SG m : **8,4** contre 6,9 mos

Population totale

- SSP m : **2,1** contre 2,3 mos

CheckMate 141³

Nivolumab
contre
méthotrexate, docétaxel ou
cétuximab

Population totale

- SG m : **7,5** contre 5,1 mos
- SSP m : **2,0** contre 2,3 mos
- TRO : **13,3 %** contre 5,8 %

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Cétuximab + platine + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracile ; CPS, score positif combiné ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; m, médiane ; mos, mois ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; TRO, taux de réponse objective.

1. Burtress B, et al. *Lancet*. 2019;394:1915–28 ; 2. Cohen EEW, et al. *Lancet*. 2019;393:156–67 ; 3. Ferris RL, et al. *N Engl J Med*. 2016;375:1856–67.



**Quelles stratégies basées sur
l'immunothérapie sont actuellement à
l'étude pour le SCCHN R/M ?**

Approches immunothérapeutiques clés en cours de développement

Paysage de développement clinique chez les patients atteints de SCCHN R/M

Associations ICI expérimentales

ICI + ChT	ICI + cétuximab ³
Durvalumab + carboplatine + paclitaxel ¹	Pembrolizumab + cétuximab
Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ²	Avélumab + cétuximab
	Nivolumab + cétuximab
	Durvalumab + cétuximab

Nouvelles stratégies immunothérapeutiques

ICI + CTLA-4 ⁴	ICI + ITK	ICI + LAG3	Triples thérapies	ICI + ADC	ICI + anticorps bispécifique
Durvalumab + tréméliumab	Pembrolizumab + lenvatinib ⁴	Pembrolizumab + eftilagimod alpha ³	Durvalumab + cétuximab + monalizumab ³	Pembrolizumab + enfortumab vedotin ⁹	Pembrolizumab + pétosemantab ¹¹
Nivolumab + ipilimumab	Pembrolizumab + anlotinib ⁴	Rétifanlimab + INCAGN02385/ INCAGN023906 ⁶	Avélumab + palbociclib + cétuximab ⁷	Pembrolizumab + SGN-B6A ¹⁰	Pembrolizumab + BCA101 ¹²
	Pembrolizumab + afatinib ⁴		Dostarlimab + belrestotug + GSK609760 ⁸		
	Atézolizumab + cabozantinib ⁵				

Autres thérapies : modulateurs de cytokines, thérapie par lymphocytes T, vaccins et virus oncolytiques^{3,4}

ADC, conjugué anticorps-médicament; ChT, chimiothérapie; CTLA-4, protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire; LAG3, gène d'activation lymphocytaire 3; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique; ITK, inhibiteur de tyrosine kinase. 1. Fayette J, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):Abstr 6003; 2. Dzienis MR, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S839-40; 3. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1-14; 4. Parmar K, et al. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;33:100649; 5. Rottey S, et al. *J Immunother Cancer.* 2022;10(Suppl. 2):A597; 6. Cohen EEW, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):TPS6104; 7. Dennis MJ, et al. *Oral Oncol.* 2022;135:106219; 8. ClinicalTrials.gov. NCT06062420 Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06062420> (consulté en janvier 2024); 9. ClinicalTrials.gov. NCT04225117 Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04225117> (consulté en janvier 2024); 10. ClinicalTrials.gov. NCT04389632 Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04389632> (consulté en janvier 2024); 11. Cohen EEW, et al. Présenté à : AACR Annual Meeting 2023, Orlando, FL, États-Unis. 14-19 avril 2023. Abstr. CT012; 12. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023;34 (Suppl. 2):S582-3.

Quelles sont les dernières données d'essais cliniques pour les associations d'immunothérapies expérimentales avec la chimiothérapie ou le cétuximab chez les patients atteints de SCCHN R/M ?

Dernières données pour les ICI plus ChT pour le SCCHN R/M

Association	Durvalumab + carboplatine + paclitaxel ¹	Pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel ²	Essais en cours
Étude	Phase II FRAIL-IMMUNE	Phase IV : KEYNOTE-B10	Phase II NCT04282109 (NIVOTAX)³
Contexte	Traitement de première ligne chez les patients fragiles atteints de SCCHN R/M ne se prêtant pas à la ChT à base de cisplatine n=64	Traitement de première ligne des patients atteints de SCCHN R/M non préalablement traités n=92	• 1L nivolumab + paclitaxel chez les patients atteints de SCCHN R/M inéligibles à la ChT à base de cisplatine Phase II NCT04858269³
Résultats d'efficacité clés	<ul style="list-style-type: none"> • SG m : 18 mois • SG sur 24 mois : 45 % • SSP m : 7,0 mois • TRO : 71 % • DoR m : 5,9 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • SG m : 12,1 mois n=82 • SG sur 12 mois : 58 % • SSP m : 5,6 mois • TRO : 43 % • mDoR : 5,5 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • 1L pembrolizumab + carboplatine + paclitaxel chez les patients atteints de SCCHN R/M incapables de prendre du 5-FU Phase II NCT06052839³
Résultats d'innocuité clés	<ul style="list-style-type: none"> • EI de grade ≥ 3 : 20,3 % 	<ul style="list-style-type: none"> • EI de grade ≥ 3 : 71 % 	<ul style="list-style-type: none"> • Carboplatine + paclitaxel + administrés par doses pulsées + pembrolizumab en 1L chez les patients atteints de SCCHN R/M

L'association d'inhibiteurs PD-1/PD-L1 plus carboplatine et paclitaxel a démontré une activité antitumorale et des profils de toxicité tolérables chez les patients atteints de SCCHN R/M^{1,2}

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

5-FU, fluorouracile ; ChT, chimiothérapie ; DoR, durée de réponse ; EI, effet indésirable ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; m, médiane ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand 1 de mort programmée ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, taux de réponse objective.

1. Fayette J, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):Abstr 6003; 2. Dzienis MR, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 7):S839-40; 3. ClinicalTrials.gov. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/>; essais cliniques consultables par numéro NCT (consulté en janvier 2024).

