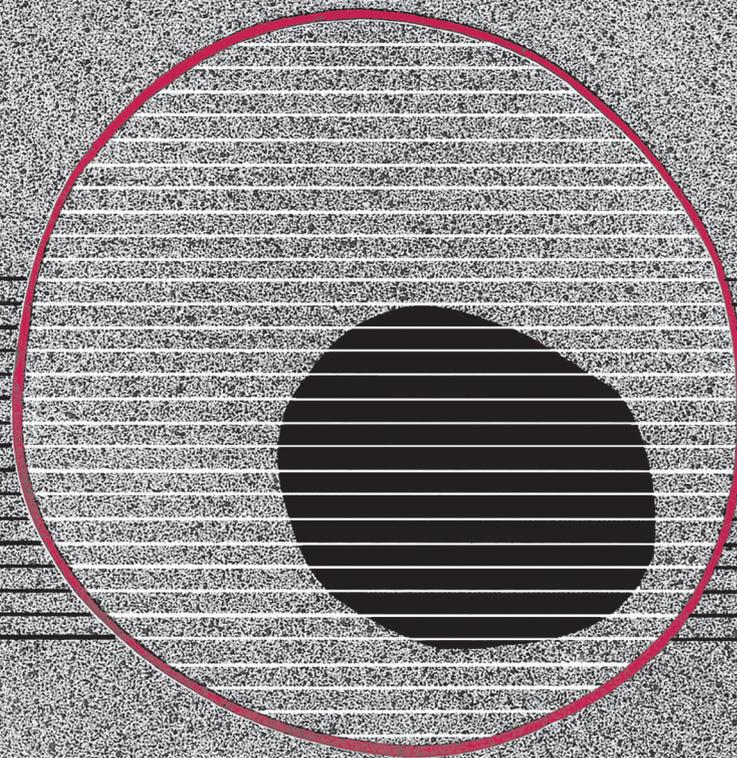


revisiones en

CÁNCER

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (I)

VOL. 30, NÚM. 3, 2016



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 30

NÚM. 3

Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC): 15 años de historia (2001-2016) J. J. Cruz Hernández, R. Mesía Nin, J. C. Adansa Klain	85
Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello N. Dueñas Cid, A. López Pousa	93
Carcinoma escamoso localmente avanzado e irreseccable J. Lambea Sorrosal, E. Quilez, N. Galán	102
Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica S. Cabezas-Camarero, P. Pérez Segura	112
Papel de la radioterapia y la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica F. Puebla Díaz	124
Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello C. García Girón, B. Llorente Ayala, M. García González	134
Nuevos fármacos en cáncer escamoso de cabeza y cuello A. Berrocal, C. Ávila	141

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 30

No. 3

Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group: 15 years of experience (2001-2016) J. J. Cruz Hernández, R. Mesía Nin, J. C. Adansa Klain	85
Organ preservation in head and neck squamous cell carcinoma N. Dueñas Cid, A. López Pousa	93
Locoregionally advanced or unresectable squamous cell carcinoma J. Lambea Sorrosal, E. Quilez, N. Galán	102
Treatment of the recurrent unresectable or metastatic disease S. Cabezas-Camarero, P. Pérez Segura	112
Role of radiotherapy and reirradiation in recurrences and metastatic disease F. Puebla Díaz	124
Cetuximab in head and neck squamous cell carcinoma C. García Girón, B. Llorente Ayala, M. García González	134
New drugs in squamous cell carcinoma of head and neck A. Berrocal, C. Ávila	141

Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC): 15 años de historia (2001-2016)

J.J. CRUZ HERNÁNDEZ¹, R. MESÍA NIN², J.C. ADANSA KLAIN¹

¹Hospital Clínico Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca. ²Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) se constituyó en 2001 y durante 15 años ha registrado 1.508 casos de carcinoma de cabeza y cuello (CCyC) tratados con esquemas de quimio y quimiorradioterapia en 104 hospitales españoles.

El grupo, desde su inicio, ha focalizado sus actividades en el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento, siendo el estudio de nuevos esquemas con quimiorradioterapia en enfermedad localmente avanzada su principal objetivo. Durante este tiempo, el TTCC ha desarrollado trece ensayos clínicos, y muchos de ellos han contribuido al conocimiento clínico del tratamiento de cabeza y cuello.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Quimioterapia. Quimiorradioterapia. TTCC. Grupo de investigación. Grupo cooperativo.

EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO (CYC). ESTADÍSTICA Y RELEVANCIA

Los tumores de CyC pueden desarrollarse en más de 30 sitios anatómicos, tales como los senos paranasales, nasofaringe, orofaringe (amígdala, paladar blando, base de lengua), hipofaringe, laringe, cavidad oral (mucosa oral, encía, paladar duro, lengua y suelo de boca), lengua y glándulas salivales, y se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos. La mayoría se originan en las capas epiteliales del tracto aerodigestivo superior, siendo más del 90% carcinomas de células escamosas. Los principales factores de riesgo son el consumo de alcohol y tabaco, y la infección por los virus HPV y Epstein-Bar.

Los carcinomas de cabeza y cuello de células escamosas (CECC) tienen un comportamiento clínico heterogé-

ABSTRACT

The Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC) was created in 2001 and over a period of 15 years it registered 1508 cases of head and neck carcinoma (H&NC) treated chemo and chemoradiotherapy schemes in 104 Spanish hospitals.

The group has always focused its activities on the development of new strategies of treatments for H&NC, being his better aim, the study of new schemes of treatment with chemo-radiotherapy in locally advanced disease. Over 15 years, the TTCC has performed thirteen clinical trials, and many of these have contributed to the clinical knowledge of the treatment of H&NC.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Chemotherapy. Chemoradiotherapy. TTCC. Research groups. Cooperative group.*

neo y una respuesta variable a los tratamientos. A pesar de la introducción del tratamiento multimodal, el 40-50% (1) de los pacientes con enfermedad avanzada recurren, lo cual crea la necesidad de ampliar el conocimiento de la biología, prevención, diagnóstico y tratamiento.

El cáncer de CyC afecta mundialmente a más de medio millón de individuos al año (2), ocupando el sexto lugar en incidencia mundial y en conjunto es una de las neoplasias con mayor morbimortalidad y diversidad genética (3). Su incidencia ha registrado un aumento del 265% en los últimos 30 años (4), y la European Head and Neck Society (EHNS) estima que, teniendo en cuenta el crecimiento de la población mundial y el envejecimiento, la incidencia aumentará en torno a un 30% para el año 2020. El número de nuevos casos de cáncer de CyC (cavidad bucal, faringe, laringe) en Estados Unidos fue

de 53.640 en el año 2013, lo que representa casi el 3% de los cánceres en adultos (5). En Europa, aproximadamente 150.000 nuevos casos de carcinoma de cabeza y el cuello se producen anualmente, y mueren aproximadamente 70.000 personas por esta razón cada año (6), con tasas de mortalidad para hombres y mujeres del 18 y 3 por cada 100.000, respectivamente (7). En países del Mediterráneo y del Lejano Oriente hay mayor incidencia de cáncer nasofaríngeo, siendo endémica en algunas áreas (8).

En los países europeos ha habido un incremento demostrable de la incidencia de cáncer oral y faríngeo en las últimas 3 décadas, especialmente entre los hombres en Inglaterra, Escocia, República Checa, Dinamarca, Estonia, Alemania, Lituania, Eslovaquia, Eslovenia, España y los Países Bajos. En varones, Francia tenía las tasas europeas más altas de incidencia registradas (rango: 14,82-58,39 por 100.000), seguida de España (rango: 8,77-28,06 por 100.000), Eslovaquia (rango: 14.15-27.20 por 100.000), Suiza y Eslovenia; observándose una tendencia a la baja de la mortalidad en Finlandia, Alemania, Italia, Noruega, Eslovenia, Suiza, España e Inglaterra (9).

Las tasas estimadas más altas de incidencia estandarizada por edad por 100.000 para el cáncer oral y de labio (ambos sexos y todas las edades) se encuentran en España y Hungría (10).

En pacientes jóvenes la incidencia del CECC, según informes de EE. UU., Canadá, Gran Bretaña, España, Escandinavia, India y Japón, es de aproximadamente 1-8% de todos los cánceres de CyC, y hay evidencias que sugieren que esta incidencia podría estar aumentando (11). La supervivencia a los 5 años para los pacientes entre 15 y 45 años es del 54%, y del 35% en el grupo de mayor edad (≥ 75 años de edad), siendo mayor en las mujeres (51%) que hombres (39%) (12).

En países de nuestro entorno, como Portugal, entre 2.500 y 3.000 nuevos casos de cáncer de CyC son diag-

nosticados cada año, siendo el cuarto tumor más frecuente, con mayor incidencia en hombres (4 hombres/1 mujeres) en edades comprendidas entre 50 y 70 años, según datos proporcionados por el Grupo de Estudios do Cancro da Cabeça e Pescoço (GECCP).

La Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) en su informe "Las Cifras del Cáncer en España" recoge los últimos datos de incidencia, mortalidad, supervivencia y prevalencia de cáncer en España. Solo en España se diagnostican entre 12.000 y 14.000 nuevos casos cada año, siendo la incidencia estimada para el año 2012 de tumores de labio, cavidad oral y faringe del 3,5%, con una mortalidad del 3,3% para el mismo periodo.

En la estimación de la prevalencia para el año 2012 para ambos sexos en España, los tumores de labio, cavidad oral y faringe ocupan el décimo lugar, y el cáncer de laringe el puesto 14, aunque en la separación por sexos, en el hombre ocupan el sexto y séptimo lugar, y en la mujer los puestos 14 y 21 respectivamente (13,14).

El avance en el conocimiento de la influencia del tabaco, el alcohol y el HPV en la enfermedad, y los adelantos en las técnicas quirúrgicas y de radioterapia, así como en las diferentes estrategias de quimioterapia (15), han contribuido al aumento de la supervivencia global a 5 años para el cáncer de la nasofaringe, orofaringe e hipofaringe (38,1% a 56,7%; 36,3% a 49,1% y 28,3% al 33,3%) de 1974 a 1997 (16), pero en enfermedad recurrente y/o metastásica el pronóstico continúa siendo pobre. Los tratamientos de quimiorradioterapia indicados en esta patología, han tenido y tienen una toxicidad que ha limitado el avance de los esquemas, y el foco de atención de muchos investigadores se ha centrado en las décadas pasadas en la búsqueda de opciones de tratamiento más eficaces con menor toxicidad, en la preservación del órgano laríngeo y su función, así como en comprender mejor la biología molecular de estos tumores, las lesiones preneoplásicas

TABLA I

INCIDENCIA, MORTALIDAD Y PREVALENCIA A 5 AÑOS ESTIMADAS PARA EL AÑO 2012 EN ESPAÑA (AMBOS SEXOS)

Cáncer	Incidencia			Mortalidad			5 años de prevalencia		
	Total	(%)	ASR	Total	(%)	ASR	Total	(%)	Prop.
Labios, cavidad oral	4.098	1,9	4,7	1.117	1,1	1,2	11.811	2,0	29,8
Nasofaringe	350	0,2	0,5	188	0,2	0,2	909	0,2	2,3
Faringe, otras localizaciones	1.530	0,7	2,1	765	0,7	1,0	3.792	0,7	9,6
Laringe	3.182	1,5	4,1	1.321	1,3	1,5	11.200	1,9	28,3
Todos los cánceres de C y C	9.160	3,49	11,4	3.391	3,3	3,9	27.712	4,8	70
Todos los tumores (excluidos los tumores cutáneos no melanoma)	215.534	100	249,16	102.762	100	98,1	581.688	100	1.467,6

Origen: *Las Cifras del Cáncer en España*, 2016, SEOM. Datos de incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia 5 años solo para la población adulta, ASR (age-standardized rate = tasa relativa ajustada por edad) y proporciones por 100.000. Adaptado por J. Adansa Klain.

y en la identificación de perfiles genéticos que permitan reconocer aquellos pacientes que puedan tener mayor probabilidad de responder a las nuevas terapias y dianas tumorales, y ayuden a prevenir, diagnosticar, pronosticar y tratar adecuadamente a esta población de pacientes.

La UE está promoviendo políticas de estilo de vida que podrían ayudar a prevenir el 80% de los cánceres de CyC. Sin embargo, se requiere una estrategia más amplia de prevención que incluya el diagnóstico precoz y las campañas de sensibilización para reducir el número de cáncer de cabeza y cuello pacientes (17).

