

Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

Cetuximab in squamous cell carcinoma of the head and neck

Ana Callejo Pérez, Cristina Bayona Antón, María Liliana Cabrera Pinos, Laura Calvo Otero, Laura Viña Gopar, Lina Marcela Valencia Cárdenas, María García González

Departamento de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Burgos

Resumen

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal anti-EGFR que, hasta la actualidad, representa la única terapia biológica dirigida aprobada para el tratamiento de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

El cetuximab es un tratamiento efectivo y bien tolerado tanto en el contexto de enfermedad locoregional como en la situación de enfermedad metastásica o recurrente. Durante su desarrollo se ha evidenciado su actividad sinérgica en concomitancia con radioterapia, con beneficio en supervivencia por encima de la radioterapia sola, y aunque con resultados inferiores al platino, representa una opción para pacientes frágiles no candidatos a quimioterapia. Así mismo, el cetuximab dentro del esquema EXTREME se había establecido como primera línea en el tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica en la era pre-inmunoterapia. No obstante, los esquemas en combinación con taxanos, platino o fluoropirimidinas continúan siendo una opción de tratamiento en progresión a inmunoterapia o en pacientes no candidatos a la misma.

En la actualidad, el cetuximab continúa formando parte del arsenal terapéutico para tratar a los pacientes con carcinomas escamoso de cabeza y cuello tanto en enfermedad local como en enfermedad metastásica, representando una opción terapéutica eficaz y bien tolerada, y con un papel activo a lo largo de la evolución de la enfermedad de estos pacientes.

Palabras clave:

Cetuximab.
Tratamiento anti-EGFR. Carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Abstract

Cetuximab is an anti-EGFR monoclonal antibody that, to date, represents the only approved biological targeted therapy for the treatment of squamous cell carcinoma of the head and neck.

Cetuximab is an effective and well-tolerated treatment in both, locoregional disease and metastatic or recurrent disease. Its synergistic activity with radiotherapy has been demonstrated, offering a survival benefit over radiotherapy alone. Although its results are inferior to platinum, cetuximab represents an option for frail patients who are not candidates to chemotherapy. Additionally, cetuximab within the EXTREME regimen had been established as the first-line standard treatment for recurrent or metastatic disease in the pre-immunotherapy era. However, combination regimens with taxanes, platinum, or fluoropyrimidines remain a treatment option in immunotherapy progression setting or in patients who are not candidates to it.

Currently, cetuximab remains part of the therapeutic arsenal for treating patients with squamous cell carcinoma of the head and neck in both local and metastatic disease setting. It represents an effective and well-tolerated therapeutic option, with an active role throughout the evolution of the disease in these patients.

Keywords:

Cetuximab. Anti-EGFR treatment. Squamous cell carcinoma of the head and neck.

Conflicto de intereses: las autoras declaran no tener conflictos de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Callejo Pérez A, Bayona Antón C, Cabrera Pinos ML, Calvo Otero L, Viña Gopar L, Valencia Cárdenas LM, García González M. Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Rev Cáncer 2024;38(3):93-100

DOI: 10.20960/revcancer.00079

Correspondencia:

Ana Callejo Pérez y Cristina Bayona Antón.
Departamento de Oncología Médica. Complejo Asistencial Universitario de Burgos. Avda. Islas Baleares, 3. 09006 Burgos
e-mail: anacapez@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es aquel que surge en el epitelio que recubre la vía aerodigestiva superior e incluye tumores localizados en cavidad oral, faringe y laringe. Representa el 3 % de todos los tumores diagnosticados a nivel mundial (1). Son tumores de histología predominantemente escamosa, clásicamente asociados al consumo de tabaco y al alcohol, si bien el carcinoma de orofaringe asociado a infección por virus del papiloma humano (VPH) está aumentando en incidencia y representa una entidad de mejor pronóstico (2).

Son tumores cuya forma de presentación clínica más habitual es la enfermedad locorregionalmente avanzada, cuyo tratamiento es multidisciplinar y precisa de la integración del tratamiento sistémico, la radioterapia y la cirugía. La presentación inicial en forma de enfermedad metastásica es poco frecuente, en torno al 5-10 % de los casos, si bien el 50-60 % de los pacientes que inicialmente reciben un tratamiento locorregional radical van a presentar una recaída de la enfermedad que puede ser tanto metastásica, como locorregional no susceptible de tratamiento local (3).

IMPORTANCIA DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE EGFR (EPIDERMAL GROWING FACTOR RECEPTOR) EN LA CARCINOGENÉISIS DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El EGFR está sobreexpresado en el 80-90 % de los tumores de cabeza y cuello y juega un papel clave tanto en la carcinogénesis como en la progresión del tumor a lo largo de su evolución (4). Además, la sobreexpresión de EGFR se ha asociado en diferentes estudios con resistencias al tratamiento de radioterapia y peor supervivencia de los pacientes motivo por el que su inhibición se ha explorado como estrategia terapéutica en este grupo de pacientes.