Dernières données pour les ICI plus cétuximab pour le SCCHN R/M

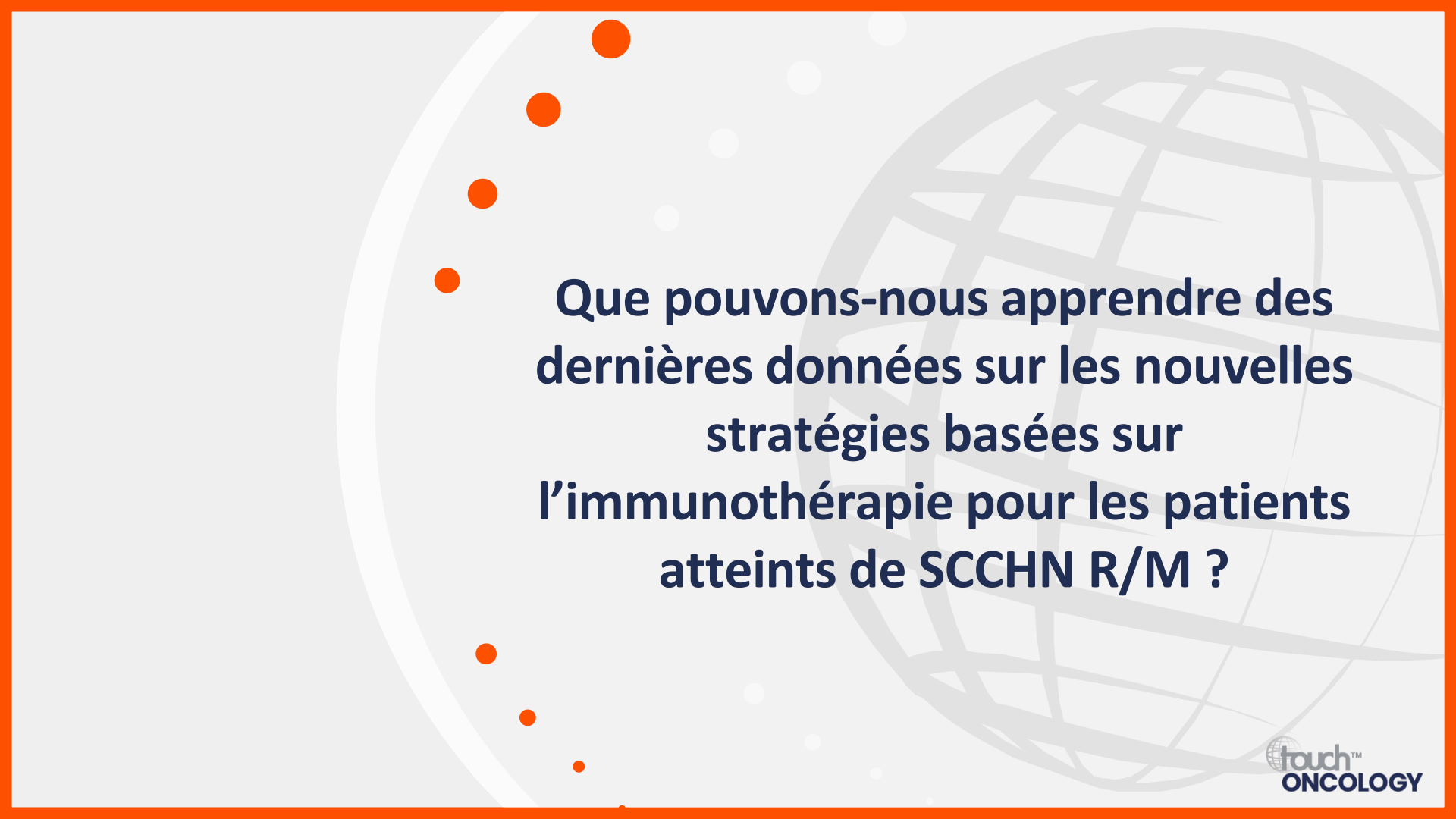
Association	Pembrolizumab + cétuximab ¹	Avélumab + cétuximab ²	Nivolumab + cétuximab ³	Durvalumab + cétuximab ⁴
Étude	Phase II NCT03082534	Phase II NCT03494322	Phase I/II NCT03370276	Phase II NCT03370276
Contexte	Patients résistants au platine ou non éligibles au platine atteints de SCCHN R/M n=33	Patients atteints de SCCHN R/M, aucun traitement antérieur par cétuximab n=16	Traitement de deuxième intention et au-delà des patients atteints de SCCHN R/M n=45	Patients atteints de SCCHN R/M n=35
Résultats d'efficacité clés	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 45 % 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 50 % n=10 RC : 20 % RP : 30 % 	<ul style="list-style-type: none"> SG sur 12 mois : 44 % SSP sur 12 mois : 19 % 	<ul style="list-style-type: none"> SSP m : 5,8 mois SG m : 9,6 mois TRO : 39 % (13/33) DoR m : 8,6 mois
Résultats d'innocuité clés	<ul style="list-style-type: none"> EIAS graves : 15 % 	<ul style="list-style-type: none"> EI de grade 3 : quatre patients 	<ul style="list-style-type: none"> EIAS de grade 4 : un (1) patient 	<ul style="list-style-type: none"> EIAS de grade 3

De nombreuses études ont démontré des résultats cohérents et prometteurs avec des inhibiteurs PD-1/PD-L1 plus cétuximab⁵

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

DoR, durée de réponse ; EI, effet indésirable ; EIAS, événement indésirable associé aux soins ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; m, médiane ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; RC, réponse complète ; RP, réponse partielle ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, taux de réponse objective.

1. Sacco AG, et al. *Lancet Oncol.* 2021;22:883–92 ; 2. Forster M, et al. *Ann Oncol.* 2020;31(Suppl. 4):S665 ; 3. Chung CH, et al. *Cancers (Basel).* 2021;13:1180 ; 4. Gulati S, et al. *Clin Cancer Res.* 2023;29:1906–15 ; 5. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2022;42:1–14.