Hoy como nunca antes, el abordaje diagnóstico y terapéutico multidisciplinar del paciente con tumor de CyC es clave para conseguir el máximo beneficio; a lo largo de la evolución de la enfermedad los pacientes pasará por diversas especialidades médicas tales como Anatomía Patológica, Radiología, Otorrinolaringología, Cirugía Maxilofacial, Cirugía plástica y Reconstructiva, Neurocirugía, Estomatología, Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Foniatras, Nutricionistas, Psicólogos; por ello los denominados Comités de Tumores, creados para fomentar la comunicación y facilitar el intercambio de conocimientos e información entre todos los profesionales sanitarios implicados en el tratamiento del cáncer, existen hoy en la mayoría de centros hospitalarios, con carácter consultivo, son de vital importancia para alcanzar el mayor beneficio terapéutico (18).

LOS GRUPOS COOPERATIVOS (GC). ANTECEDENTES Y VALOR AÑADIDO

El nacimiento de los GC de investigación en cáncer fue hace algo más de 50 años en EE. UU., casi en paralelo con el desarrollo de los fármacos antineoplásicos (19). En España comienzan a crearse a principios de los noventa, siendo el más antiguo el Grupo Germinal Oncológico creado en 1994, y al año siguiente: GECP, TTD, GEICAM y SOLTI. Actualmente funcionan diecisiete Grupos Cooperativos Nacionales con actividad investigadora (20).

La SEOM define a los Grupos Cooperativos como entidades científicas sin ánimo de lucro formadas por oncólogos médicos y otros especialistas médicos dedicados al cáncer que se unen con el fin de promover la investigación en los diferentes tratamientos oncológicos (pulmón, mama, tumores digestivos, tumores de cabeza y cuello, etc.) (21).

EL TTCC: HISTORIA

En el año 2000 se celebró en Salamanca el 1^{er} Simposium Internacional de Cabeza y Cuello, donde un grupo de oncólogos médicos conscientes de la necesidad de avanzar en el estudio y tratamiento de estos tumores, sen-

taron las bases del futuro GC con el objetivo de establecer programas específicos de quimioterapia, básicamente protocolos, basados en la evidencia. No fue hasta el año siguiente, el 13 de febrero de 2001 cuando se constituyen como asociación sin ánimo de lucro, no gubernamental, con la misión de promover la investigación clínica en el cáncer de CyC en España.

La visión de los 15 miembros fundadores, era y sigue siendo integradora, transversal, democrática e innovadora. Desde entonces, sus miembros son oncólogos médicos, y la investigación se centra en los tratamientos sistémicos del cáncer de CyC; a lo largo de estos años las múltiples disciplinas que participan en el diagnóstico, tratamiento, y prevención del cáncer de CyC se han ido integrando paulatinamente al TTCC, para una mejor comprensión y acercamiento al tratamiento de estos pacientes, mediante la creación de Subgrupos y/o acuerdo entre sociedades implicadas en esta patología, con el convencimiento de que la investigación clínica multidisciplinar estructurada bajo el amparo de un GC puede facilitar el desarrollo de ensayos clínicos independientes y metodológicamente superiores a las experiencias individuales de investigadores y hospitales.

TTCC. ORGANIZACIÓN Y FUNCIONAMIENTO

OBJETIVOS Y FINES DEL GRUPO

Los objetivos y fines del TTCC son los que se describen a continuación:

- Fomentar el estudio molecular de la génesis y curso evolutivo de los diferentes tipos de cáncer de cabeza y cuello.
- Fomentar el desarrollo de estudios clínicos que promuevan una mejora en la estrategia del tratamiento de esta enfermedad y otras afines.
- Fomentar el estudio epidemiológico-molecular de estas patologías.
- Promover la labor asistencial de los pacientes con este tipo de cáncer.

ESTRUCTURA

La Asamblea General (AG) es el órgano supremo del TTCC. Los estatutos establecen la obligación de convocar a todos los miembros como mínimo una vez al año. Entre las funciones de la AG están la aprobación de las cuentas anuales, la elección de los miembros y la aprobación de la gestión de la Junta Directiva (JD).

La Tesorería del grupo cuenta con una asesoría externa, en relación a las obligaciones contables, fiscales y tributarias, con el fin de poder desarrollar la actividad de acuerdo con la normativa vigente.

La JD gestiona y representa al TTCC, está constituida por un presidente, un vicepresidente, un secretario, un tesorero y 10 vocales, se reúne al menos dos veces al año. Todos los cargos que componen la Junta Directiva son Ad Honorem.

Los miembros de la JD son electos cada cuatro años, según el siguiente sistema: 8 de los mismos serán los socios que más pacientes hayan incluido en los ensayos clínicos del GC en los 4 años previos a la convocatoria a elecciones, debiendo aceptar su derecho a conformarla; 4 serán directamente electos en Asamblea General, mediante candidatura individual, y en votación interna entre estos 12 socios se elige el Presidente de la JD; los 2 miembros restantes serán propuestos por el nuevo Presidente electo, entre los socios más activos de la Asociación en aquellas facetas ligadas al cumplimiento de los fines del GC, como coordinación de estudios o ensayos clínicos, u organización de cursos y actividades, que son ratificados por votación de la Junta Directiva.

Existen diferentes grupos de trabajo en el TTCC:

- Grupo de Trabajo en Calidad.
- Grupo de Trabajo en Congresos y Reuniones científicas.
- Grupo de Trabajo en la Coordinación con otras Sociedades.
- Grupo de Trabajo en Investigación Básica y Translacional.
- Grupo de Trabajo en Difusión/Formación/Publicaciones.

Desde el año 2007, la Secretaría Técnica está gestionada por una empresa especializada en servicios a la industria, contratada para tal fin, que proporciona apoyo logístico y técnico a la JD y a la Asamblea, así como la coordinación de las Reuniones bianuales, la comunicación entre los socios, la emisión del Boletín TTCC y las Newsletters, y la gestión de la página web del grupo: www.ttccgrupo.org.

FUNCIONAMIENTO

El desarrollo de ensayos clínicos dentro un GC implica un esfuerzo de colaboración entre muchas partes, desde los Coordinadores, los Investigadores principales, la industria farmacéutica, los CEIC, las agencias reguladoras, y a veces de las CRO. El proceso se inicia con la propuesta del proyecto de investigación a la JD para su revisión, viabilidad y aprobación. Después de la aprobación del estudio, se redacta un protocolo completo que se somete a valoración por múltiples partes internas y externas, donde se valoran aspectos metodológicos, normativos, económicos y legales. En paralelo se busca financiación pública o privada, que se concreta mediante acuerdos. Finalmente, el GC ofrece a sus miembros la participación llevando a cabo

entrevistas de factibilidad, teniendo en general prioridad los miembros más reclutadores en los estudios del TTCC, como medida para garantizar el éxito en el reclutamiento. Durante el desarrollo de estudio, los coordinadores, con el apoyo del asesor/coordinador de operaciones clínicas, monitorizan la actividad de los centros en arreglo con las CRO, evaluando periódicamente a través de datos, informes y auditorías la evolución del proyecto. Estas prácticas aseguran la calidad y la integridad de los resultados del ensayo y la seguridad de los pacientes; además, permite identificar problemas prácticos durante la ejecución del estudio. El control de la calidad en los procesos y en los resultados es un objetivo crucial del grupo.

Al final del estudio se presentan los informes a las agencias reguladoras, y se prepara la publicación de los resultados de acuerdo a las PNT de autoría. Las normas y reglamentos se encuentran a disposición de todos los miembros. Desde el 2007 todos los ensayos clínicos cumplen con los requisitos del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), y son registrados en ClinicalTrial.gov antes de su comienzo. De esta forma se garantiza que todos los resultados de los ensayos clínicos del TTCC, positivos o negativos, se publiquen en revistas científicas de revisión por pares. La transparencia en la norma es un pilar fundamental en el funcionamiento de los grupos cooperativos (22).

RESULTADOS

Conforman el TTCC 148 socios, distribuidos en 104 hospitales públicos y privados de la geografía española.

En el transcurso de estos 15 años, el TTCC se ha convertido en un GC consolidado, porque su estructura y funcionamiento le han conducido a obtener resultados en la investigación del cáncer de cabeza y cuello, quedando reflejados en las 7 comunicaciones a congresos, 3 de ellas orales, y publicaciones en *European Journal of Cancer* (23), *Annals of Oncology*, *British Journal of Cancer* and *International Journal of Radiation Oncology*.

Desde su creación, más de 1.500 pacientes han aceptado colaborar en los 13 ensayos clínicos del grupo. Todos ellos han otorgado su consentimiento informado y conocen que los ensayos clínicos promovidos por el TTCC disponen siempre su correspondiente número EudraCT, de las autorizaciones de los Comités Éticos de Investigación Clínica de los hospitales participantes y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Desde 2007 el TTCC edita una Newsletter propia, que cuenta con las aportaciones científicas de los especialistas que forman parte del grupo. Se trata de una forma de difusión dinámica y accesible en versión electrónica en la página web del TTCC: www.ttccgrupo.org.

Desde principio del 2015, el grupo, adaptándose a las nuevas tendencias en comunicación en las redes sociales, ha creado su cuenta en Twitter @ttccgroup.

La divulgación de los resultados de las investigaciones del grupo se enlaza al objetivo de la formación mediante la celebración bianual del Congreso TTCC, donde se analiza el estado del arte y los nuevos adelantos en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello. En los congresos del TTCC se aúnan los intereses de todas las disciplinas que participan en el tratamiento de estos pacientes, y ha contado con ponentes de la categoría de los Dres. Myhyi Al-Sarraf, J.B. Vermorken, E.E. Vokes, M.R. Posner, J. Bourhis, A. Paccagnella, E. Cohen, N. Lee y J.L. Lefebvre. Se han celebrado seis ediciones de este Congreso TTCC, el primero de ellos el año 2005 en Barcelona, y los siguientes en 2007 en Salamanca, 2009 en Zaragoza, 2011 en Valencia, 2013 en Madrid, 2015 en Málaga y el próximo se celebrará en Bilbao a principios del año 2017. El Congreso TTCC reúne a cientos de especialistas cuya actividad es acreditada basándose en la encomienda de gestión concedida por los Ministerios de Educación, Cultura y Deporte y de Sanidad y Consumo al Consejo general de Colegios Oficiales de Médicos, y crédito reconocidos por el “European Accreditation Council for CME” (EACCME) de la UEMS.

Concientizados y comprometidos en la formación de los MIR y especialistas noveles de Oncología Médica, Oncología Radioterápica, ORL, Cirugía Maxilofacial o Cirugía Plástica, el TTCC y el Grupo Español de Oncología Radioterápica en Cabeza y Cuello (GEORCC) entre 2010 y 2014, llevaron a cabo cinco ediciones del “Curso de Formación Conjunta en Tumores de Cabeza y Cuello”, actualmente reconvertido en “Congreso de residentes de tumores de cabeza y cuello” cuya primera edición se llevó a cabo este año en Barcelona. En la misma línea, desde el año 2010 se puso en marcha una iniciativa docente destinada a darles a jóvenes oncólogos en formación (o ya especialistas) la oportunidad de rotar por un periodo de 2 meses en algunos centros de prestigio mundial en el manejo e investigación de los tumores de esa área (24).

LÍNEAS DE TRABAJO

La actividad fundamental del TTCC es la investigación clínica, en especial los ensayos clínicos de fase II y III, buscando nuevas opciones de tratamiento de vanguardia en áreas de necesidad médica insatisfecha con alto valor terapéutico para los pacientes.

Esta es la situación actual de los proyectos de investigación del TTCC:

Estudios activos en fase de reclutamiento:

- “Estudio aleatorizado y controlado de platino-cetuximab combinados con docetaxel (grupo TPEx) o con 5FU (grupo Extreme) en pacientes con cán-

cer epidermoide de cabeza y cuello recurrente o metastásico” TPExtreme, GORTEC 2014-01 N.º EudraCT 2014-000048-14.

- “Identification of tissue biomarkers related to late toxicity in head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy or bioradiotherapy” TOX-TTCC 2015-01 EudraCT 2015-003012-21.
- “Análisis mutacional en cáncer epidermoide de cabeza y cuello. Implicaciones pronósticas y predictivas de respuesta en el ensayo clínico fase III TTCC-2007-01” GEN-TTCC-2007-01: FIS 2014-2017.