EGFR es un receptor de membrana con actividad tirosina cinasa que pertenece a la familia de receptores ErbB y se encuentra regulando funciones fisiológicas críticas en las células epiteliales. El receptor se encuentra expresado en forma de monómero en la superficie celular y se activa tras la unión de sus ligandos habituales a la porción extracelular del receptor, lo que induce la dimerización del receptor, la activación de la actividad tirosina cinasa del receptor y la puesta en marcha de diferentes cascadas de señalización intracelular (que incluyen, entre otras, la vía de las MAPK –de sus siglas en inglés *mitogen-activated protein kinases*–; PI3K/Akt –*fosfatidilinositol 3 kinasa*– o STAT –*signal transducer and activation of transcription*–), vías implicadas en la transcripción de genes

involucrados en procesos de proliferación, motilidad y migración celular, angiogénesis, inhibición de la apoptosis y supervivencia celular (5).

Esta es la vía más habitual de activación del receptor, pero no la única. Esta vía de señalización también puede activarse mediante otros mecanismos. De hecho, la activación de la vía por sobreexpresión del receptor es un mecanismo que en cáncer de cabeza y cuello adquiere especial relevancia. Se ha descrito que, cuando dos receptores se encuentran próximos en la superficie de la membrana celular, sus dominios intracelulares TK son capaces de fosforilar y activar al receptor que está en la proximidad (6). En cáncer de cabeza y cuello, el EGFR está sobreexpresado hasta en el 90 % de los casos, de manera que esta mayor cantidad de receptores en la membrana celular mayor va a condicionar mayor probabilidad de interacción y activación del receptor de manera independiente de la unión del ligando. De hecho, en ocasiones, la activación por sobreexpresión puede incluso saturar la vía de señalización y dar lugar a una activación constitutiva del receptor y de las cascadas de señalización hacia el núcleo.

Sin embargo, y a pesar de todos estos datos, el papel que la activación de esta vía tiene respecto del pronóstico de los pacientes es un tema controvertido (7,8). Tampoco se ha demostrado que tenga un papel predictivo de eficacia a los tratamientos habitualmente empleados en cáncer de cabeza y cuello (no predice respuesta a radioterapia, quimioterapia, ni a tratamientos dirigidos frente a EGFR) (7). Y, de hecho, a día de hoy, tampoco se ha identificado ningún biomarcador molecular de respuesta a tratamiento anti-EGFR en cáncer de cabeza y cuello, a diferencia, por ejemplo, de lo que sucede en cáncer de pulmón, donde la mutación en EGFR es predictiva de eficacia a inhibidores tirosina cinasa de EGFR (9), o en cáncer colorrectal, donde la existencia de mutaciones en KRAS predice falta de beneficio a tratamiento anti-EGFR (10).

Por lo tanto, existe un robusto racional biológico que justifica inhibir el EGFR como diana terapéutica en cáncer de cabeza y cuello.

INHIBICIÓN DE LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN EN EGFR. MECANISMO DE ACCIÓN DE CETUXIMAB

Se han explorado diferentes estrategias para inhibir la vía de señalización de EGFR. Existen diferentes estudios que exploran el empleo de anticuerpos monoclonales frente a EGFR, fármacos que se unen a la porción extracelular del receptor e impiden la unión del ligando y la activación

del receptor y la cascada de señalización, como cetuximab, panitumumab (11) o Sym004 (12). También se ha explorado la eficacia de inhibidores de la actividad tirosina cinasa EGFR, como gefitinib (13), erlotinib (14) o lapatinib, con resultados más bien discretos. De hecho, a pesar de los esfuerzos realizados, cetuximab es el único fármaco biológico dirigido actualmente aprobado para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, por los beneficios demostrados tanto en el escenario locorregional como metastásico (15,16).

Cetuximab es un ac monoclonal IgG1, quimérico, que se une al dominio extracelular de EGFR con mayor afinidad que sus ligandos naturales (EGF –de sus siglas en inglés *epidermal growing factor*–, TGF alfa –*transforming growth factor alfa*–) impidiendo la unión del ligando al receptor y bloqueando la puesta en marcha de toda la cascada de señalización que finaliza con el estímulo a la proliferación, metastatización y supervivencia de las células tumorales. Además, cetuximab induce la internalización y degradación del receptor, disminuyendo la expresión de EGFR en la superficie de la membrana celular y la activación de la vía por sobreexpresión del receptor. Y, por último, podría provocar respuestas inmunitarias antitumorales por parte del huésped, estimulando especialmente la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (17). Estos últimos mecanismos no se han descrito con otros anticuerpos monoclonales, como panitumumab, lo que podría justificar la diferencia de eficacia entre ambos fármacos.