**Que pouvons-nous apprendre des
dernières données sur les nouvelles
stratégies basées sur
l'immunothérapie pour les patients
atteints de SCCHN R/M ?**

Inhibiteurs PD-1/PD-L1 en association avec des inhibiteurs CTLA-4

Patients atteints de SCCHN R/M

Association	Durvalumab (D) ± trémélimumab (T)		Nivolumab (N) + ipilimumab (I) ³		
Étude	EAGLE ¹ Phase III	KESTREL ² Phase III	CheckMate 714 ³ Phase II		CheckMate 651 ⁴ Phase III
Traitement	Durvalumab de deuxième intention (n=240) ou durvalumab + trémélimumab (n=247) contre NS en monothérapie (n=249)	Durvalumab de première intention (n=204) ou durvalumab + trémélimumab (n=413) contre EXTREME* (n=206)	Nivolumab + ipilimumab en première intention (PR n=159 ; PE n=123) contre nivolumab + placebo (PR n=82 ; PE n=61)		Nivolumab + ipilimumab en première intention (n=472) contre EXTREME* (n=475)
Résultats d'efficacité clés	SG m <ul style="list-style-type: none"> • D : 7,6 mois • D + T : 6,5 mois • NS : 8,3 mois 	SG m <ul style="list-style-type: none"> • D : 9,9 mois • D + T : 10,7 mois • EXTREME : 10,3 mois 	TRO (RP) <ul style="list-style-type: none"> • N + I : 13,2 % • N : 18,3 % 	TRO (PE) <ul style="list-style-type: none"> • N + I : 20,3 % • N : 29,5 % 	SG m <ul style="list-style-type: none"> • N + I : 13,9 mois • EXTREME : 13,5 mois

Plusieurs études n'ont pas atteint leur critère principal (SG/TRO) lors de l'évaluation de l'efficacité de l'inhibition de CTLA-4 en association avec les anticorps monoclonaux anti-PD-1/PD-L1 par rapport aux schémas thérapeutiques de la NS¹ à⁴

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Cétuximab + platine + 5-FU.

5-FU, 5-fluorouracile ; CTLA-4, protéine 4 cytotoxique associée aux lymphocytes T ; m, médiane ; NS, norme de soin ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; PE, éligible au platine ; PR, réfractaire au platine ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; TRO, taux de réponse objective.

1. Ferris RL, et al. *Ann Oncol.* 2020;31:942–50 ; 2. Psyrri A, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:262–74 ; 3. Harrington KJ, et al. *JAMA Oncol.* 2023;9:779–89 ;

4. Haddad RI, et al. *J Clin Oncol.* 2022;41:2166–80.

Inhibiteur de LAG3 ou ITK en association avec des ICI

Patients atteints de SCCHN R/M

	Inhibiteur de LAG3	ITK			
Association	Eftilagimod alpha + pembrolizumab ¹	Cabozantinib + atézolizumab ²	Anlotinb + pembrolizumab ³	Afatinib + pembrolizumab ⁴	Lenvatinib + pembrolizumab ⁵
Étude	TACTI-002 Phase II	COSMIC-021 Phase Ib	NCT04999800 Phase II	ALPHA study Phase II	LEAP-010 Phase III
Traitement	Eftilagimod alpha + pembrolizumab en traitement de 2e ligne (n=37)	Abozantinib + atézolizumab en deuxième ou troisième ligne (n=30)	Première ligne Anlotinb + pembrolizumab (n=15)	Deuxième ligne Afatinib + pembrolizumab (n=29)	Première ligne Lenvatinib + pembrolizumab (n=256) ou placebo + pembrolizumab (n=255)
Résultats d'efficacité clés	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 30 % SSP m : 2,1 mois SG m : 8,7 mois 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 17 % SSP m : 2,9 mois SG m : 9,2 mois 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 46,7 % SSP m : NR SG m : NR 	<ul style="list-style-type: none"> SSP m : 4,1 mois SG m : 8,9 mois 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 46,1 % contre 25,4 %* SSP m : 6,2 contre 2,8 mois* SG m : 15,0 contre 17,9 mois*
Résultats d'innocuité clés	<p>El les plus courants :</p> <p>Hypothyroïdie (21 %) Asthénie (21 %) Toux (18 %)</p>	<p>EIAS les plus courants :</p> <p>Fatigue (30 %) Stomatite (30 %) Hypertension (27 %)</p>	<p>EIAS les plus courants :</p> <p>Hypertension (25 %)</p>	<p>EIAS les plus courants :</p> <p>Éruption cutanée (75,9 %) Diarrhée (58,9 %) Paronychie (44,8 %)</p>	<p>EIAS de grade ≥3 (IA2) :</p> <p>61,4 % contre 17,8 %</p>

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Conformément au plan d'analyse prédéfini, le TRO et la SSP sont rapportés à partir de la première analyse intermédiaire (IA1), et la SG et la DoR sont rapportées à partir de la deuxième analyse intermédiaire (IA2). Les dates limites de collecte des données étaient le 6 juillet 2022 pour l'IA1, et le 30 mai 2023 pour l'IA2.

EI, effet indésirable ; EIAS, EI associé aux soins ; IA2, 2e analyse intermédiaire ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; ITK, inhibiteur de tyrosine kinase ; LAG3, gène d'activation lymphocytaire 3 ; m, médiane ; NR, non atteint ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, taux de réponse objective.

1. Doger de Spéville BD, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41(Suppl. 16):6029; 2. Rottey S, et al. *J Immunother Cancer.* 2022;10(Suppl. 2):A597;


3. Gui L, et al. *Ann Oncol.* 2022;33(Suppl. 9):S1524; 4. Kao HF et al. *Clin Cancer Res.* 2022;128:1560-71; 5. Licitra L, et al. Présenté au : Symposium multidisciplinaire sur les cancers de la tête et du cou 2024, Phoenix, Arizona, États-Unis. 29 février-2 mars 2024. Abstr.