Estudios activos en fase de seguimiento:

- “Ensayo clínico fase III aleatorizado, multicéntrico, de quimioterapia de inducción con la combinación Docetaxel, Cisplatino y 5-Fluoracilo (TPF) seguido de tratamiento concomitante con Cisplatino y radioterapia convencional versus TPF seguido de tratamiento concomitante con Cetuximab y radioterapia convencional, en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable” TTCC 2007-01 (25), Eudract: 2007-005540-24, NCT00716391.

Estudios cerrados pendientes de publicación:

- “Estudio fase II de la combinación de panitumumab con paclitaxel como tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico” TTTCC-2009-03 (26,27), VECTITAX, Eudract: 2010-018898-37, NCT01264328.
- “Caracterización de las variantes genéticas implicadas en la susceptibilidad al desarrollo de carcinomas escamosos de cabeza y cuello en la población española y respuesta al tratamiento y toxicidad” TTCC-2010-05 (28), FIS 2011-2013.

Estudios publicados:

- “Estudio Fase II multicéntrico, abierto, randomizado, de Docetaxel/Cisplatino y Cisplatino/5-Fluorouracilo, como quimioterapia neoadyuvante en pacientes con cáncer localmente avanzado de cabeza y cuello” TAX.ES1.202 (29).
- “Estudio fase II “Ensayo fase II de capecitabina en monoterapia como tratamiento paliativo en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en recaída locoregional y/o metastásico tras tratamiento previo con platino” XEL-CYC-TTCC (30,31), Eudract: 2004-002352-34.
- “Estudio fase II abierto, no controlado y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de cetu-

ximab (Erbix®) en combinación con paclitaxel semanal en 1.ª línea de tratamiento de pacientes con un carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente y/o metastásico” Estudio 62 202-684, ERBITAX (32,33), Eudract: 2005-003010-15.

- “Ensayo clínico fase II/III aleatorizado, multicéntrico de quimioterapia de inducción con la combinación Docetaxel, Cisplatino y 5-Fluorouracilo (TPF) versus el esquema cisplatino y 5-Fluorouracilo (PF), ambos seguido de tratamiento concomitante con cisplatino y radioterapia convencional versus tratamiento concomitante con cisplatino y radioterapia convencional, en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable” XRP6976F / 2503 (34) NCT00261703, Los datos de este ensayo fueron integrados al Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group, publicado en 2013 (35).
- “Estudio fase II abierto y multicéntrico para evaluar la eficacia y seguridad de la combinación de Erbitux® con quimioterapia (combinación TPF: Taxotere®, Cisplatino, Fluorouracilo) administrada de forma neoadyuvante en pacientes con un carcinoma escamoso localmente avanzado-irreseccable de cabeza y cuello” (36) NEO-TPFE-TTCC, Eudract: 2006-005329-42.
- “Estudio fase II con radioterapia (RT) convencional + centimano para evaluar la supervivencia específica libre de laringectomía total en pacientes afectados de un carcinoma escamoso de laringe localmente avanzado resecable, estadios III o IVA, en respuesta tras tratamiento con quimioterapia de inducción tipo TPF” TTCC 2007-02 (38), Eudract: 2008-000332-40, NCT00765011.

Estudios de próxima apertura:

- “Estudio observacional, retrospectivo para valorar la eficacia largo plazo de la quimioterapia de inducción seguida de quimio-radioterapia sola en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable” QRAD2503-TTCC-2015-02 AEMPS: EPA-OD.

El TTCC con su investigación clínica y traslacional ha contribuido a la mejora de los resultados del tratamiento de los diversos cánceres de CyC tanto en Europa como en Estados Unidos, y sus publicaciones son de referencia en Guías Internacionales como la NCCN o ESMO (38), y ha diseñado la mayoría de las Guías de manejo del cáncer de Cabeza y Cuello de la SEOM (39-41). El TTCC aspira a una de posición de liderazgo en Europa y para ello ha buscado colaborar con otras asociaciones o GC de otros países, tales como el Groupe d’Oncologie Radiothérapie Tête Et Cou (GORTEC),

el Grupo alemán Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), la EORTC Head and Neck Cancer Group, así como estableciendo acuerdos con grupos nacionales como el Grupo Español de Oncología Radioterápica para el Tratamiento de Cáncer de Cabeza y Cuello (Grupo GEORCC) y el Grupo de Investigación en Oncología de Cabeza y Cuello (IOCC), para avanzar por este camino.

Finalmente, el TTCC como GC valora la importancia de integrar la opinión y necesidades de aquellos que se ven directamente afectados por los tumores de CyC, los pacientes, y para ello mantiene una estrecha relación con organizaciones como Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) (42), apoyándolas en diversos proyectos destinados a aumentar la información de su enfermedad, de concienciación y sensibilización a la sociedad, su representatividad social y mejorar su posición dentro del sistema nacional de salud y favorecer el acceso a los mejores tratamientos. Durante estos años hemos elaborado guías (43) y manuales con información (44) en hábitos saludables, manual del paciente y consejos prácticos disponibles en la página web del grupo (45).

CONCLUSIÓN

Los tumores de CyC en conjunto son un problema sanitario de solución compleja, y el TTCC desde sus comienzos ha promovido proyectos destinados a comprender, conocer y tratar mejor a esta población de pacientes.

Durante tres lustros los oncólogos médicos, los oncólogos radioterápicos, los cirujanos especialistas en otorrinolaringología y patología cervicofacial, y los especialistas en cirugía oral y maxilofacial, han aprendido lecciones valiosas sobre cómo trabajar en un GC, encontrando un espacio donde exponer y compartir sus puntos de vista y su arte en el tratamiento del cáncer de CyC. Los proyectos multidisciplinarios del TTCC han tenido un eco importante en la comunidad médica nacional e internacional, reflejo esto del alto rigor científico que el grupo intenta mantener en sus iniciativas.

El alto nivel científico de los miembros del TTCC queda reflejado en las múltiples intervenciones de estos en congresos nacionales e internacionales, y en las publicaciones específicas del área que tratamos, adquiriendo una progresiva relevancia en Europa, al encontrarse entre los GC más productivos de nuestro continente en cáncer de cabeza y cuello.

Nos ha tocado vivir una época de grandes adelantos en la terapéutica de estos tumores, muchos de ellos llevados a cabo por grupos cooperativos; el TTCC no ajeno a esto, sin dejar de lado el trabajo realizado, observa las apasionantes oportunidades que se abren con el estudio de la genómica, la proteómica, la inmunología, así como en su diagnóstico precoz y prevención. Los grupos coope-

rativos tienen el potencial de poder realizar investigación competitiva y de calidad, aportando un valor añadido tanto para el paciente como para la sociedad. La integración de la investigación con la práctica clínica garantiza una mayor calidad de los servicios de salud y una mejor y más rápida implantación de los avances científicos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de estos tumores, y un cuidado más ético y eficiente de los pacientes con tumores de cabeza y cuello.

CORRESPONDENCIA:

Juan Jesús Cruz Hernández
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario de Salamanca
Paseo San Vicente, 88-182
37007 Salamanca
e-mail: jjcruz@usal.es

BIBLIOGRAFÍA

- De Cecco L, Nicolau M, Giannoccaro M, et al. Head and neck cancer subtypes with biological and clinical relevance: Meta-analysis of gene-expression data. *Oncotarget* 2015;6(11):9627-42.
- Robert I, Haddad MD. *Multidisciplinary Management of Head and Neck Cancer*. Boston: Brigham and Women's Hospital, Boston; 2011.
- Leemans C R, Braakhuis BJM, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2011;11:9-22.
- Fejér Enikő R, Bodi A, Egyed-Zsigmond I, Jung I, Voidázan S, Ábrám Z. Specific Characteristics of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Mures Area. *Acta Medica Marisiensis* 2015;61(3):206-8.
- Vokes EE. *Cáncer de cabeza y cuello*. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 19ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2016.
- Head and Neck week 2014 - European Parliament event report, Sep 2014 <http://www.ecpc.org/Documents/Policy&Advocacy/ECPC%20initiatvses/Head%20and%20neck%20cancer%20event%20report%2022092014.pdf>
- Gregoire V, Lefebvre JL, Licitra A, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2010;21(suppl 5): v184-6.
- Vokes EE. *Cáncer de cabeza y cuello*. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna*, 19ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2016.
- Mr Oladejo Olaleye, MPH MRCS DOHNS MBBS, Dr Rehan Kazi, PhD FACS FRCS, Professor Hisham Mehanna, PhD FRCS BMedSc, Institute of Head and Neck Cancer Studies and Education (InHANSE), Coventry United Kingdom, The Changing Epidemiological Paradigm Of Oral And Pharyngeal Cancers In Europe Over 30 Years, Presentation S242, 8th International Conference on Head and Neck Cancer, 2012.
- Report the State of Oral Health in Europe, 2012. Disponible en: <http://www.oralhealthplatform.eu/wp-content/uploads/2015/09/Report-the-State-of-Oral-Health-in-Europe.pdf>.
- Blair EA. Head and Neck Carcinoma in the Young Patient. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/855871-overview#a1>.
- Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, On behalf of the EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 5):v184-v186. DOI:10.1093/annonc/mdq185.
- Las cifras del cáncer en España. Madrid: SEOM; 2016. Disponible en: http://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/LA_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_2016.pdf
- Cancer Factsheets. Disponible en: <http://eco.iarc.fr/eucan/Default.aspx>
- Baxi S, Fury M, Ganly I, Rao S, Pfister D. Ten Years of Progress in Head and Neck Cancers. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* : JNCCN 2012;10(7):806-10.
- Lopes Carvalho A, Nobuko Nishimoto I, Califano JA, Paulo Kowalski L. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: A site-specific analysis of the SEER database. *Int. J. Cancer* 2005. 114, 806-16.
- Head and Neck week 2014 - European Parliament event report, Sep 2014 <http://www.ecpc.org/Documents/Policy&Advocacy/ECPC%20initiatvses/Head%20and%20neck%20cancer%20event%20report%2022092014.pdf>
- Mesía R. Abordaje multidisciplinario del cancer de cabeza y cuello. Una visión real para el siglo XXI. Madrid: You&Us; 2011.
- Gallardón Rincón D. Grupos Cooperativos de Investigación en Cáncer. *GAMO*, Vol. 8 N.º 5, septiembre-octubre 2009. p. 173-5.
- Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica, Dossier 2015. Madrid: SEOM; 2015.
- Grupos Cooperativos Nacionales de Investigación en Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/apoyo-a-la-investigacion/ayudas-proyectos-investigacion-clinica/que-son-los-grupos-cooperativos#sthash.qUViTyZN.dpuf>
- Mahillo F. GEICAM: Historia del Grupo. *CIBOMA*, N.º 5, Julio de 2006. Disponible en: www.ciboma.org.
- Fonseca E, Grau JJ, Sastre J, García-Gómez JM, Rueda A, Pastor M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin/docetaxel versus cisplatin/5-fluoracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomised phase II study. *Eur J Cancer* 2005; 41(9),1254-60.
- Noticias de Grupos Cooperativos. SEOM. Disponible en: <http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprof/documentacion/boletinseom/2010/70/10-noticiagrupos-coop-bol70.pdf>
- Annals of Oncology* (2014) 25 (suppl_4): iv340-iv356. 10.1093/annonc/ndu340 ESMO 2014 Abstarct: 7640
- "Phase II study of first-line paclitaxel (PTX) with panitumumab (P) in patients with metastatic or recurrent head and neck cancer: TTCC-2009-03 study", has been selected for Oral Presentation at the 18th ECCO - 40th ESMO European Cancer Congress in Vienna.
- Estudio de fase II de paclitaxel (PTX) más panitumumab (P) como tratamiento de primera línea en pacientes (pts) con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico: estudio TTCC-2009-03. XV congreso SEOM, Madrid 2015. Póster n.º P-363.
- Fernández Mateos J, del Barco Morillo E, Mesía Nin R, Pérez-Ruiz E, Castelo Fernández B, Vázquez Fernández S. Estudio Preliminar de Caracterización de Polimorfismos de Susceptibilidad al Carcinoma Escamoso de Cabeza y Cuello en Población Española, XIV Congreso Nacional de SEOM 2013, Premio a la mejor comunicación oral.
- Fonseca E, Grau JJ, Sastre J, García-Gómez JM, Rueda A, Pastor M, et al. Induction chemotherapy with cisplatin/docetaxel versus cisplatin/5-fluorouracil for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: A randomised phase II study. *European J Cancer* 2005; 41:1254-60.
- Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Gil-Armaiz I, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010; 8;102(12):1687-91.
- Martínez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, Irigoyen A, Hitt R, Lambea J, et al. Phase II study of capecitabine as palliative