EFICACIA DE CETUXIMAB EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

Desarrollo preclínico

En los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados o recurrentes, el tratamiento estándar hasta principios de los años 2000 se basaba en radioterapia y concomitancia con quimioterapia, normalmente cisplatino, en pacientes que podían tolerar el tratamiento. Las opciones para pacientes no elegibles para quimioterapia eran escasas, y la potencial toxicidad esperable de dichos esquemas limitaba su uso en pacientes frágiles o con comorbilidades, además de una eficacia también limitada. Los pacientes metastásicos en progresión a platino tenían mal pronóstico con poca supervivencia global y escasas alternativas terapéuticas. Todo ello, marcó la necesidad del desarrollo de nuevos fármacos eficaces y bien tolerados para el tratamiento de estos tumores en los diferentes escenarios de la enfermedad.

El cetuximab comenzó su desarrollo a principios de los años 2000 cuando se publicaron los primeros estudios

preclínicos donde se demostraba actividad antitumoral en modelos *in vivo* e *in vitro* mediante la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis (18,5). De la misma manera, el cetuximab demostró su actividad sinérgica con la radioterapia en diferentes publicaciones preclínicas donde la regresión tumoral era mayor cuando se administraba concomitante. Entre los mecanismos de esta sinergia destaca el aumento de la radiosensibilidad de las células tumorales, la reducción de la proliferación celular y la inhibición de la reparación del ADN dañado durante la radioterapia (19-21). Siguiendo su desarrollo, en seguida se publicaron estudios en los que el cetuximab tenía un papel activo en combinación con diferentes quimioterápicos en modelos xenograft y líneas celulares tumorales (22,23).

Desarrollo en estadios localmente avanzados

Ya en pacientes diagnosticados de tumores de cabeza y cuello, el cetuximab demostró un beneficio significativo en cuanto a eficacia en combinación con la radioterapia en ensayos de fase I con respuestas en todos los pacientes, y se determinó la dosis eficaz en 400-500 mg/m² en dosis de carga y posteriormente 250 mg/m² semanal (24). Estos datos se confirmaron en un ensayo de fase III en 2006 con más de 400 pacientes diagnosticados de un carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, que recibieron radioterapia sola o en combinación con cetuximab. A 3 años el control locorregional y la supervivencia libre de progresión fue superior para el brazo con cetuximab. Además, la combinación aumentó de manera significativa la supervivencia global 20 meses frente a la radioterapia sola con una toxicidad manejable (25). En el seguimiento a largo plazo, el porcentaje de pacientes vivos en el brazo de la combinación fue del 45 % frente al 36 % en el brazo de radioterapia sola. Y además, parece que los pacientes con mayor intensidad de toxicidad cutánea se benefician más que los que no la tienen o en menor grado (16).

En cuanto a la situación de enfermedad localmente avanzada, cetuximab se ha continuado investigando en combinación también con quimioterapia en un ensayo de fase III que comparaba el tratamiento de quimiorradioterapia con cisplatino con o sin cetuximab. El resultado fue mayor toxicidad para el brazo con cetuximab, y sin diferencias en eficacia entre ambos brazos con resultados muy similares en SLP a 3 años, SG y recaída locorregional (26).

De la misma manera, en enfermedad locorregionalmente avanzada, cetuximab se ha comparado con cisplatino concomitante con radioterapia en el ensayo de fase III ARTSCAN, siendo inferior en cuanto a eficacia frente a cisplatino (27). En tumores de cabeza y cuello positivos

para papiloma se analizó en un ensayo de no inferioridad el papel del cetuximab frente a cisplatino no pudiendo demostrar no inferioridad (28). De la misma manera, un ensayo de fase III que comparaba la radioterapia con cetuximab frente a la concomitancia con cisplatino, tras el tratamiento de inducción con TPF, incluyó más de 500 pacientes con tumores localmente avanzados y tampoco pudo demostrar no inferioridad del cetuximab frente al cisplatino en concomitancia (29).

Recientemente, cetuximab se ha comparado indirectamente en esta situación frente a carboplatino, en un estudio retrospectivo pero de una cohorte de más de 2000 pacientes, resultando inferior en términos de eficacia a los datos obtenidos con carboplatino (30). En otro estudio retrospectivo similar, que incluía tumores de cabeza y cuello localmente avanzados sin relación con el papiloma candidatos a concomitancia con RT, se observó que los pacientes que recibían concomitancia con cisplatino o carboplatino tenían mejores resultados en términos de supervivencia global y el tiempo a la recaída que los pacientes que recibían cetuximab concomitante con RT (31). Estos estudios que han comparado el tratamiento sistémico acompañante a la radioterapia en tumores avanzados, son la mayoría estudios retrospectivos cuyas conclusiones deben ser consideradas con cautela. A pesar de las limitaciones de los diseños, tampoco en pacientes ancianos el cetuximab ha sido superior o equivalente en eficacia a los regímenes basados en platinos (32), quedando relegado a un tratamiento eficaz en aquellos pacientes no candidatos a platino.