Autres associations nouvelles, y compris les ICI

Patients atteints de SCCHN R/M

Association 

Étude 

Contexte 

Résultats d'efficacité clés 

Résultats d'innocuité clés 

Triples associations	
Durvalumab + monalizumab + cétuximab ¹	Avélumab + palbociclib + cétuximab ²
NCT02643550 Phase II	NCT03498378 Phase I
Première ligne n=40	Première ligne n=12
TRO : 33 % SSP m : 6,9 mois SG sur 12 mois : 59 %	TRO : 41,7 % SSP m : 6,5 mois SG m : NR TCM : 75 %
EIAS de grade 3 ou 4 : 48 %	EIAS de tous grades : 100 % EIAS de grade ≥3 : 75 %

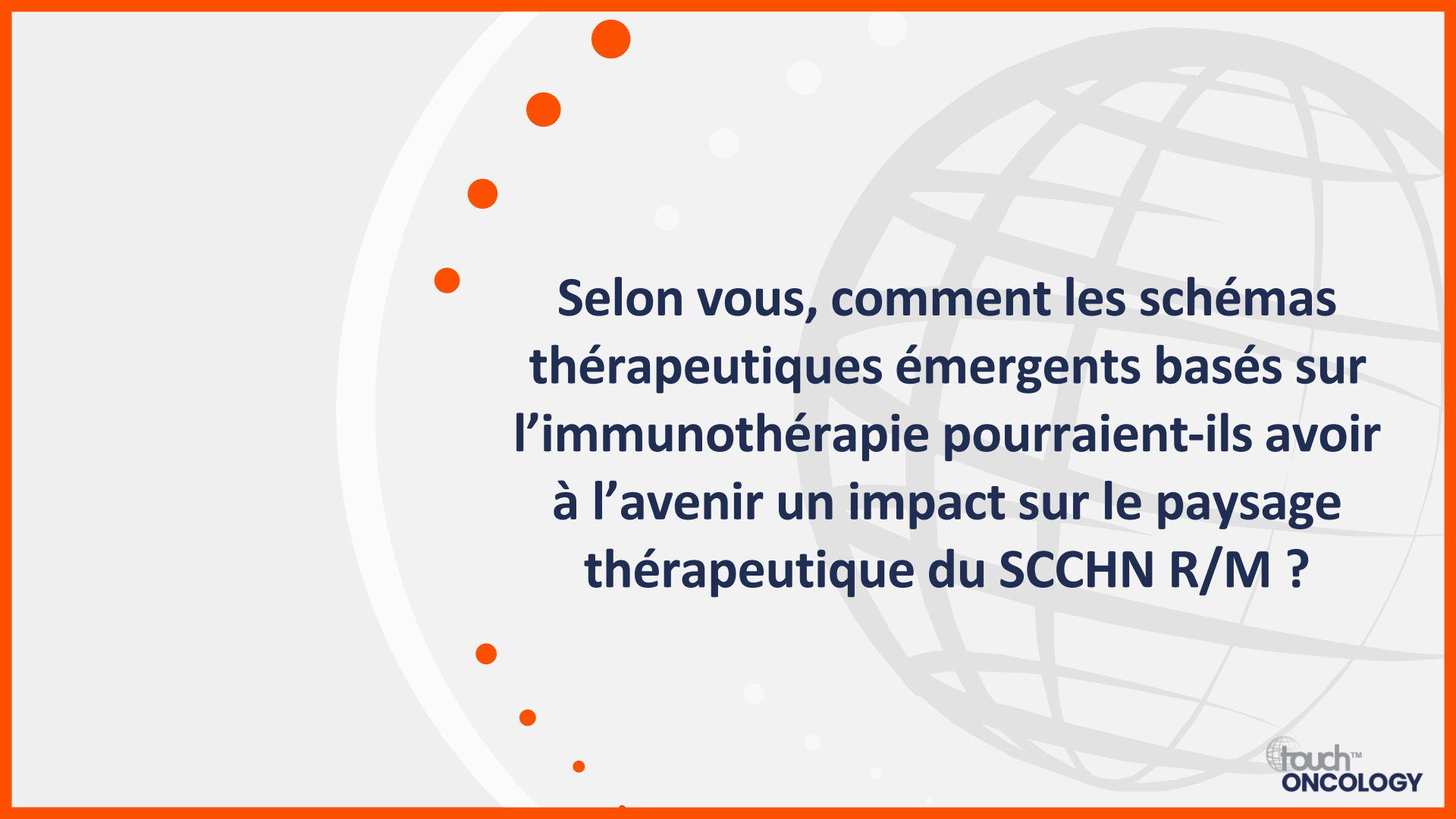
Anticorps bispécifique
BCA101 + pembrolizumab ³
NCT04429542 ⁴ Phase I
Première ligne n=33
TRO : 48 % n=31 • TRO (HPV-) : 65 % (13/20) • TRO (CPS 1-19) : 50 % (5/10) SSP m (HPV-) : NR
EIAS de grade ≥3 : 27 %

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

CPS, score positif combiné ; HPV, papillomavirus humain ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; m, médiane ; NR, non atteint SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent ou métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TCM, taux de contrôle de la maladie ; TRO, taux de réponse objective.

1. Colevas DA, et al. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 7):S1432 ; 2. Dennis MJ, et al. *Oral Oncol.* 2022;135:106219 ; 3. Hanna GJ, et al. *Ann of Oncol.* 2023;34:S582-S583 ;

4. ClinicalTrials.gov. NCT04429542. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/NCT04429542> (consulté en janvier 2024).



Selon vous, comment les schémas thérapeutiques émergents basés sur l'immunothérapie pourraient-ils avoir à l'avenir un impact sur le paysage thérapeutique du SCCHN R/M ?

Biomarqueurs prédictifs pour soutenir les décisions de traitement dans le SCCHN R/M

Les biomarqueurs moléculaires soutiennent le diagnostic du SCCHN, en surveillant la progression de la maladie et en prédisant la réponse au traitement¹

Marqueurs prédictifs actuels^{2,3}



PD-L1
1 < CPS \geq 1



Statut HPV
et/ou P16

Marqueurs prédictifs expérimentaux²



Microbiote buccal



CTC/ADNct



Signature génétique (TMB/MSI)

Biomarqueurs pour la réponse IO la plus probable⁴

		Sujet répondant à l'IO	Sujet non répondant à l'IO
Facteurs liés à la tumeur	IFN- γ	Elevé	Faible
	PD-L1	Elevé	Faible
	TMB	Elevé	Faible
Micro-environnement tumoral	Expression génique	Inflammé	Non inflammé
	Paysage immunitaire	↑ CD3, CD8, FOXP3, clonalité des lymphocytes T, macrophages M1, TLS	↑ MDSC, macrophages M2, neutrophiles N2
Facteurs liés aux patients	HPV	Positif	Négatif
	Microbiote	par ex. <i>Akkermansia muciniphila</i>	par ex. <i>Bacteroidales</i>

↑, augmenté ; +, positif ; -, négatif ; ADNct, ADN tumoral circulant ; CD, cluster de différenciation ; CPS, score positif combiné ; CTC, cellules tumorales circulantes ; HPV, papillomavirus humain ; IFN- γ , interféron gamma ; IO, immunothérapie ; MDSC, cellules myéloïdes suppressives ; MSI, instabilité des microsatellites ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; R/M, récurrent ou métastatique ; SCCHN, carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; TLS, structures lymphoïdes tertiaires ; TMB, charge mutationnelle tumorale.