- treatment for patients (p) with squamous head and neck cancer (HNC) with locoregional and/or metastatic relapse after previous platinum-based treatment (PBT): Final results of Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). *J Clin Oncol* 2009;27:15s (Supl. 6047).
32. Hitt R, Irigoyen A, Cortés-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ, Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). 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.
 33. Hitt R, Irigoyen A, Núñez J, Grau J, García Sáenz J, Pastor M, et al. Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
 34. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216-25.
 35. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, Posner MR, Vermorken JB, Cruz Hernandez JJ, et al; Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer, Induction Project, Collaborative Group. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013;31(23):2854-60. DOI: 10.1200/JCO.2012.47.7802.
 36. 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;1,94(2):289-96.
 37. Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Lozano A, García C, et al.; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). 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.
 38. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, Felip E, EHNS-ESMO-ESTRO Guidelines Working Group. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (Supl. 5): v184-v186.
 39. Mesía R, Pastor M, Grau JJ, del Barco E; SEOM. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (HNC) 2013. *Clin Transl Oncol* 2013 15(12):1018-24.
 40. Mesía Nin R, Pastor Borgoñón M, Cruz Hernández JJ, Isla Casado D; SEOM (Spanish Society for Medical Oncology). SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12(11):742-8.
 41. Guías de Práctica Clínica para el Tratamiento del Cáncer de Cabeza y Cuello. Clinical & Traslational Oncology (CTO) 2010/1. Disponible en: <http://www.ttccgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=xKW6VrShztI%3D&tabid=484>
 42. <http://s783ff1c0d64ea84d.jimcontent.com/download/version/1359385019/module/5659256816/name/EI%20c%20C3%A1ncer%20de%20cabeza%20y%20cuello.pdf>
 43. <http://www.seom.org/publicaciones/publicaciones/1114-2%20COLECCIÓN%20ONCOvida?lang=es>
 44. <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-ori/orl>
 45. <http://www.ttccgrupo.org/LinkClick.aspx?fileticket=hnpPwkD-hJ%2bQ%3d&tabid=78&language=es-ES>

Preservación de órgano en tumores de cabeza y cuello

N. DUEÑAS CID, A. LÓPEZ POUZA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

RESUMEN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello representa el 5% de los cánceres diagnosticados en la población adulta. En torno a dos tercios de estas neoplasias se diagnostican en una fase locorregional avanzada (estadios III y IV). El tratamiento clásico para el carcinoma localmente avanzado ha sido la cirugía seguida habitualmente de radioterapia, que implica en muchas ocasiones la pérdida de función.

Seleccionando adecuadamente los pacientes, la combinación de quimioterapia y Radioterapia en estos estadios obtiene un porcentaje importante de preservación de la función de órgano, sin impacto negativo en la supervivencia.

Tanto la quimioterapia de inducción (usualmente basada en el esquema TPF) como la quimio-radioterapia concomitantes, permiten conservación de laringe en un 30-60% de pacientes. La preservación laríngea no es el único determinante de la calidad de vida de estos pacientes, conservar la fonación natural, la deglución, la respiración natural o la ausencia de deformidades estéticas son objetivos de los tratamientos conservadores.

Todos los pacientes con estadios avanzados de cáncer de cabeza y cuello deben ser valorados por equipos multidisciplinarios con experiencia, antes de la realización del primer tratamiento, para informar a los pacientes y sus familias acerca de las alternativas de tratamiento (quirúrgicas y no quirúrgicas), las posibles complicaciones de cada tratamiento, y la necesaria educación al paciente. Un Comité de Tumores ORL puede potencialmente mejorar el manejo y la supervivencia de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Cabeza y cuello. Quimioterapia de inducción. Quimio-radioterapia. Conservación órgano.

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of head and neck represents about 5% of cancers diagnosed in the adult population. Around two thirds of these cancers are diagnosed as advanced locoregional stage (stage III and IV). The standard treatment for locally advanced carcinoma was usually surgery followed by radiation therapy, often involving loss of function.

By properly selecting patients, the combination of chemotherapy and radiotherapy in these stages allows a significant percentage of preservation of organ function without negative impact on survival.

Larynx preservation is feasible either by induction chemotherapy (usually based on TPF schema) or concomitant chemoradiotherapy in 30-60% of patients. Laryngeal preservation is not the only determinant of the quality of life of these patients, preserving the natural phonation, swallowing function, natural breathing or absence of aesthetic deformities are targets of conservative treatments.

All of the patients with advanced stages of cancer of the head and neck should be evaluated by multidisciplinary and experienced team previous to the first treatment, to inform patients and their families about alternatives of treatments (surgical and nonsurgical), complications of each treatments, and patient education. A multidisciplinary tumor board can potentially change management and improve survival.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Induction chemotherapy. Concurrent chemo-radiotherapy. Organ preservation.*

INTRODUCCIÓN

En el momento del diagnóstico, aproximadamente el 60-70% de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello son diagnosticados como tumor localmente avanzado. En términos generales, se define el carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA) como los estadios III y IVa-b (T3-4, N0-1, o cualquier T con N2-3) (1,2).

El tratamiento clásico para el CCCLA ha sido la cirugía radical seguida en la mayoría de las ocasiones de radioterapia (RT). Este procedimiento lleva implícito en muchas ocasiones la pérdida de función del órgano y de la estética, con el consecuente impacto en la calidad de vida de estos pacientes (pérdida de voz, necesidad de traqueostoma, dificultad deglutoria, etc.). En un artículo publicado en el que se les preguntaba a los pacientes antes de ser tratados cuales eran sus prioridades, el punto más importante fue la supervivencia, seguido de la astenia, la alteración de mucosas, la voz y la apariencia (3).

Desde los años 90, diferentes estrategias como son las cirugías parciales, tratamientos basados en quimiorradioterapia concomitante, y el empleo de quimioterapia de inducción se desarrollaron para intentar la preservación de órgano, con especial énfasis en la conservación de la función laríngea. Plantear un tratamiento conservador no quirúrgico constituye una alternativa válida a la laringectomía total (LT) en un grupo seleccionado de pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe estadios III y IV, permitiendo además preservar la función de la laringe en un porcentaje de éstos. La complejidad de las estrategias conservadoras hace necesaria una infraestructura asistencial y profesional especializada, y deben ser realizados de forma multidisciplinar en centros experimentados, con valoración previa en Comités de Tumores (4,5).

La toxicidad aguda y crónica derivada de los tratamientos puede en ocasiones hacer peligrar la vida del paciente y preservar la laringe no siempre implicará funcionalidad. Las neumonías por aspiración constituyen una de las complicaciones más severas de los pacientes con una laringe no funcionante. La Supervivencia libre de disfunción (tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con quimioterapia de inducción o quimiorradioterapia hasta la muerte por cualquier causa, recaída local, LT o parcial, traqueotomía o tubo de alimentación) debería ser el objetivo de los estudios que analizan las estrategias de preservación de órgano (6).

En la valoración inicial multidisciplinar de tratamiento de los pacientes con CCCLA se deben valorar no solo los factores clínicos dependientes del tumor (localización, extensión locorregional del tumor, resecabilidad), sino también las posibles secuelas funcionales y la preferencia del paciente.

ENFERMEDAD RESECABLE VS. IRRESECABLE

Históricamente se ha dividido la enfermedad localmente avanzada en *resecable e irresecable*. No obstante, desde la 7ª edición de las guías de la AJCC se ha modificado por *moderadamente avanzada* (T4a) y *muy avanzada* (T4b) (7). Este cambio se ha realizado debido a la creciente tendencia de realizar tratamientos no-quirúrgicos a pacientes considerados resecables. Otras causas son la dificultad de establecer unos criterios universales respecto a la resecabilidad de dichos tumores y la existencia de pacientes en los cuales podría obtenerse una cirugía R0, pero rechazan el tratamiento quirúrgico o presentan contraindicaciones médicas a este (8).

Existe evidencia suficiente para recomendar el tratamiento con radioterapia (RT) o con quimioterapia (QT) combinada con RT como tratamiento radical, con unos resultados equivalentes a la cirugía y mejor funcionalidad (9).

El objetivo de la preservación de órganos en los tumores de cabeza y cuello es, por tanto, el de controlar la enfermedad tumoral sin comprometer la supervivencia, optimizando la función del órgano y la estética.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Existen tres posibles enfoques terapéuticos para la enfermedad localmente avanzada resecable (T3-4a, N0-1 o cualquier T N2-3). Las tres opciones son las siguientes:

1. Quimiorradioterapia +/- vaciamiento radical. Manteniendo la cirugía de rescate en caso de enfermedad residual o recidivante.
2. Quimioterapia de inducción (QTI) seguida de RT vs. quimiorradioterapia (QRT).
3. Tratamiento quirúrgico del tumor primario + vaciamiento cervical seguido de tratamiento adyuvante (QRT vs. RT).

QUIMIORRADIOTERAPIA CON INTENCIÓN RADICAL

La administración de quimioterapia y radioterapia concomitante (QRT) ha mostrado ser superior a la RT sola en los múltiples ensayos clínicos fase III en los que se ha evaluado, demostrando beneficios tanto en supervivencia como en preservación de órgano (10-13).

Se han explorado distintos tipos de combinaciones de quimioterapia, siendo cisplatino 100 mg/m² trisemanal la que ha demostrado ser superior al resto, aún con cifras bajas de supervivencia, pudiendo solo un 30-50% de los pacientes con CCCLA alcanzar una supervivencia mayor a 3 años.

Cabe destacar que entre un 40-50% de los pacientes no son capaces de recibir la QT con cisplatino prevista

cuando esta se asocia a la RT, por la alta tasa de toxicidad tanto aguda como tardía (14,15). Además, no se ha demostrado si dicho beneficio en supervivencia se limita únicamente a los pacientes que reciben los 3 ciclos de QT o se aplica también a todos los pacientes tratados, independientemente de la dosis de cisplatino recibida. Aunque existen estudios favorables a administrar únicamente 2 ciclos de cisplatino si este se asocia a un tratamiento con RT acelerada (16,17).

Para mejorar la tolerancia al tratamiento de QRT se han explorado otros esquemas de QT, existiendo actualmente suficiente evidencia para sustituir cisplatino por carboplatino semanal concomitante con la RT, manteniendo una eficacia similar (18,19).

Bonner y cols. publicaron en 2006 datos de un estudio fase III que comparaba el tratamiento de QRT estándar con cisplatino vs. el brazo de RT con cetuximab semanal (20). Los datos actualizados en 2015 (21), después de 5 años de seguimiento con 70 pacientes incluidos tras discontinuación temprana del estudio por lento reclutamiento, mostró un mejor perfil de tolerancia con esta combinación, pudiendo completarse el tratamiento previsto en un 83% de los casos, con menor reducción de dosis en la rama de biorradioterapia (BRT) (34% de los pacientes), principalmente por mucositis y toxicidad cutánea. Además, no hubo diferencias en supervivencia, control locorregional, o patrón de recidiva. Este estudio permitió la aprobación del tratamiento de BRT en pacientes seleccionados con CCCLA.

El metaanálisis MACH-NC publicado en el año 2000 englobó los datos de los estudios disponibles para enfermedad localmente avanzada (22). Los resultados mostraron que añadir QT al tratamiento con cirugía y/o RT en tumores de cabeza y cuello no metastásicos, aumentaba la supervivencia global en un 4% total a 5 años, pasando de un 32% a un 36% -HR 0,90 (0,85-0,94). El mayor beneficio (8%) se observó en los pacientes que recibían la QT concomitante con la RT.

El resultado actualizado del metaanálisis MACH-NC, publicado en 2009 (23), que incluyó un total de 17.346 pacientes tratados en 93 ensayos clínicos randomizados, mostró un beneficio absoluto en supervivencia global del 4,5% a 5 años con la adición de quimioterapia al tratamiento locorregional (HR de muerte de 0,88; $p < 0,0001$). Un mejor resultado se observó con el tratamiento de QRT en comparación con QTI, con un beneficio absoluto en supervivencia global del 6,5% a 5 años (HR de muerte del 0,81; $p < 0,0001$).