Por otro lado, el papel del cetuximab también ha sido investigado en tratamientos de inducción o adyuvancia en estadios localizados.

Respecto a la inducción, un estudio de fase II analizó la eficacia del cetuximab e incluyó a 47 pacientes que recibieron paclitaxel, carboplatino y cetuximab semanal y posteriormente tratamiento local basado en cirugía o radioterapia de manera individualizada. La tasa de respuestas completas fue del 20 % y casi el 80 % fueron respuestas parciales, con una tasa de supervivencia libre de progresión a 3 años del 87 % y de supervivencia global del 91 % (33). Un estudio retrospectivo español recogió 57 pacientes no elegibles para cisplatino, tratados con paclitaxel y cetuximab semanal de inducción y posterior tratamiento radical con radioterapia concomitante con cetuximab. La tasa de respuesta tras la inducción fue del 68 % y casi un 46 % alcanzan una respuesta completa tras la concomitancia. Aunque es un estudio pequeño con limitaciones para extraer conclusiones, en pacientes frágiles ineligibles para platino, el cetuximab con paclitaxel podría ser de elección para el tratamiento de inducción (34).

En cuanto a estudios que comparen la inducción con cetuximab frente a quimioterapia sola, hay pocas publicaciones; destaca el estudio de fase II AGMT, que aleatoriza a 100 pacientes a recibir quimioterapia con cetuximab frente al esquema clásico de inducción TPF con similares tasas de respuesta y supervivencia global. La tasa de pacientes que pudieron completar la radioterapia sin interrupciones también fue equivalente en ambos brazos y en cuanto a la toxicidad el brazo sin cetuximab presentó más efectos adversos graves pero el brazo con cetuximab más toxicidad cutánea (35). En este contexto se ha publicado otro ensayo de fase II que compara la inducción con cetuximab, paclitaxel y carboplatino y posterior concomitancia de radioterapia con diferentes esquemas de quimioterapia y cetuximab, frente a controles históricos, con tasas de supervivencia libre de progresión a 2 años del 82 % en ambos brazos, superior a los controles históricos, por lo que concluyen que la suma de cetuximab a la quimioterapia de inducción y concomitante es una opción bien tolerada y eficaz (36). Sin embargo, un estudio de fase II de la EORTC cerró prematuramente por un aumento de toxicidad significativo al añadir cetuximab al esquema clásico de inducción TPF y al cisplatino concomitante con radioterapia, datos confirmados en otro fase II español que también demostró una elevada toxicidad (37), por lo que no parece que añadir el cetuximab a los esquemas de poliquimioterapia de inducción y concomitancia pueda suponer un beneficio en eficacia a los pacientes y además a expensas de una elevada toxicidad (38).

Con estos datos publicados hasta ahora, el papel del cetuximab en el tratamiento de inducción o concomitancia en tumores de cabeza y cuello localmente avanzados, tiene relevancia en aquellos pacientes frágiles o ineligibles para esquemas basados en platino, pudiendo utilizarse en esquemas de inducción, pero sobre todo en concomitancia con radioterapia.

En cuanto al contexto de adyuvancia, cetuximab se ha investigado en diferentes fases II en concomitancia con quimiorradioterapia, el estándar en esta situación, con modesto beneficio añadido al esquema habitual (39,40). Nuevamente, el cetuximab en este escenario puede considerarse una opción en caso de intolerancia a platinos en esta situación.

Desarrollo en enfermedad recurrente o metastásica

Por último, cetuximab es una piedra angular del tratamiento sistémico de los pacientes con enfermedad metastásica o recurrente en algún momento de su evolución, y ha sido ampliamente estudiado y desarrollado en este contexto, sobre todo en la era preinmunoterapia. En el inicio de su desarrollo se publicó en un estudio de fase II

que demostró que cetuximab en monoterapia era un tratamiento activo en pacientes pretratados con platino (41). Y un estudio de fase I-II ya planteaba su combinación con fluoropirimidinas y platino en primera línea para pacientes con tumores de cabeza y cuello recurrentes o metastásicos, con una tasa de respuestas del 36 % y aceptable tolerancia (42). A raíz de este ensayo, se diseñó el estudio de fase III que daría lugar al estándar de tratamiento en primera línea hasta la llegada de la inmunoterapia. La combinación de cetuximab con platino y fluorouracilo (esquema EXTREME) aumentaba de manera significativa la supervivencia global de 7,4 a 10,1 meses de mediana y la supervivencia libre de progresión respecto a la quimioterapia sin cetuximab (15). Desde entonces el esquema EXTREME se estableció como tratamiento estándar en primera línea en tumores recurrentes o metastásicos. Cabe destacar, que se han reportado hasta un 14 % de largos supervivientes con este esquema a más de 2 años, siendo su efecto citotóxico celular dependiente de anticuerpos uno de los motivos que se hipotetizan para estos resultados de control de enfermedad a largo plazo (43).