1. Veigas F, et al. *Cancers*. 2021;13:1018 ; 2. Wang H-C, et al. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7621 ; 3. De Keukeleire SJ, et al. *Cancers*. 2021;13:1714 ;

4. Gavrilatou N, et al. *Cancer Treat Rev*. 2020;84:101977.



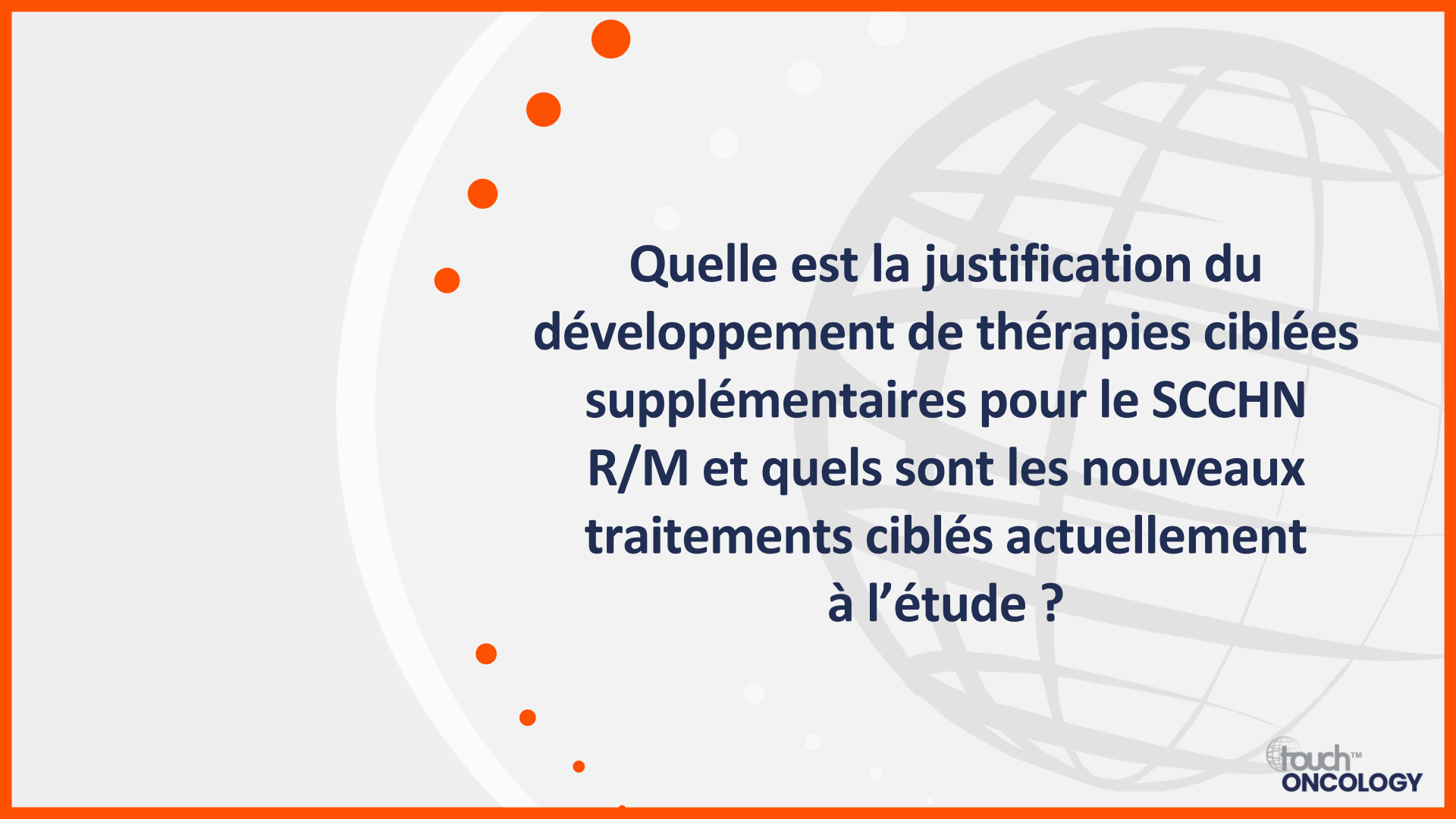
Orientations thérapeutiques futures : thérapies ciblées



Dre Raneeh Mehra

Directrice de l'oncologie
médicale de la tête et du cou,
Marlene and Stewart Greenebaum
Comprehensive Center,
Baltimore, MD, États-Unis