Dissección cervical

Múltiples estudios han estudiado el papel de la dissección cervical tras tratamiento locorregional, principalmente tras QRT (24-27) con resultados dispares. Se puede concluir en global que, en caso de respuesta

completa local y adenopática confirmada por PET-TC tras el tratamiento, la tasa de recidiva locorregional es muy baja, con lo que puede recomendarse no realizar dissección cervical.

Virus del papiloma (28,29)

El cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (VPH) ha aumentado su incidencia durante los últimos años. Esta enfermedad comporta unas características moleculares, biológicas y epidemiológicas (pacientes más jóvenes y no relacionado con el hábito tabáquico) distintas a la enfermedad VPH negativa, considerándose en la actualidad una enfermedad de mejor pronóstico. Sin embargo, no existe suficiente evidencia para realizar un tratamiento menos intenso en estos pacientes. Se requieren más estudios prospectivos para confirmar estas características y recomendar un cambio en el paradigma de tratamiento en estos pacientes.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Quimioterapia de inducción con dobles

Los primeros estudios randomizados que incluían el tratamiento con QTI comparándolo con el tratamiento locorregional, publicados entre los años 80 y 90 (30,31), no mostraron un aumento de supervivencia global con la incorporación de la QT, aunque sí mostraron cambios en el patrón de recaída, disminuyendo la probabilidad de metástasis a distancia. También se observó una correlación entre la respuesta al tratamiento de inducción con QT y la respuesta y durabilidad de esta al tratamiento posterior con RT (Tabla I).

El primer estudio randomizado prospectivo fue el estudio de Veteranos (VALGS) publicado en 1991 (32). Se incluyeron 332 pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado a recibir 3 ciclos de QTI con cisplatino + 5FU (PF) seguida de RT (permitiéndose laringectomía de rescate si no existía respuesta) vs. cirugía seguida de RT. Tras un seguimiento de 33 meses, no se objetivaron diferencias entre los 2 grupos. Sí hubo diferencias en el patrón de recidiva, con más recidivas locales ($p = 0,0005$) y menos recidivas a distancia ($p = 0,016$) en el grupo de QTI. Un total de 59 pacientes (36%) del grupo de QTI requirieron de laringectomía de rescate, con una preservación de laringe funcional en un 64% de los casos.

El siguiente estudio que exploró esta estrategia fue el *EORTC 24891* publicado en 1996 (33). Este estudio fase III de no inferioridad, incluyó 194 pacientes con tumores de hipofaringe localmente avanzados resecables a recibir tratamiento de preservación de laringe (3 ciclos de QTI con PF y, si obtenían una respuesta completa, RT

TABLA I

Estudio	n	Brazos	Preservación de órgano	SG
VALGS	332	Cirugía → RT QTI (PF x3) → RT	64% a 2 a	68% a 2 a 68% a 2 a p = 0,9846
EORTC 24891	194	Cirugía → RT QTI (PF x3) → RT	42% (3 a) y 35% (5 a)	25 m 44 m HR 0,86; p = 0,06
RTOG 91-11	520	QTI (PF x3) → RT QRT (CDDP) RT	88% (2 a) 75% (2 a); p < 0,001 70% (2 a); p = 0,005	39% a 10 a 28% a 10 a; p = 0,08 32% a 10 a; p = 0,29
EORTC 24954	450	QTI (PFx4) → RT QRT (PF)	36,2% (5 a) 30,5% (5 a) n.s.	5,1 a 4,4 a HR 0,91, n.s.

complementaria) vs. tratamiento locorregional convencional con cirugía.

El grupo de QTI se consideró equivalente al grupo de laringectomía, con una supervivencia mediana de 44 meses en el grupo de QTI vs. 25 meses en el grupo de cirugía (HR 0,86; p = 0,006). Nuevamente se objetivó un descenso en la tasa de recidivas a distancia en el grupo de QTI (25% vs. 36%; p = 0,041) y no hubo diferencias significativas en la tasa de recidiva local (12% vs. 17%), regional (19% vs. 23%) y segundas neoplasias (16% vs. 13%). La tasa de laringe funcional a 5 años fue del 35% (22%-48%) en el grupo de QTI.

El estudio *RTOG 91-11*, publicado en 2013 (34,35) fase III randomizó 520 pacientes afectados de carcinoma escamoso de glotis o supraglotis localmente avanzado resecable a recibir tratamiento en uno de los 3 brazos del estudio: QTI con PF seguido de RT (rama control); QRT concomitante con cisplatino o RT sola. El objetivo principal fue la supervivencia libre de laringectomía.

Tras 10,8 años de seguimiento, los resultados para la supervivencia libre de laringectomía fueron favorables para las 2 ramas que incluían QT respecto a la RT sola. El grupo de tratamiento concomitante obtuvo mejores tasas de preservación de laringe y control locorregional, sin diferencias entre el grupo de QTI seguida de RT y el de RT sola.

En supervivencia global tampoco se encontraron diferencias significativas, aunque el resultado fue inferior en el grupo de tratamiento concomitante que en el grupo de inducción -HR 1,25 (0,98-1,61); p = 0,08-, sin diferencias en toxicidades crónicas. No obstante, hubo un mayor número de muertes no atribuidas al cáncer en el grupo de tratamiento concomitante (30,8% QRT, 20,8% QTI y 16,9% RT sola), pudiendo ser causados por efectos secundarios no identificados con el sistema de monitorización actual (36).

Los autores concluyeron que la mayor tasa de mortalidad en el grupo de QRT podría explicar la diferencia no significativa en supervivencia global en el grupo de QTI.

El grupo francés desarrolló el estudio *EORTC 24954* (37), donde compararon en 450 pacientes con CCCLA de laringe o hipofaringe resecables, el tratamiento con QTI con PFx 4 ciclos seguido de RT vs. QRT con el mismo esquema de PF x 4 ciclos concomitante con RT. Tras 6,5 años de seguimiento, no hubo diferencias en supervivencia con una laringe funcional -HR 0,85 (0,68-1,06)- ni en supervivencia global o SLP. Los efectos secundarios locales, tanto agudos como crónicos, fueron mayores en el grupo concomitante.

Como se ha comentado previamente, el metaanálisis de MACH-NC (21) demostró un mayor impacto en SG con el tratamiento de QRT. Sin embargo, la incapacidad de controlar la enfermedad a distancia y la importante toxicidad principalmente en forma aguda presentada con dicho tratamiento, facilitó el desarrollo de estudios con QTI previo al tratamiento locorregional.

En la actualización del 2009 del metaanálisis de MACH-NC (22) se confirmó que la QTI no mostraba un incremento en supervivencia significativo (2,4% a 5 años, HR de muerte 0,96 (0,90-1,02); p = 0,18), aunque un subanálisis de los esquemas que incluyeron platino-5FU (PF) mostró un beneficio en supervivencia global del 5% significativo (p = 0,05) (38).

Sin embargo, sí se observó con la QTI, una reducción en la incidencia de metástasis como primer lugar de recidiva -HR 0,73 (0,61-0,88); p = 0,001-, que fue superior a la objetivada con el tratamiento de QRT -HR 0,88 (0,77-1,00); p = 0,04.

Es importante remarcar que en dicho estudio existía una gran heterogeneidad entre los tratamientos de inducción evaluados, algunos con una eficacia controvertida, no realizaron distinción entre tumores resecables e irresecables y, además, no incluían estudios realizados con

la QT estándar actualmente, basada en el triplete taxano-platino- 5FU.

QTI basada en tripletes

La superioridad de la quimioterapia basada en tripletes (taxano - platino - 5FU) en el CCCLA ha sido demostrada en varios estudios fase III (39-45,49) resumidos en la tabla II.

El grupo francés publicó el estudio *GORTEC 2000-01* (41) comparando el tratamiento con TPF (docetaxel, cisplatino y fluorouracilo) con el estándar hasta la fecha: PF, seguido de RT o QRT (según el protocolo de cada centro), en pacientes con CCCLA de laringe o hipofaringe resecables, con el objetivo principal de evaluar la tasa de preservación laríngea.

El resultado actualizado en ASCO 2015 (42) mostró una tasa de preservación laríngea a 3, 5 y 10 años del 70,3% vs. 57,5%, 74,0% vs. 58,1% y 70,3% vs. 46,5% para TPF y PF, respectivamente. También hubo una tasa superior de supervivencia libre de disfunción laríngea en el brazo tratado con el triplete. La supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP) y el control locoregional mostraron un beneficio no significativo con el tratamiento con TPF.

Dos estudios parecidos desarrollados siguiendo esta línea fueron el *EORTC 24971-TAX 323* (43) y el *TAX 324* (44), ambos publicados en 2007.

Estos ensayos fase III prospectivos, incluyeron 358 y 501 pacientes, con CCCLA resecables o irresecables, a recibir tratamiento en 2 ramas de tratamiento, la rama experimental con TPF y la rama control con PF, seguidos de tratamiento complementario con RT vs. QRT con carboplatino semanal.

En ambos estudios, la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fue significativamente supe-

rior para el brazo que incluía tratamiento con TPF. Cabe destacar que tanto la SG como la SLP en el estudio *TAX 324* (QTI seguida de QRT) fue más de 3 veces superior para ambas ramas, respecto al *EORTC 24971-TAX 323*.

Respecto a las toxicidades, no hubo diferencias relevantes entre los 2 estudios, objetivándose más efectos secundarios grado 3 y 4 de leucopenia y neutropenia en el grupo del tratamiento con el triplete; y mayor trombocitopenia, náuseas, vómitos, y mucositis en el grupo que recibió PF. La tasa de muertes secundaria a toxicidad no fue mayor en el grupo que recibió TPF, lo que puede asociarse al hecho que se realizó profilaxis con antibioterapia y factor estimulador de colonias granulocíticas (G-CSF).

El resultado de ambos estudios concluye, por tanto, que el tratamiento con TPF es superior en términos de SLP y SG, mostrando una correcta tolerancia.

Se publicó en 2009 un subestudio del *TAX 324* (45) donde se seleccionó únicamente a los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe. La SG y SLP en ambos grupos, fue superior para el tratamiento con TPF respecto al PF, con un HR de muerte de 0.62 (0.41-0.94); $p = 0,024$. También se demostró que para los pacientes resecables de inicio, la supervivencia libre de laringectomía fue superior para la rama del triplete respecto a la del doblete, con un HR de 0,59 (0,37-0,95); $p = 0,030$.

No quedó resuelto tras la publicación de dichos estudios, si el mejor tratamiento complementario tras QTI era la RT sola o en combinación con QT. Tampoco especificaron si el hecho de añadir QT a la RT complementaria, aumentaba las toxicidades agudas o crónicas de forma significativa (46-48).

El grupo español, publicó también un ensayo clínico fase III de QTI con triplete (49), aunque empleando el esquema PPF (paclitaxel - cisplatino - 5FU) y comparándolo con el doblete con PF, ambos brazos seguidos de QRT con cisplatino 100 mg/m². Dicho estudio, con un

TABLA II

Estudio	n	Brazos	SLP	SG
GORTEC 2000-01	213	QTI (TPF x3) → QRT/RT	58% a 3 a	70,3% a 3a
		QTI (PF x3) → QRT/RT	44% a 3 a $p = 0,11$	57,5% a 3a $p = 0,03$
EORTC 2491 - TAX 323	358	QTI (TPF x4) → RT	11 m	18,8 m
		QTI (PF x4) → RT	8,2 m HR 0,72; $p = 0,007$	14,5 m HR 0,73; $p = 0,02$
TAX 324	501	QTI (TPF x3) → QRT	36 m	71 m
		QTI (PF x3) → QRT	13 m HR 0,71; $p = 0,004$	30 m HR 0,70; $p = 0,006$
Hitt, et al.	382	QTI (PPF x3) → QRT	20 m	43 m
		QTI (PF x3) → QRT	12 m $p = 0,006$	37 m $p = 0,06$

total de 382 pacientes, mostró también un beneficio en SLP a favor del brazo de PPF. La SG, aunque fue superior, no fue estadísticamente significativa. En un análisis por subgrupos, se objetivó que las diferencias en SG eran mayores para el grupo de pacientes con enfermedad irreseccable de entrada, siendo estas estadísticamente significativas. El tratamiento fue igualmente bien tolerado en el brazo del triplete.