El cetuximab también se ha estudiado en este contexto en combinación con otros esquemas de quimioterapia. En un ensayo de fase II se evidenció que la combinación de cetuximab con cisplatino era no inferior al triplete con paclitaxel en términos de supervivencia libre de progresión, y de manera global ambos brazos mejor tolerados que el esquema EXTREME (44). Otro intento de mejorar la tolerancia de las combinaciones de cetuximab con diferentes quimioterápicos fue otro ensayo de fase II, que demostró que el esquema con cisplatino, docetaxel y cetuximab (esquema TPEx) en primera línea, obtenía tasas de respuestas del 44 % con medianas de supervivencia global y libre de progresión de 14 y 6,2 meses respectivamente (45). Con esos datos, se diseñó un ensayo de fase II que comparaba el esquema TPEx frente a EXTREME en primera línea de pacientes con tumores recurrentes o metastásicos, obteniendo medianas de supervivencia global muy similares pero con un mejor perfil de seguridad del esquema TPEx, por tanto, podría ser una alternativa terapéutica (46).

Por otro lado, hay que tener en cuenta que, en ocasiones, los pacientes por comorbilidades, fragilidad o situación funcional pueden no ser candidatos a recibir el esquema estándar en primera línea, y en este contexto, también se ha investigado el papel del cetuximab en combinación con taxanos dadas las buenas respuestas preliminares y el perfil de toxicidad manejable. La combinación de cetuximab con paclitaxel en primera línea en un ensayo de fase II obtuvo tasas de respuesta del 54 %, y se sugiere como potencial opción en pacientes no candidatos a platino, apoyando estos datos ensayos retrospectivos

de vida real (47,48). Esta asociación sinérgica de taxanos y cetuximab, también se ha evaluado en segunda línea en progresión a esquemas de platino mostrando cierta actividad y buena tolerancia (49).

Más allá de los esquemas con taxanos y en primera línea, en el escenario de enfermedad metastásica o recurrente, el cetuximab se ha investigado asimismo en asociaciones con otros agentes antitumorales como pemetrexed, con resultados negativos, inhibidores de PI3K, inhibidores de la vía mTOR y antiangiogénicos como el bevacizumab, con resultados muy modestos en cuanto a eficacia y vías abiertas de investigación actualmente.

CETUXIMAB EN LA ERA DE LA INMUNOTERAPIA

En la era de la inmunoterapia el escenario del tratamiento de los tumores de cabeza y cuello ha cambiado de manera sustancial, estableciéndose los inhibidores del punto de control como estándar en primera línea o posteriores si no lo han recibido previamente en enfermedad metastásica o recurrente. No obstante, el cetuximab sigue teniendo un papel en primera línea en aquellos pacientes con contraindicaciones para la inmunoterapia o CPS negativo, según las aprobaciones de las agencias reguladoras.

En los últimos años, el cetuximab ha sido objeto de investigación tanto en combinación con agentes de inmunoterapia como a la progresión de estos. En varios ensayos de fase II, la combinación de cetuximab con anticuerpos anti-PD-L1 como nivolumab o pembrolizumab ha demostrado datos prometedores de eficacia tanto en primera línea como en pacientes previamente tratados (50,51). Asimismo, se han desarrollado ensayos con combinaciones con otros fármacos similares como durvalumab o avelumab, en actual investigación. Sin embargo, la suma del agente inmunoterápico motolimod (agonista del receptor 8 tipo *tol*) al esquema EXTREME no parece aportar beneficios en eficacia globalmente (52). Por otro lado, y de manera muy interesante, se ha publicado recientemente un ensayo de fase II que evalúa la eficacia del tratamiento con cetuximab y paclitaxel en pacientes pretratados con inmunoterapia y platino, mostrando unas tasas de respuesta de casi el 70 % con medianas de supervivencia global de más de 13 meses, sugiriendo un potencial beneficio sinérgico inmunomodulador en el tratamiento secuencial del cetuximab y los anticuerpos anti-PDL1, que a día de hoy requiere más investigación (53).

En la tabla I se muestra un resumen de los principales ensayos clínicos desarrollados con cetuximab en el escenario de enfermedad metastásica o recurrente.