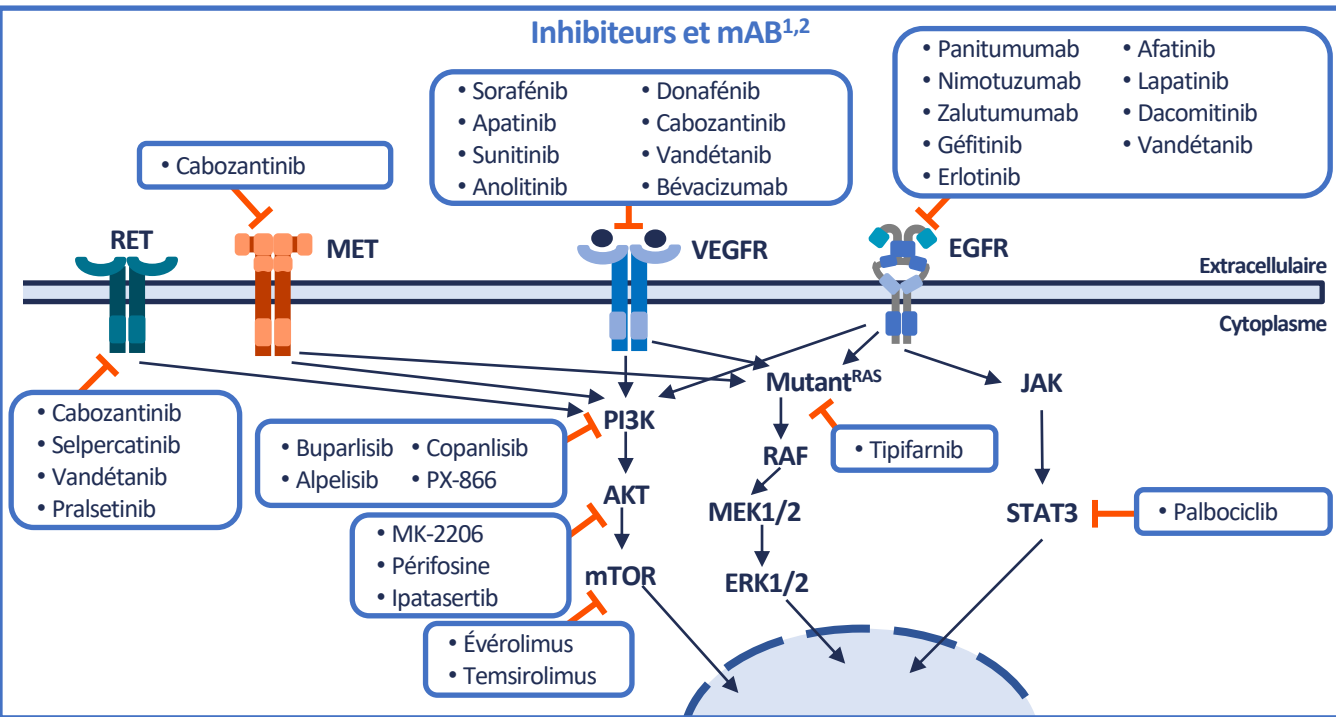




Quelle est la justification du développement de thérapies ciblées supplémentaires pour le SCCHN R/M et quels sont les nouveaux traitements ciblés actuellement à l'étude ?

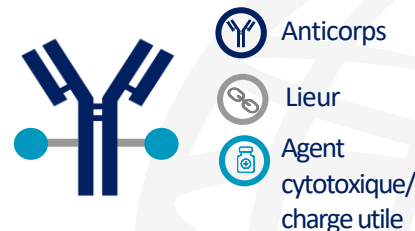
Traitements ciblés en développement pour le SCCHN R/M

Inhibiteurs et mAb^{1,2}



Conjugués anticorps-médicament


Composants clés :³



ADC	Cible
Tistotumab vedotin ⁴	Facteur tissulaire
Enfortumab vedotin ⁵	Nectin-4
MRG003 ⁶	EGFR
Disitamab vedotin ^{7,8}	HER2
SGN-B6A ⁹	Intégrine bêta-6
Ozurifitamab vedotin ¹⁰	ROR2

ADC, conjugué anticorps-médicament ; AKT, kinase protéique spécifique de la sérine/thréonine ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; ERK1/2, kinase régulée par les signaux extracellulaires 1/2 ; HER2, récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain ; JAK, kinase activée par Janus ; mAb, anticorps monoclonal ; MEK, kinase régulée par les signaux extracellulaires activés par des mitogènes ; MET, facteur de transition mésenchymateuse-épithéliale ; mTOR, cible de la rapamycine chez le mammifère ; PI3K, phosphatidylinositol 3-kinase ; RAF, fibrosarcome à accélération rapide ; RAS, sarcome du rat ; RET, réarrangé lors de la transfection ; ROR2, récepteur tyrosine kinase orphelin de type 2 ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ; STAT3, activateur de la transcription et transducteur de signaux 3 ; VEGFR, récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire.

1. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31; 2. Untch BR, et al. *Cancer Res.* 2018;78:4642–57; 3. Desai A, et al. *Lung Cancer.* 2022;163:96–106; 4. Cirauqui B, et al. *Cancer Res.* 2023;83 (Suppl. 8). CT164; 5. Swiecicki P, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:6017; 6. Xue L, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34(Suppl. 2):S554–93; 7. ClinicalTrials.gov. NCT06003231. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/NCT06003231> (consulté en janvier 2024). 8. Shi F, et al. *Drug Deliv.* 2022;29: 1335–44. 9. Hollebecque A, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:3024; 10. Ho AL, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:TPS6107.



**Quelles sont les dernières données
d'essais cliniques sur les conjugués
anticorps-médicament pour les
patients atteints de SCCHN R/M ?**

Dernières données sur les ADC pour le SCCHN R/M

ADC	Tisotumab vedotin ¹	Enfortumab vedotin ²	MRG003 ³	Études en cours ⁴
Étude	Phase II innovaTV 207	Phase II EV-202	Phase II ⁴ NCT04868162	
Contexte	Pts atteints de SCCHN R/M ayant déjà reçu des lignes antérieures de traitement, y compris un traitement à base de platine (93 % avaient reçu un ICI) (n=15)	Pts atteint de HNC ayant déjà reçu un traitement à base de platine (n=46)	Patients atteints de SCCHN R/M qui ont progressé avec au moins une ligne de traitement standard (n=67)	
Résultats d'efficacité clés	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 40 % 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 23,9 % SSP m : 3,94 mois SG m : 5,98 mois 	<ul style="list-style-type: none"> TRO (EGFR+) : 30,6 % TRO :* 43 % SSP m : 4,2 mois SG m : 11,3 mois 	
Résultats d'innocuité clés	<p>EIAS : 13 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> Asthénie (n=7) PSN (n=7) Vomissements (n=5) 	<p>EIAS présentant un intérêt particulier :</p> <ul style="list-style-type: none"> Réactions cutanées (45,7 %) Neuropathie périphérique (32,6 %) Hyperglycémie (4,3 %) 	<p>EIAS courants :</p> <ul style="list-style-type: none"> Constipation (25,8 %) Prurit (24,2 %) Anémie (22,6 %) 	

- SGN-B6A, phase I (NCT04389632)
- Disitamab vedotin, phase II (NCT06003231)
- Ozuriftamab vedotin, phase II (NCT05271604)

Les ADC ont montré une efficacité prometteuse et des profils d'innocuité gérables dans divers essais de phase II dans le traitement du SCCHN R/M

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

*Chez les patients de deuxième et troisième lignes ayant déjà échoué à un traitement antérieur par platine et inhibiteurs PD-1/PD-L1 et qui avaient reçu une dose de 2,3 mg/kg de MRG003.