Una vez demostrada la superioridad del tratamiento de inducción con TPF, fue necesario compararlo con el *gold standard*, la QRT concomitante (Tabla III). No obstante, no se ha podido demostrar hasta la fecha superioridad en SG respecto a QRT (50-53).

El grupo español desarrolló otro ensayo clínico fase III (50) con esta intención. Se randomizaron 439 pacientes con CCCLA irreseccable, a recibir tratamiento con QTI (TPF x 3 ciclos o PF x 3 ciclos) seguida de QRT (7 semanas de tratamiento de RT con cisplatino 100 mg/m²) vs. tratamiento con QRT sola siguiendo el mismo esquema. Los objetivos principales del estudio fueron supervivencia libre de progresión (SLP) y tiempo hasta fallo de tratamiento (TTF).

Dicho estudio no mostró diferencias significativas entre las ramas de tratamiento para SLP, TTF o supervivencia global. Las toxicidades por QTI seguida de QRT fueron aceptables.

Otro estudio negativo fue el *PARADIGM* (51), que incluyó 145 los cuáles recibieron QTI con TPF seguido de QRT vs. QRT (ambas con cisplatino concurrente con la RT), en pacientes con CCCLA reseccables e irreseccables. No mostró diferencias estadísticamente significativas en su objetivo primario, supervivencia global, con una tasa mayor de toxicidades en forma de neutropenia febril en el grupo que incluía el tratamiento de inducción.

Otro ensayo que no consiguió demostrar un beneficio en supervivencia global con el uso de QTI fue el estudio *DeCIDE* (52,53), un fase III randomizado que comparó el brazo de QRT (empleando un esquema distinto con docetaxel - 5FU - hidroxurea concomitante con la RT) con QTI (TPF x 2 ciclos) seguido del mismo esquema de

QRT, en 280 pacientes. No hubo diferencias significativas en SG. Además, menos de un 75% de los pacientes pudo realizar tratamiento con 5FU en la concomitancia con la RT por toxicidades, sobre todo en forma de mucositis y toxicidad hematológica.

Tras una respuesta parcial o completa con el tratamiento de QTI en pacientes con cáncer de laringe, se puede valorar realizar QRT con cisplatino 100 mg/m² o, para minimizar las toxicidades que esta combinación presenta, se puede plantear la QRT con otras QT menos tóxicas como carboplatino semanal (52-54), cetuximab semanal (55,56) o RT sola.

Para explorar la eficacia del tratamiento concomitante con biorradioterapia (BRT), se desarrolló el ensayo fase II *TREMPIN* (56) donde se incluyeron 153 pacientes y, tras QTI con TPF x 3 ciclos, se randomizaron 116 pacientes que habían obtenido buena respuesta (> 50%) a recibir tratamiento en una de las 2 ramas del estudio: la rama A de tratamiento estándar con QRT con cisplatino 100 mg/m² o la rama B con cetuximab semanal durante la RT. Como cabía esperar, el cumplimiento fue superior para la rama de BRT, aunque hubo toxicidades importantes en ambas ramas de tratamiento, principalmente toxicidad grado 3/4 cutánea en la rama de BRT y toxicidad renal y hematológica en la rama de QRT, sin diferencias en la tasa de mucositis grado 3/4. Respecto al objetivo principal del estudio, preservación laríngea, no hubo diferencias tras 3 meses. Tampoco en los objetivos secundarios de supervivencia global o preservación de función laríngea. A destacar, que aunque hubo más recidivas locales en la rama de BRT, se pudo realizar una mejor cirugía de rescate en esta rama, con lo que no hubo impacto en supervivencia global.

CONCLUSIONES

La evidencia científica actual y las principales guías clínicas internacionales (1,2,4,5) recomiendan en el caso de CCCLA de orofaringe y/o tumores de mejor pronós-

TABLA III

Estudio	n	Brazos	SLP	SG
Hitt, et al.	439	QTI (TPF x3) → QRT	14,6 m	35,6 m
		QTI (PF x3) → QRT	14,3 m	37,1 m
		QRT	13,8 m	29,4 m
			n.s.	n.s.
PARADIGM	145	QTI (TPF x3) → QRT		73% a 3 a
		QRT		78% a 3 a
				HR 1,09; p = 0,77
DeCIDE	280	QTI (TPF x2) → QRT	67% a 3 a	75% a 3 a
		QRT	64% a 3 a	73% a 3 a
		*QRT: docetaxel - hidroxurea - 5FU	HR 0,76; p = 0,02	HR 0,92; p = 0,70

tico (enfermedad no voluminosa, afectación ganglionar unilateral, N2b con poca carga tumoral o carcinomas bien o moderadamente diferenciados) el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante seguida, en caso de no respuesta completa adenopática, de disección cervical. El tratamiento de quimioterapia deberá realizarse con cisplatino a dosis de 100 mg/m² días 1, 22 y 43 de la RT normofraccionada. En el caso de pacientes con comorbilidades que contraindiquen dicho esquema de QT (insuficiencia renal, hepatopatía, patología cardíaca no compensada, ototoxicidad), estado funcional no óptimo o edad superior a los 75 años, podrá considerarse el tratamiento con cetuximab semanal (dosis de carga de 400 mg/m² la semana previa al inicio de RT, seguido de dosis de 250 mg/m² semanal durante el tratamiento de RT normofraccionada).

En el caso de tumores de otras localizaciones (principalmente laringe e hipofaringe) (6), enfermedad voluminosa (≥ N2c, T4), N2b con importante carga tumoral o carcinomas indiferenciados, deberá considerarse indicado el tratamiento con quimioterapia de inducción preferiblemente con TPF (docetaxel 75 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² día 1 y 5-fluorouracilo 750 mg/m²/i.v./día (infusión continua) días 1 a 5, cada 21 días x 3 ciclos, con soporte de factores estimulantes de colonias y antibiocioterapia profiláctica). Tras 3 ciclos deberá reevaluarse la enfermedad mediante TAC y exploración física y, en caso de respuesta parcial o completa, se continuará el tratamiento locorregional secuencial. En caso de no presentar respuesta, deberá realizarse cirugía, si posible, o tratamiento sintomático. Respecto al tratamiento locorregional, deberá individualizarse cada caso, en función del estado general y toxicidades previas presentadas, a recibir quimiorradioterapia con cisplatino (mismo esquema que para la QRT sola), carboplatino semanal, cetuximab con radioterapia o radioterapia sola, debido a la no existencia de datos comparativos disponibles.

A pesar de que la quimioterapia de inducción, preferentemente con esquema TPF seguida de radioterapia en pacientes que responden, es una opción para la preservación de órganos en cáncer de laringe e hipofaringe avanzado, QRT está considerado como tratamiento estándar, en pacientes que de otro modo requieren laringectomía total. Ambas estrategias han demostrado en ensayos clínicos altas tasas de preservación de órgano sin deterioro de la supervivencia.

En la elección de tratamiento basado en quimioterapia de inducción o QRT en protocolos de preservación de órganos, se deben valorar diferentes factores como la localización y extensión del tumor, estado general del paciente, capacidad de seguir el tratamiento propuesto, evaluación de riesgo de toxicidad inmediata y crónica, etc. No todos los tumores son adecuados para la conservación de órganos. Los pacientes con invasión masiva del cartílago laríngeo deben ser excluidos de este enfoque.

El seguimiento adecuado por equipos multidisciplinares experimentados (valoración de los pacientes en Comité de tumores) permite la detección temprana de las recidivas. Esto permite, si la selección del tratamiento es correcta, que ambas opciones de tratamiento (QID o QRT) no tengan un impacto negativo sobre la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global, teniendo en cuenta la posibilidad de rescate quirúrgico de la enfermedad recurrente.

CORRESPONDENCIA:

Antonio López Pousa
Servicio de Oncología Médica
Hospital Santa Creu i Sant Pau
Carrer de Sant Quintí, 89
08026 Barcelona
e-mail: ALopezP@santpau.cat

BIBLIOGRAFÍA

1. National Comprehensive Cancer Network. Head and Neck Cancers (Version 1.2015). Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
2. Grégoire V, Lefebvre JL, Licitra L, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 5):184-6.
3. Listz MA, Stracks J, Colangelo L, et al. How do head and neck cancer patients prioritize treatment outcomes before initiating treatment? *J Clin Oncol* 2000;18:877-84.
4. Mesía R, Pastor M, Cruz JJ, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. *Clin Transl Oncol* 2010;12:742-8.
5. Chinn SB, Myers JN. Oral cavity carcinoma: Current management, controversies, and future directions. *J Clin Oncol* 2015; 33(29):3269-76.
6. Forastiere AA, Weber RS, Trotti A. Organ preservation for advanced larynx cancer: issues and outcomes. *J Clin Oncol* 2015; 33(29):3262-8.
7. Edge S, Byrd D, Compton C, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
8. McNeil BJ, Weichselbaum R, Pauker SG. Speech and survival: tradeoffs between quality and quantity of life in laryngeal cancer. *N Engl J Med* 1981;305:982-7.
9. Arlene A, Forastiere AA. Chemotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Surg Oncol* 2008;97(8):701-7.
10. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1998;91:2081-6.
11. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2009;349:2091-8.
12. Wong SJ, Harari PM, Garden AS. Longitudinal Oncology Registry of Head and Neck carcinoma (LORHAN): analysis of chemoradiation treatment approaches in the United States. *Cancer* 2011;117(8):1769-86.
13. Al-Sarraf. The role of concurrent chemo-radiotherapy in patients with head and neck cancers: a review. *Gulf J Oncol* 2007(2):8-16.

14. Laszlo A, Rosset A, Hermann F, et al. T.i.d. radiotherapy with or without alternating chemotherapy in patients with a locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: An analysis of late toxicity. *Cancer Radiother* 2001;52:130-7.
15. Chen LY, Huang CC, Tsou Ya, et al. Prognostic factor of severe complications in patients with hypopharyngeal cancer with primary concurrent chemoradiotherapy. *Anticancer Res* 2015;35(3):1735-41.
16. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK, et al. Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32(34):3858-66.
17. Bourhis J, Sire C, Graff P. Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):145-53.
18. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, et al. Radiation therapy alone or with weekly low dose cis-platinum or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;43:29-37.
19. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
21. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, 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. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
22. Pignon J-P, Bourhis J, Domenge C, Désigné L, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000;255:949-55.
23. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92:4-14.
24. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:1418-23.
25. Hitchcock YJ, Bentz BG, Sharma PK, et al. Planned neck dissection after definitive radiotherapy or chemoradiation for base of tongue cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;137:422-7.
26. Forest VI, Nguyen-Tan PF, Tabet JC, et al. Role of neck dissection following concurrent chemoradiation for advanced head and neck carcinoma. *Head Neck* 2006;28:1099-105.
27. Goguen LA, Posner MR, Tishler RB, et al. Examining the need for neck dissection in the era of chemoradiation therapy for advanced head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:526-31.
28. Magnus TD, Harrington KJ. Human papillomavirus-negative pharyngeal cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3251-61.
29. Bhatia A, Burtneß B. Human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer: defining risk groups and clinical trials. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3243-50.
30. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the Gruppo di Studio sui Tumori della Testa e del Collo. *J Natl Cancer Inst* 1994;88:265-72.
31. Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol* 1998;34:224-8.
32. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1685-90.
33. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
34. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
35. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RT, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:845-52.
36. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-9.
37. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs. alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142-52.
38. Monnerat C, Faivre S, Temam S, et al. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology* 2002;13:995-1006.
39. Calais G. TPF: a rational choice for larynx preservation? *Oncologist* 2010;15(Supl. 3):19-24.
40. Posner M, Vermorken JB. Induction therapy in the modern era of combined-modality therapy for locally advanced head and neck cancer. *Sem Oncol* 2008;35:221-8.
41. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.
42. Janoray G, Pointreau Y, Garaud P, et al. Long-term results of GORTEC 2000-01: A multicentric randomized phase III trial of induction chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without docetaxel, for larynx preservation. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.;abstr 6002).
43. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1695-704.
44. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
45. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, et al. Sequential therapy for locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: Survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 2009;20:921-7.
46. Ang KK. Larynx preservation clinical trial design: a summary of key recommendations of a consensus panel. *Oncologist* 2010;15(Supl. 3):25-9.
47. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation consensus panel: larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations - A consensus panel summary. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1293-303.
48. Lefebvre JL, Ang KK. Larynx preservation consensus panel: larynx preservation clinical trial design: Key issues and recommendations - A consensus panel summary. *Head Neck* 2009;31:429-41.
49. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez Trufero, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-45.
50. Hitt R, Grau JJ, Lopez-Pousa A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treat-

- ment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:216-25.
51. Haddad R, O'Neil A, Rabinowits G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential Chemotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:257-64.
 52. Cohen EEW, Karrison T, Kocherginsky M, et al. DeCIDE: A phase III randomized trial of docetaxel (D), cisplatin (P), 5-fluorouracil (F) (TPF) induction chemotherapy (IC) in patients with N2/N3 locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *J Clin Oncol* 2012;30(Supl. 15):Abstract 5500.
 53. Chakraborty S, Patil VM. Does DeCIDE give a decisive answer against induction chemotherapy in head and neck cancers? *J Clin Oncol* 2015;33(8):967.
 54. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer* 2007;43:1399-406.
 55. Buiret G, Combe C, Favrel V, et al. A retrospective, multicenter study of tolerance of induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with concomitant cetuximab in 46 cases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:430-7.
 56. Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: the TREMPILIN randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2013;31(7):853-9.