Tabla I. Principales ensayos clínicos de desarrollo de cetuximab en enfermedad recurrente o metastásica

Autor. Revista, año	Características del ensayo	Resultados
Bourhis J. JCO, 2008	Fase I/II cetuximab en combinación con platino y fluorouracilo en primera línea	ORR: 36 %
Vermorken JB. JCO, 2007	Fase II cetuximab monoterapia en previamente tratados con platino	ORR: 13 %
Vermorken JB. NEJM, 2008	Fase III cetuximab en combinación con platino y fluoropirimidinas frente a quimioterapia en primera línea	ORR: 20 % frente a 36 % rama experimental m OS: 7,4 frente a 10,1 m rama experimental
Bossi P. Annals of Oncology, 2017	Fase IIb de no inferioridad cetuximab con cisplatino +/- paclitaxel en primera línea	ORR: 41 % frente a. 51 % rama triplete m OS: 13 frente a 11 m rama triplete
Guigay J. Annals of Oncology, 2015	Fase II cetuximab, cisplatino y docetaxel en primera línea	ORR: 44 % m OS: 14 m
Guigay J. Lancet, 2021	Fase II TPExtreme frente a EXTREME en primera línea	ORR: 57 % en ambos brazos m OS: 14,5 TPEx frente a 13,4 m EXTREME
Hitt R. Annals of Oncology, 2012	Fase II cetuximab en combinación con paclitaxel en primera línea (pacientes <i>unfit</i> para platino)	ORR: 54 % m OS: 8,1 m
Knoedler M. Oncology, 2013	Fase II cetuximab en combinación con docetaxel en pacientes en progresión a esquema de platino	ORR: 11 % DCR 51 % m OS: 6,7
Chung CH. Cancer Research, 2022	Fase II cetuximab y nivolumab en primera y sucesivas	m OS: 11,4 m (pretratados) frente a 20,2 m (primera línea)
Sacco AG. Lancet Oncology, 2021	Fase II cetuximab y pembrolizumab en pacientes pretratados con platino	ORR: 45 %
Ferris RL. JAMA Oncology, 2018	Fase III motolimod/placebo asociado a EXTREME en primera línea	m OS: 13,5 frente a 11,3 no diferencias significativas
Gulati S. Clin Can Research, 2023	Fase II cetuximab con durvalumab en pacientes pretratados	ORR: 39 % m OS: 9,6 m (n = 35)
Koyama T. ESMO Open, 2024	Fase II cetuximab con paclitaxel en pacientes pretratados con inmunoterapia previamente	ORR: 69 % m OS: 13,3 m (n = 35)

ORR: overall response rate; m OS: median overall survival.

CONCLUSIONES

La vía de señalización de EGFR es clave en la carcinogénesis y la progresión del cáncer de cabeza y cuello y su inhibición constituye una diana terapéutica en este grupo de pacientes. El cetuximab es el único tratamiento biológico aprobado en este tipo de tumores y representa un fármaco eficaz que forma parte fundamental del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de estos pacientes en algún momento de la evolución de su enfermedad, con un papel relevante en la era de la inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chow LQM. Head and Neck Cancer. N Engl J Med. 2020;382(1):60-72. DOI: 10.1056/NEJMra1715715
2. Gillison ML, Chaturvedi AK, Anderson WF, Fakhry C. Epidemiology of Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2015;33(29):3235-42. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.6995
3. Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2017;18(7):40. DOI: 10.1007/s11864-017-0484-y
4. Rubin Grandis J, Melhem MF, Barnes EL, Twardy DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor- α