ADC, conjugué anticorps-médicament ; EIAS, effet indésirable lié au traitement ; ICI, inhibiteur du point de contrôle immunitaire ; la/m HNC, cancer de la tête et du cou localement avancé ou métastatique ; m, médiane ; NSP, neuropathie sensorielle périphérique ; PD-1, protéine de mort cellulaire programmée 1 ; PD-L1, ligand 1 de mort cellulaire programmée ; pts, patients ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, taux de réponse objective. 1. Cirauqui B, et al. *Cancer res.* 2023;83(Suppl. 8):CT164 ; 2. Swieicki P, et al. *J Clin Oncol.* 2023;41:6017 ; 3. Xue L, et al. *Ann Oncol.* 2023; 34(Suppl. 2):S554-93 ; 4. ClinicalTrials.gov. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/> ; essais cliniques consultables par numéro NCT (consulté en janvier 2024).

Quelles sont les données des essais cliniques pour l'inhibition de l'EGFR et du VEGF chez les patients atteints de SCCHN R/M ?

Données d'essais cliniques sur l'inhibition de l'EGFR dans le SCCHN R/M

Inhibition de l'EGFR

Cétuximab

- La seule thérapie ciblant l'EGFR actuellement approuvée en Europe, aux États-Unis et au Japon pour le SCCHN¹⁻³

Panitumumab

- Phase III SPECTRUM : Panitumumab + ChT n'ont pas amélioré la SG m ; cependant, la SSP m a été améliorée (5,8 contre 4,6 mois) par rapport au groupe témoin⁴
- Phase II PARTNER : Panitumumab + docétaxel/cisplatine ont amélioré la SSP m par rapport à la chimiothérapie seule (6,9 contre 5,5 mois)⁵

Dacomitinib

- Essais de phase II : le dacomitinib en monothérapie a démontré une activité antitumorale chez les patients atteints de SCCHN R/M^{6,7}

Géfitinib

- Essais de phase III : le géfitinib en monothérapie ou le géfitinib plus docétaxel n'ont pas réussi à améliorer l'efficacité par rapport au méthotrexate ou au docétaxel plus placebo, respectivement^{8,9}

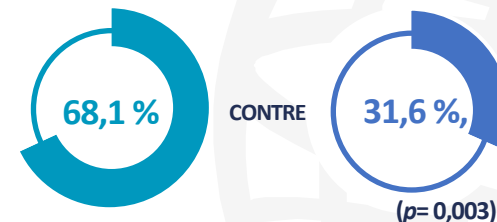
Afatinib

- Phase III LUX-Head & Neck 1 : afatinib en monothérapie a induit une SSP significativement prolongée (2,6 contre 1,7 mois ; $p=0,030$) par rapport au méthotrexate pour le SCCHN R/M¹⁰

Autres AcM/inhibiteurs de l'EGFR d'intérêt dans le SCCHN : nimotuzumab, lapatinib, poziotinib¹¹

Expression de l'EGFR et statut HPV

- La surexpression de l'EGFR a été observée plus fréquemment dans les tumeurs HPV- que dans les tumeurs HPV+¹²



- Des études récentes ont montré des résultats inférieurs chez les patients atteints de SCCHN HPV+ qui ont reçu du cétuximab en association avec de la RT ou du cisplatine¹³

Seul 5 % des patients atteints de HNC présentent des altérations de l'EGFR, ce qui peut contribuer à l'efficacité limitée des ITK de l'EGFR¹¹

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception.

ChT, chimiothérapie ; EGFR, récepteur du facteur de croissance épidermique ; HNC, cancer de la tête et du cou ; HPV, virus du papillome humain ; ITK, inhibiteur de la tyrosine kinase ; m, médiane ; mAb, anticorps monoclonal ; R/M, récurrent/métastatique ; RT, radiothérapie ; SCCHN, carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression.

1. EMA. Cétuximab SmPC. Disponible sur : <https://bit.ly/4b14A9Q> (consulté en janvier 2024) ; 2. FDA. Cétuximab PI. Disponible sur : <https://bit.ly/47Oulrq> (consulté en janvier 2024) ; 3. Szturz P, et al. *J Clin Oncol.* 2017;35:2229-31 ; 4. Vermorken JB, et al. *Lancet Oncol.* 2013;14:697-710 ; 5. Wirth LJ, et al. *Oral Oncol.* 2016;61:31-40 ; 6. Abdul Razak AR, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:761-9 ; 7. Kim HS, et al. *Clin Cancer Res.* 2015;21:544-52 ; 8. Stewart JSW, et al. *J Clin Oncol.* 2009;27:1864-71 ; 9. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2013;31:1405-14 ; 10. Machiels JPH, et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:583-94 ; 11. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31 ; 12. Chen Y, et al. *Int Immunopharmacol.* 2023;120:110329 ; 13. Alshafiq EN, et al. *Cancer Lett.* 2021;498:80-97.