Carcinoma escamoso localmente avanzado e irreseccable

J. LAMBEA SORROSAL, E. QUILEZ, N. GALÁN

Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos. Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza

RESUMEN

El tratamiento de los pacientes con carcinoma escamoso de laringe localmente avanzado e irreseccable es muy complejo; debe existir siempre un enfoque multidisciplinar (otorrinolaringólogos, oncólogos radioterápicos, oncólogos médicos, radiólogos y patólogos). Los comités de tumores aglutinan estos especialistas y facilitan la coordinación entre las distintas especialidades y la toma de decisiones. El tratamiento se asocia a una toxicidad considerable. Durante los últimos 30 años se ha ido avanzando y diseñando la mayor estrategia de tratamiento. Se han utilizado distintas técnicas de tratamiento radioterápico y los nuevos esquemas de tratamiento quimioterápico y biológico se han incorporado tanto de forma secuencial como concomitante. La quimiorradioterapia es considerada el tratamiento estándar aunque algunos datos apoyan el uso de quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia por su mejor control local. Además analizaremos el papel de anticuerpos monoclonales en combinación con radioterapia como cetuximab. En este artículo revisaremos los datos disponibles acerca de los numerosos avances que se han ido consiguiendo. Intentaremos contestar algunas de las cuestiones que nos harán sacar conclusiones de cómo tratar de forma óptima a este grupo de pacientes. El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) nació en 2001 con el afán de constituirse en el grupo cooperativo español de referencia en investigación y desarrollo de protocolos terapéuticos en la esfera de esta patología. Actualizaremos las líneas de investigación de este grupo acerca de este tema.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de laringe irreseccable. Cabeza y cuello. Tratamiento. Quimiorradioterapia. Quimioterapia de inducción.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello abarca como definición todo carcinoma de la cavidad oral, senos paranasales, glándulas salivares, faringe y laringe y es la sexta forma

ABSTRACT

The treatment of patients with locoregionally advanced or unresectable squamous cell carcinoma of the larynx is complex and a multidisciplinary approach is necessary (otolaryngologist, radiotherapist, clinical oncologist and pathologist). Tumor committees make easy the coordination between specialists and their decisions. The treatment is associated with significant toxicities. During the past 30 years, there has been an ongoing shift in what is perceived as the best treatment approach. Differing radiation techniques have been employed, and several protocols of chemotherapy and biologic drugs has been incorporated in both sequential and concomitant strategies. Chemoradiotherapy is considered the standard but some data support the role of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy because of the better locoregional control. We will analyze the role of new drugs in combination with radiotherapy as cetuximab. In this article, we will review the available data regarding many of the advances that have been achieved. We will also discuss the most relevant recent clinical trials, as well as ongoing trials that will hopefully answer some of the questions that remain as we attempt to best treat this patient population. The Spanish Group of Treatment of Head and Neck Tumours Tumores was created in 2001 to become the best cooperative Spanish group for research and designing of therapeutics protocols against this pathology. We will present the research projects of this group about this item.

KEY WORDS: *Unresectable larynx cancer. Head and neck. Treatment. Chemoradiotherapy. Induction chemotherapy.*

de cáncer más común en el mundo. Es el quinto más frecuente en varones y el décimo en mujeres. Datos del 2012 demuestran que en Europa se diagnosticaron más de 150.000 nuevos pacientes. El cáncer de cabeza y cuello causa 62.000 muertes cada año en Europa. Cada año

se diagnostican en España entre 12.000 y 14.000 nuevos casos de esta neoplasia y se estima que en 2016 esta cifra pueda ascender a 16.000. La edad media de aparición es por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes. El 60% de las personas con cáncer de cabeza y cuello ya tiene enfermedad localmente avanzada en el momento de su diagnóstico. Además, el 60% de estos pacientes diagnosticados en fase avanzada fallece en el plazo de 5 años. Sin embargo, la tasa de supervivencia en pacientes con diagnóstico temprano está entre el 80 y el 90%. En España origina aproximadamente el 5% de las muertes por cáncer lo que supone unas 4.000 muertes anuales (1). En estadio IV menos del 20% sobrevive a los 5 años y la principal causa de progresión es el fallo del tratamiento a nivel locorregional, con recidivas locales muy frecuentes (2).

El consumo de alcohol y el tabaco son los factores etiológicos involucrados en este tipo de cáncer por lo cual afecta más frecuentemente a hombres de edad media o avanzada, y se sabe que el virus del papiloma humano es un factor etiológico importante en carcinoma orofaríngeo.

En este artículo de revisión nos centraremos en el tratamiento del cáncer de laringe localmente avanzado irsecable. En este sentido partimos de la base de que el concepto de irsecabilidad es un concepto muy variable, ya que depende por una parte de la evolución histórica de los tratamientos quirúrgicos, de la localización del tumor y de las distintas instituciones que tratan este tipo de tumor. Por otra parte no hay que olvidar el concepto de inoperabilidad que hace referencia a condiciones físicas o médicas que impiden la práctica de una intervención quirúrgica por la gravedad que conllevaría para el paciente. Desde esta perspectiva y dada la mejoría progresiva de las distintas opciones de tratamiento destacamos ya desde el principio que el tratamiento de este tipo de tumores requiere siempre un enfoque multidisciplinar, y recalamos la importancia de los comités o comisiones que existen en la mayoría de instituciones y que valoran individualmente cada caso para tomar las decisiones terapéuticas más acertadas.

Desde un punto de vista clásico y anatómico un tumor laríngeo se considera irsecable si hay una fijación por parte del tumor primario o de adenopatías metastásicas a musculatura prevertebral, vértebras, base del cráneo, plexo braquial o piel (3).

A pesar de que en los últimos años ha habido avances importantes en el tratamiento de los carcinomas de cabeza y cuello con la confirmación de la eficacia de los programas de radioterapia concomitante con quimioterapia con cisplatino (4,5), los tumores localmente avanzados irsecables tienen un pronóstico muy malo, con una mediana de supervivencia inferior a los 20-24 meses y solo un 25-30% de pacientes vivos a los 5 años (6-8). Un 60-70% de estos pacientes desarrollarán un fallo locorregional y un 20-30% metástasis a distancia.

Con estos resultados es evidente que se debe hacer un esfuerzo para investigar e integrar las nuevas opciones terapéuticas disponibles en el tratamiento con el fin de intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. Es un área de investigación clínica muy activa durante los últimos 20 años. La investigación se ha centrado en la mejora del control locorregional, fallo a distancia y supervivencia global a través del uso de radioterapia con distintos esquemas y la combinación de quimioterapia o bioterapia con radioterapia. El aumento de la toxicidad no ha podido evitarse conforme se han ido intensificando los esquemas de radiación y quimioterapia aunque con las nuevas técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT) y la aparición de fármacos antidiarrea con efectividad en estos tumores se consigue mejorar esos perfiles de toxicidad.

TRATAMIENTO TRADICIONAL: QUIMIORRADIOTERAPIA

En la prehistoria del tratamiento del cáncer de laringe los tumores irsecables, en la década de los ochenta, se trataban con radioterapia exclusivamente debido a la ausencia de esquemas efectivos de quimioterapia en estos casos.

Es en la década de los noventa, cuando se desarrollan programas de quimioterapia de inducción, básicamente la combinación de cisplatino y 5-fluoracilo, que facilitaron el desarrollo de estrategias de preservación de órgano en tumores resecables (9,10), y la reducción de la incidencia de metástasis a distancia (6). Estos tratamientos fueron cuestionados por el metaanálisis publicado en el año 2000 (MACH-NC: Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer) y actualizado en el año 2004 (4,5). El metaanálisis de Pignon estableció la quimiorradioterapia con cisplatino como nuevo tratamiento estándar para los tumores de cabeza y cuello localmente avanzados, ya que la mejoría obtenida en supervivencia era superior a la proporcionada por los tratamientos de quimioterapia de inducción seguidos de radioterapia y/o cirugía (11,12).

En cuatro ensayos en carcinoma de cabeza y cuello avanzado (13-16), el tratamiento con radioterapia exclusivamente fue comparado con la radioterapia administrada concomitantemente con quimioterapia consistente en cisplatino y 5-FU en infusión continua. En los cuatro ensayos el brazo de quimiorradioterapia obtuvo el mejor control local y la mejor supervivencia, confirmando los resultados del metaanálisis.

En el metaanálisis de Pignon se observó una reducción del riesgo de muerte favorable para la combinación de radioterapia con quimioterapia basada en cisplatino 3 veces superior al observado en los esquemas de inducción con cisplatino y 5-fluoracilo (Tabla I).

En la revisión posterior del metaanálisis se matiza que la quimioterapia que daba mejores resultados en la con-

TABLA I
METANAÁLISIS DE PIGNON. DIFERENCIAS EN SUPERVIVENCIA

	Número de ensayos	% de diferencia en riesgo de muerte	p
Todos los esquemas de quimioterapia	65	+ 4	< 0,0001
Adyuvante	8	+ 1	0,74
Inducción:	31	+ 2	0,1
CDDP/5-FU	15	+ 5	0,01
Otros esquemas	16	0	0,91
Concomitante	26	+ 8	< 0,0001

comitancia con radioterapia era la basada en cisplatino (*hazard ratio*: 0,75; $p < 0,01$). Se añaden al estudio los ensayos randomizados del periodo 1994-2000: 24 nuevos ensayos se incluyen en la base de datos. Total: 87 ensayos y más de 16.000 pacientes. Hay que destacar que de todos los ensayos analizados solo 15 de ellos utilizaron fármacos efectivos en la inducción como cisplatino-5-fluoracilo. Se confirma el beneficio del 6,5 % en la supervivencia a los 5 años para los pacientes que reciben quimioterapia verdaderamente efectiva y una significativa interacción con su modalidad (neoadyuvante, adyuvante o complementaria) $p < 0,0001$ (Fig. 1).

Tras estos estudios, el esquema de RT normofraccionada (70 Gy) con cisplatino a la dosis de 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 de la RT se instauró como el esquema concomitante con mejor balance entre toxicidad y eficacia terapéutica, por lo que desde finales de la década de los noventa pasa a ser el régimen estándar, que se ha mantenido hasta la actualidad.

A pesar de los resultados satisfactorios de la quimiorradioterapia, existe todavía un 30% de riesgo de que los pacientes que presentaban enfermedad linfática N3 (17) o un alto grado histológico (18) desarrollasen metástasis.

Con la estrategia terapéutica de quimiorradioterapia concomitante, al intensificar la quimioterapia se desarrollaría demasiada toxicidad, mientras que si se disminuye la intensidad de dosis de la radioterapia habría escasez de eficacia. Esto hizo concluir que uno de los modos de intensificar el tratamiento sistémico parecía ser la administración de quimioterapia de inducción (19).