- and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1996;78(6):1284-92. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960915)78:6<1284::AID-CNCR17>3.0.CO;2-X
5. Bernier J. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer. *Expert Review of Anticancer Therapy*. 2006;6(11):1539-52. DOI: 10.1586/14737140.6.11.1539
 6. Cruz JJ, Ocaña A, Del Barco E, Pandiella A. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer. *Ann Oncol*. 2007;18(3):421-30. DOI: 10.1093/annonc/mdl175
 7. Fasano M, Della Corte CM, Viscardi G, Di Liello R, Paragliola F, Sparano F, et al. Head and neck cancer: the role of anti-EGFR agents in the era of immunotherapy. *Ther Adv Med Oncol*. 2021;13:1758835920949418. DOI: 10.1177/1758835920949418
 8. Bossi P, Resteghini C, Paielli N, Licitra L, Pilotti S, Perrone F. Prognostic and predictive value of EGFR in head and neck squamous cell carcinoma. *Oncotarget*. 2016;7(45):74362-79. DOI: 10.18632/oncotarget.11413
 9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350(21):2129-39. DOI: 10.1056/NEJMoa040938
 10. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-65. DOI: 10.1056/NEJMoa0804385
 11. Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winquist E, Villanueva C, et al. Cisplatin and fluorouracil with or without panitumumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck (SPECTRUM): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(8):697-710. DOI: 10.1016/S1470-2045(13)70181-5
 12. Machiels JP, Specenier P, Krauß J, Dietz A, Kaminsky MC, Lalami Y, et al. A proof of concept trial of the anti-EGFR antibody mixture Sym004 in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(1):13-20. DOI: 10.1007/s00280-015-2761-4
 13. Stewart JSW, Cohen EEW, Licitra L, Van Herpen CML, Khorprasert C, Soulieres D, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck [corrected]. *J Clin Oncol*. 10 de abril de 2009;27(11):1864-71.
 14. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, Hidalgo M, Agarwala SS, Siu LL. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2004;22(1):77-85. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.075
 15. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med*. 2008;359(11):1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa0802656
 16. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *The Lancet Oncology*. 2010;11(1):21-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70311-0
 17. Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008;358(11):1160-74. DOI: 10.1056/NEJMra0707704
 18. Goldstein NI, Prewett M, Zuklys K, Rockwell P, Mendelsohn J. Biological efficacy of a chimeric antibody to the epidermal growth factor receptor in a human tumor xenograft model. *Clin Cancer Res*. 1995;1(11):1311-8.
 19. Bianco C, Bianco R, Tortora G, Damiano V, Guerrieri P, Montemaggi P, et al. Antitumor activity of combined treatment of human cancer cells with ionizing radiation and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225 plus type I protein kinase A antisense oligonucleotide. *Clin Cancer Res*. 2000;6(11):4343-50.
 20. Huang SM, Harari PM. Modulation of radiation response after epidermal growth factor receptor blockade in squamous cell carcinomas: inhibition of damage repair, cell cycle kinetics, and tumor angiogenesis. *Clin Cancer Res*. 2000;6(6):2166-74.
 21. Bonner JA, Raisch KP, Trummell HQ, Robert F, Meredith RF, Spencer SA, et al. Enhanced apoptosis with combination C225/radiation treatment serves as the impetus for clinical investigation in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2000;18(21 Suppl):47S-53S.
 22. Inoue K, Slaton JW, Perrotte P, Davis DW, Bruns CJ, Hicklin DJ, et al. Paclitaxel enhances the effects of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody ImClone C225 in mice with metastatic human bladder transitional cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6(12):4874-84.
 23. Prewett MC, Hooper AT, Bassi R, Ellis LM, Waksal HW, Hicklin DJ. Enhanced antitumor activity of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody IMC-C225 in combination with irinotecan (CPT-11) against human colorectal tumor xenografts. *Clin Cancer Res*. 2002;8(5):994-1003.
 24. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, Meredith RF, Bonner JA, Khazaeli MB, et al. Phase I study of anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab in combination with radiation therapy in patients with advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2001;19(13):3234-43. DOI: 10.1200/JCO.2001.19.13.3234
 25. Bonner JA. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine*. 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa053422
 26. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, Nguyen-Tan PF, Sherman EJ, Weber RS, et al. Randomized Phase III Trial of Concurrent Accelerated Radiation Plus Cisplatin With or Without Cetuximab for Stage III to IV Head and Neck Carcinoma: RTOG 0522. *JCO*. 2014;32(27):2940-50. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.5633
 27. Gebre-Medhin M, Brun E, Engström P, Haugen Cange H, Hammarstedt-Nordenvall L, Reizenstein J, et al. ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy With Cisplatin Versus Cetuximab in Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *JCO*. 2021;39(1):38-47. DOI: 10.1200/JCO.20.02072
 28. Gillison ML, Trotti AM, Harris J, Eisbruch A, Harari PM, Adelstein DJ, 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
 29. Hitt R, Mesia R, Lozano A, Iglesias Docampo L, Grau JJ, Taberna M, et al. Randomized phase 3 noninferiority trial of radiotherapy and cisplatin vs radiotherapy and cetuximab after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy in patients with locally advanced unresectable head and neck cancer. *Oral Oncol*. 2022;134:106087. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2022.106087
 30. Sun L, Candelieri-Surette D, Anglin-Foote T, Lynch JA, Maxwell KN, D'Avella C, et al. Cetuximab-Based vs Carboplatin-Based Chemoradiotherapy for Patients With Head and Neck Cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022;148(11):1022-8. DOI: 10.1001/jamaoto.2022.2791
 31. Beckham TH, Barney C, Healy E, Wolfe AR, Branstetter A, Yaney A, et al. Platinum-based regimens versus cetuximab in definitive chemoradiation for human papillomavirus-unrelated head and neck cancer. *Int J Cancer*. 2020;147(1):107-15. DOI: 10.1002/ijc.32736
 32. Zandberg DP, Cullen K, Bentzen SM, Goloubeva OG. Definitive radiation with concurrent cetuximab frente a radiation with or without concurrent cytotoxic chemotherapy in older patients with squamous cell carcinoma of the head and neck: Analysis of the SEER-medicare linked database. *Oral Oncol*. 2018;86:132-40. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2018.09.023
 33. Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, William WN, Glisson BS, Lin HY, et al. Induction Chemotherapy and Cetuximab for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Results From a Phase II Prospective Trial. *JCO*. 2010;28(1):8-14. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.0425
 34. Marín-Jiménez JA, Oliva M, Peinado Martín P, Cabezas-Camarero S, Plana Serrahima M, Vázquez Masedo G, et al. Paclitaxel Plus