Dernières données sur l'inhibition du VEGF dans le SCCHN R/M

Inhibition du VEGF	Bévacizumab			
Plan d'étude	Phase II ¹ SCCHN R/M non traité antérieurement n=40	Phase III (E1305) ² SCCHN R/M n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure n=403	Phase II ³ SCCHN R/M avec pas plus d'un traitement antérieur n=46	Phase II ⁴ n=48
Traitement	Pémétréxed + bévacizumab	Doublet de ChT à base de platine + bévacizumab contre doublet de ChT à base de platine	Cétuximab + bévacizumab	Erlotinib + bévacizumab
Résultats d'efficacité clés	<ul style="list-style-type: none"> mSG : 11,3 mois TRO : 30 % 	<ul style="list-style-type: none"> SG m : 12,6 contre 11,0 mois SSP m : 6,0 contre 4,3 mois TRO : 35,5 % contre 24,5 % 	<ul style="list-style-type: none"> SG m : 7,5 mois SSP m : 2,8 mois TRO : 16 % 	<ul style="list-style-type: none"> SG m : 7,1 mois SSP m : 4,1 mois
Résultats d'innocuité clés	Événements hémorragiques de grade 3 à 5 : 15 %	Événements hémorragiques de grade 3 à 5 liés au traitement : 6,7 % vs 0,5 %	EI de grade 3 ou 4 : <10 %	EI de tous grades les plus courants : <ul style="list-style-type: none"> Éruption cutanée et diarrhée

La voie VEGF est une cible thérapeutique prometteuse dans le SCCHN ; cependant, d'autres études doivent se concentrer sur la réduction des effets indésirables, en particulier les événements hémorragiques⁵

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception. ChT, chimiothérapie ; m, médiane ; SCCHN R/M, carcinome épidermoïde de la tête et du cou récurrent/métastatique ; SG, survie globale ; SSP, survie sans progression ; TRO, Taux de réponse objective ; VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

1. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:1140-5 ; 2. Argiris A, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37:3266-74 ; 3. Argiris A, et al. *Ann Oncol.* 2013;24:220-5 ; 4. Cohen E, et al. *Lancet Oncol.* 2009;10:247-57 ; 5. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8:31.

Quelles sont les données des essais cliniques sur les inhibiteurs du gène HRAS et l'inhibition de la voie PI3K/AKT/mTOR chez les patients atteints de SCCHN R/M ?

Dernières données sur l'inhibition du gène HRAS et de la PI3K dans le SCCHN R/M

Traitement 

Étude 

Résultats d'efficacité clés 

Résultats d'innocuité clés 

Inhibiteur du gène HRAS	
Tipifarnib ¹	
Phase II NCT03719690 n=59	
<ul style="list-style-type: none"> TRO : 30 % (n=50 ; évaluation par le chercheur) SG m : 7,0 mois 	
EIAS de grade ≥3 : 56 % <ul style="list-style-type: none"> Neutropénie (24 %) Anémie (20 %) Leucopénie (14 %) Neutropénie fébrile (7 %) 	

Le tipifarnib a montré une activité antitumorale chez les patients atteints d'un SCCHN avec mutation HRAS post-IO et comme traitement de ligne ultérieure

Inhibition de PI3K	
Buparlisib + cétuximab ²	Buparlisib + paclitaxel vs placebo + paclitaxel ³
Phase Ib NCT01816984 (n=12)	Phase II BERIL-1 (n=158)
<ul style="list-style-type: none"> RP : 1 patient n=10 SD : 4 patients 	<ul style="list-style-type: none"> TRO : 39 % contre 14 % SG m : 10,0 mois contre 6,5 mois
EI de grade ≥3 : 10 patients	EI de grade 3 ou 4 : <ul style="list-style-type: none"> Hyperglycémie (22 % contre 3 %) Anémie (18 % contre 12 %) Neutropénie (17 % contre 5 %) Fatigue (8 % contre 10 %)


L'évaluation clinique des inhibiteurs de PI3K dans le SCCHN se fait principalement dans les essais cliniques de phase précoce⁴

Autres études portant sur les inhibiteurs de PI3K

- Le copanlisib et le PX-866 ont démontré une toxicité défavorable ou aucune amélioration des résultats cliniques lorsqu'ils sont associés au cétuximab chez les patients atteints de SCCHN R/M⁴
- Étude BURAN de phase III sur le buparlisib chez des patients atteints de SCCHN R/M⁵

On ne peut pas effectuer de comparaisons directes entre les essais en raison de différences dans leur conception. EI, effet indésirable ; EIAS, EI associé au traitement ; HRAS, homologue de l'oncogène du virus du sarcome de Harvey chez le rat ; IO, immunothérapie ; m, médiane ; PI3K, phosphoinositide 3-kinase ; R/M, récurrent/métastatique ; RP, réponse partielle ; SCCHN, carcinome épidermoïde de la tête et du cou ; SD, maladie stable ; SG, survie globale ; TRO, taux de réponse objective. 1. Ho AL, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:S1286-87 ; 2. Brisson RJ, et al. *Head Neck.* 2019;41:3842-49 ; 3. Soulieres D, et al. *J Clin Oncol.* 2016;34:6008 ; 4. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;16:31 ; 5. ClinicalTrials.gov. NCT04338399. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04338399> (consulté en janvier 2024).





Selon vous, comment les nouvelles options de traitement ciblées pourraient-elles impacter à l'avenir le paysage du traitement du SCCHN R/M ?

L'avenir des traitements ciblés pour le SCCHN R/M



De nombreux traitements ciblés à l'horizon

- Plusieurs voies de signalisation sont activées dans le SCCHN ; le ciblage de ces voies anormales a conduit à l'étude de nombreux agents dans des essais cliniques pour les patients atteints de SCCHN R/M¹



Traitement personnalisé et prédicteurs de réponse

- Dépistage des variations génomiques exploitables et adaptation de la thérapie ciblée en conséquence²
- Identification des patients présentant des résultats favorables grâce à des biomarqueurs prédictifs³



Gestion des événements indésirables

- La réponse aux traitements ciblés dépend de leur cible spécifique dans le tissu tumoral. Cependant, les effets secondaires hors cible peuvent entraîner un échec du traitement et des événements indésirables graves³



Intégration de nouvelles thérapies ciblées dans la pratique clinique

- Orientation sur la façon de sélectionner le traitement le plus approprié (par ex, une monothérapie ou une stratégie d'association) pour chaque patient et la séquence de traitement optimale⁴

R/M, récurrent/métastatique ; SCCHN, carcinome épidermoïde de la tête et du cou.

1. Wise-Draper TM, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2022;42:1–14 ; 2. Kordbacheh F, Farah CS. *Cancers (Basel)*. 2021;13:5471 ;

3. Li Q, et al. *Signal Transduct Target Ther*. 2023;8:31 ; 4. Szturz P, Vermorken JB. *Critical Issues in Head and Neck Oncology*. 2023;199–215.