- Cetuximab as Induction Chemotherapy for Patients With Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy. *Front Oncol.* 2022;12:953020. DOI: 10.3389/fonc.2022.953020
35. Keil F, Hartl M, Altorjai G, Berghold A, Riedl R, Pecherstorfer M, et al. Docetaxel, cisplatin and 5-FU compared with docetaxel, cisplatin and cetuximab as induction chemotherapy in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: Results of a randomised phase II AGMT trial. *Eur J Cancer.* 2021;151:201-10. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.051
 36. Seiwert TY, Melotek JM, Blair EA, Stenson KM, Salama JK, Witt ME, et al. Final Results of a Randomized Phase 2 Trial Investigating the Addition of Cetuximab to Induction Chemotherapy and Accelerated or Hyperfractionated Chemoradiation for Locoregionally Advanced Head and Neck Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;96(1):21-9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.04.030
 37. Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Lozano A, García C, et al. A Phase 2 Open Label, Single-Arm Trial to Evaluate the Combination of Cetuximab Plus Taxotere, Cisplatin, and 5-Fluorouracil as an Induction Regimen in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;94(2):289-96. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2015.10.019
 38. Specenier PM, Remenar E, Buter J, Schrijvers DL, Bergamini C, Licitra LF, et al. TPF plus cetuximab induction chemotherapy followed by biochemoradiation with weekly cetuximab plus weekly cisplatin or carboplatin: a randomized phase II EORTC trial. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2219-24. DOI: 10.1093/annonc/mdx300
 39. Harari PM, Harris J, Kies MS, Myers JN, Jordan RC, Gillison ML, et al. Postoperative Chemoradiotherapy and Cetuximab for High-Risk Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *JCO.* 2014;32(23):2486-95. DOI: 10.1200/JCO.2013.53.9163
 40. Mesía R, Rueda A, Vera R, Lozano A, Medina JA, Aguiar D, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol.* 2013;24(2):448-53. DOI: 10.1093/annonc/mds291
 41. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, Koralewski P, Diaz-Rubio E, Rolland F, et al. Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Toxicity of Cetuximab As a Single Agent in Patients With Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck Who Failed to Respond to Platinum-Based Therapy. *JCO.* 1 de junio de 2007;25(16):2171-7.
 42. Bourhis J, Rivera F, Mesía R, Awada A, Geoffrois L, Borel C, et al. Phase I/II study of cetuximab in combination with cisplatin or carboplatin and fluorouracil in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006;24(18):2866-72. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.3547
 43. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Knierim L, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the extreme trial. *JCO.* 2014;32(15_suppl):6021-6021. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.6021
 44. Bossi P, Miceli R, Locati LD, Ferrari D, Vecchio S, Moretti G, et al. A randomized, phase 2 study of cetuximab plus cisplatin with or without paclitaxel for the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Annals of Oncology.* 2017;28(11):2820-6. DOI: 10.1093/annonc/mdx439
 45. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, Sire C, Kerger JN, Tennevet I, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: a multicenter, phase II GORTEC study. *Annals of Oncology.* 2015;26(9):1941-7. DOI: 10.1093/annonc/mdv268
 46. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouziid E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):463-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5
 47. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* 2012;23(4):1016-22. DOI: 10.1093/annonc/mdr367
 48. Rubió-Casadevall J, Cirauqui Cirauqui B, Martínez Trufero J, Plana Serrahima M, García Castaño A, Carral Maseda A, et al. TTCC-2019-Q2: real-world evidence of first-line cetuximab plus paclitaxel in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol.* 2023;13:1226939. DOI: 10.3389/fonc.2023.1226939
 49. Knoedler M, Gauler TC, Gruenwald V, Matzdorff A, Schroeder M, Dietz A, et al. Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Oncology.* 2013;84(5):284-9. DOI: 10.1159/000345453
 50. Chung CH, Li J, Steuer CE, Bhateja P, Johnson M, Masannat J, et al. Phase II Multi-institutional Clinical Trial Result of Concurrent Cetuximab and Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research.* 2022;28(11):2329-38. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3849
 51. Sacco AG, Chen R, Worden FP, Wong DJL, Adkins D, Swiecicki P, et al. Pembrolizumab plus cetuximab in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: an open-label, multi-arm, non-randomised, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2021;22(6):883-92. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00136-4
 52. Ferris RL, Saba NF, Gitlitz BJ, Haddad R, Sukari A, Neupane P, et al. Effect of Adding Motolimod to Standard Combination Chemotherapy and Cetuximab Treatment of Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: The Active8 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1583. DOI: 10.1001/jamaoncol.2018.1888
 53. Koyama T, Kiyota N, Boku S, Imamura Y, Shibata N, Satake H, et al. A phase II trial of paclitaxel plus biweekly cetuximab for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer previously treated with both platinum-based chemotherapy and anti-PD-1 antibody. *ESMO Open.* 2024;9(6):103476. DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103476