Un posterior metaanálisis específico de la eficacia de la quimioterapia de inducción con PF confirmó que era activa e incrementaba un 5% la supervivencia absoluta a los 5 años (20). Sin embargo, su eficacia parecía inferior a los programas de radio-quimioterapia con cisplatino, por lo que se debía mejorar y estudiar su integración en programas secuenciales.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN CON TPF

Durante la década de los noventa ningún estudio aleatorizado con quimioterapia de inducción había demostrado que podía incrementar la tasa global de supervivencia cuando esta se utilizaba frente a un tratamiento local (cirugía o RT) salvo los estudios del GSTTC de 1994 (21) y del GETTEC del 2000 (22) que fueron positivos. No comentaremos el primer estudio por centrarse en el tratamiento de carcinoma orofaríngeo. El estudio de Paccagnella (grupo GSTTC) de 1994 en el análisis del subgrupo con enfermedad irreseccable obtuvo que los pacientes que habían recibido 4 ciclos de QMT de inducción con PF a dosis plenas y una menor tasa de recurrencia local y metastásica, que se tradujo en un incremento de la supervivencia. Las razones por las que la mayoría de estudios fueron negativos fueron por una parte por la utilización de radioterapia exclusivamente tras la inducción sin asociarla a quimioterapia, cuyas tasas de control local son inferiores a la quimiorradioterapia. Por otra parte el objetivo primario de estos ensayos fue muy ambicioso al buscar supervivencia global y además los esquemas de inducción eran variables y subóptimos en la mayoría de ocasiones.

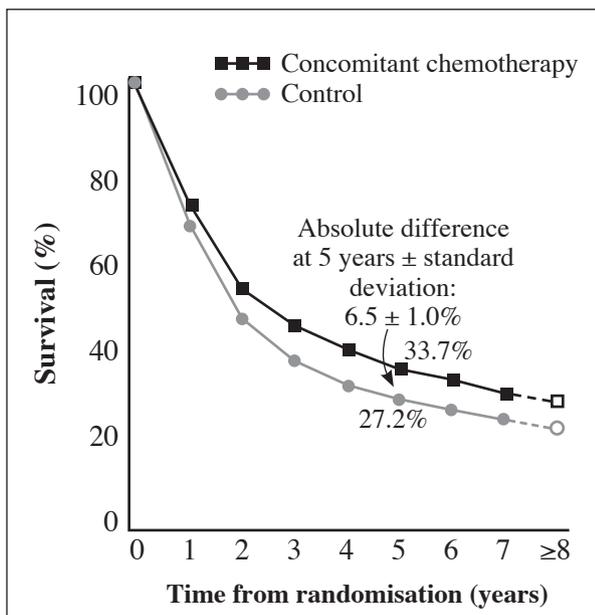


Fig. 1. Comparación entre quimiorradioterapia e inducción. Metaanálisis de Pignon.

Los esquemas de quimioterapia de inducción que incluyen taxanos (esquema TPF) han permitido incrementar la tasa de respuestas en relación a los esquemas clásicos con PF con un perfil de toxicidad aceptable. Se han conseguido tasas de respuesta muy interesantes tras la quimioterapia de inducción que oscilan entre 50 al 70% en los distintos estudios y una tasa de respuestas completas del 10 al 15%. A pesar de estos buenos resultados la respuesta a la quimioterapia es transitoria y el tratamiento definitivo ha de completarse con la quimiorradioterapia. De cualquier forma la mejoría de los tratamientos de inducción se traduce en un mayor control locorregional y a distancia de la enfermedad.

Se publicaron los resultados de estudios de fase III, que establecen de forma definitiva la eficacia del esquema de combinación de docetaxel, cisplatino y 5-fluoracilo (TPF) de inducción en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello localmente avanzados (Tabla II). En todos ellos se ha observado una clara superioridad en cuanto a supervivencia del grupo tratado con TPF en comparación con PF (11,23-28). También en un estudio de la Universidad de Chicago (29) se consiguen tasas de respuesta completa del 33% y parcial del 57%.

TAX 323

Un estudio de fase III de la EORTC (EORTC 24971) realizado con 358 pacientes con carcinoma localmen-

te avanzado irresecable se presentó en el Congreso Americano de Oncología Médica (ASCO) del 2004 y fue actualizado en el ASCO del 2006 y posteriormente publicado por Vermorken y colaboradores en NEJM en el año 2007. Se denominó estudio TAX 323. Este estudio ha demostrado que la administración de 4 ciclos de TPF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo) de inducción seguido de radioterapia radical proporciona una mejoría significativa en la supervivencia comparado con la secuencia cisplatino-5-fluoracilo de inducción seguido de radioterapia radical: 18,6 meses vs. 14,2 meses; HR: 0,73 [0,56-0,90]; p: 0,0052. La tasa de respuestas completas fue del 9% en el esquema TPF y del 7% en el de PF (platino y 5-fluoracilo). La supervivencia libre de progresión fue de 11 meses con el triplete frente a 8,2 meses. El régimen TPF por contrapartida presentó mayor tasa de muertes tóxicas y de toxicidad hematológica, pero proporcionó una mejor calidad de vida en todos los parámetros estudiados (11,12,24).

TAX 324

El estudio publicado también en 2007 incluyó a 501 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado en el que el 36% de los tumores era irresecable y el resto técnicamente resecables, incluso 1/3 de los pacientes se incluyeron con la intención princi-

TABLA II
ENSAYOS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN CÁNCER AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO CON EL OBJETIVO DE SUPERVIVENCIA

<i>Estudio</i>	<i>Régimen/brazo tratamiento</i>	<i>Objetivo primario</i>	<i>Comentarios</i>
Domenge y cols. GETTEC, 2000 (31)	A: RT +/- Cx B: Cis, 5-FU x 3 → RT +/- Cx	Supervivencia mediana: A: 3,3 y B: 5,1 y*	CR después de quimioterapia: 20%
Paccagnella y cols. 75 GSTTC, 1994, 2004 (21)	A: RT +/- Sx B: Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx	10-años de supervivencia: A: 9% B: 19% P = NS	Pacientes con tumores irresecables 10-años de supervivencia: A: 6% B: 8%*
Remenar y cols. 134 EORTC 24971, 2006 (22)	A: Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx B: Doc, Cis, 5-FU x 4 → RT +/- Cx	Median PFS: A: 8 mo B: 13 mo*	Supervivencia mediana: A: 15 mo B: 19 mo*
Hitt y cols. 135 Madrid, 2005 (54)	A: Cis, 5-FU x 3 → Cis + RT B: Pac, Cis, 5-FU x 3 → Cis + RT	CR después de inducción: A: 14% B: 33%	Mediana de tiempo de fallo al tratamiento: A: 12 mo B: 20 mo*
Posner y cols. 136 TAX324, 2006(24)	A: Cis, 5-FU x 3 → Carbo + RT B: Doc, Cis, 5-FU x 3 → Carbo + RT	3 años de supervivencia: A: 48% B: 62%*	

*diferencia estadísticamente significativa. RT: radioterapia; Cis: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; Cx: cirugía; Doc: docetaxel; Pac: paclitaxel; Carbo: carboplatino; NS: no significativo; CR: respuesta completa; PFS: supervivencia libre de progresión.

pal de preservar órgano (25,28). Se comparó la administración de TPF seguida de radioquimioterapia no estándar (radioterapia normofraccionada con carboplatino 1,5 AUC /semanal) con PF seguido de la misma pauta de radioquimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 42 meses, el esquema con TPF proporcionó una mejoría muy importante de la supervivencia: 70,6 meses vs. 30,1 meses con un 62% de pacientes vivos a los 3 años vs. 48%, HR: 0,70; IC: [0,54-0,90], p: 0,0058.

Recientemente se han publicado datos de actualización de este estudio por Posner (30). Los datos de supervivencia global siguen siendo favorables para el triplete: 59 meses vs. 24 meses con HR: 0,62 IC: [0,41-0,94], p: 0,024. La supervivencia libre de progresión mediana fue de 21 meses frente a 11 meses, HR: 0,55. IC: [0,45-0,97], p: 0,032.

OTROS ESTUDIOS CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Hitt y cols. publicaron en 2005 los resultados de un estudio de fase III con 382 pacientes con carcinoma localmente avanzado –resecable e irresecable–, que demostró que la secuencia de la combinación de platino y 5-fluoracilo con paclitaxel seguida de radioquimioterapia con cisplatino proporciona una mayor supervivencia que la secuencia platino y 5-fluoracilo seguida de radioquimioterapia: 43 meses vs. 37 meses; p = 0,06. En contraste a lo que se esperaba la combinación de platino y 5-fluoracilo con paclitaxel fue menos tóxica que platino y 5-fluoracilo (31).

En los últimos años se han publicado fracasos de esquemas con quimioterapia de inducción. Los estudios fase III (DECIDE y PARADIGM) con esquemas de inducción o de quimioterapia concomitante con radioterapia distintos al estándar presentaron un lento reclutamiento que provocó un cierre prematuro de dichos estudios. El estudio DECIDE comparó un esquema de tratamiento de inducción con TPF 2 ciclos seguido de quimiorradioterapia frente a quimiorradioterapia sola. De 400 pacientes planeados solo 280 fueron reclutados. La inducción no consiguió beneficio ni en supervivencia libre de recurrencia ni en supervivencia libre de fallo a distancia. No hubo diferencias en supervivencia global. La inducción solo mostró beneficio en menor recurrencia a distancia sin fallo local (p = 0,04) (32).

El estudio PARADIGM incluyó también pacientes resecables y comparó TPF con quimiorradioterapia vs. quimiorradioterapia sola. En el brazo de inducción la quimiorradioterapia se ajustó en función de la respuesta a dicha inducción. Solo se reclutaron 145 de 330 pacientes. No se observaron diferencias en SG ni en PFS (33).

El estudio de Hitt de tres brazos, dos de ellos de inducción, uno con taxano, otro sin taxano y el comparado con solo quimiorradioterapia no demostró beneficio de la inducción en los distintos ítems investigados (34).

En 2013 fue publicado otro metaanálisis que incluía cinco estudios, con 1.772 pacientes. La inducción consigue un mejor control locorregional (HR: 0,79, 95%; CI: 0,66-0,84; p = 0,007) y un mejor control a distancia (HR: 0,63, 95%; CI: 0,45-0,89; p = 0,009) pero no muestra beneficio en términos de supervivencia global ni supervivencia libre de progresión. Una posible explicación es que los estudios eran heterogéneos (35).

Otros intentos en este sentido han sido optimizar los esquemas de inducción, por ejemplo añadiendo cetuximab en la inducción. En el estudio fase II NEO-TAX de Mesía se consigue una alta tasa de respuestas completas, 24% tras la inducción de TPF más cetuximab, un total de 86% de respuestas. Con un seguimiento de 40,7 meses en el momento de la publicación la mediana de supervivencia global es de 40,7 meses. El problema de este esquema de inducción es la alta toxicidad hematológica (36).

En el momento actual la inducción sigue utilizándose dentro de ensayos clínicos y se reserva a situaciones de alta carga tumoral, especialmente en pacientes N positivos aunque seguimos esperando resultados de estudios con inducción cuyo desarrollo sea el planificado en el diseño de los mismos.

TOXICIDAD DE LA QUIMIORRADIOTERAPIA TRAS INDUCCIÓN

Hay que reflexionar sobre la gravedad de la toxicidad crónica debida a la radioquimioterapia concomitante con cisplatino que puede producir un importante deterioro de la calidad de vida y hasta un 6% de las muertes (37-40). En este sentido el estudio de Posner utilizó un tratamiento secuencial con radioquimioterapia con carboplatino AUC 1.5 semanal, que no es un programa terapéutico de eficacia bien establecida. De hecho existe un estudio griego fase III aleatorizado con 124 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, que comparó radioterapia normofraccionada vs. radioterapia + cisplatino (100 mg/m²/3 semanas) vs. radioterapia + carboplatino (7 AUC/3 semanas): la mediana de tiempo a la progresión fue de 6,3 meses vs. 45,2 meses vs. 17,7 meses p = 0,0002; y la mediana de supervivencia de 12,2 meses vs. 48,6 meses vs. 24,5 meses p = 0,0003 (41).

Cuando se analiza la toxicidad aguda en los estudios aleatorizados (42-47) que han comparado quimiorradioterapia frente a radioterapia sola se aprecia un incremento significativo en contra de los esquemas concomitantes. La mucositis se incrementa en severidad y duración. Este es un factor clave en los tratamientos de quimiorradioterapia del que derivarán una serie de complicaciones para los pacientes, que supondrán unos mayores requerimientos de soporte para poder mantener el cronograma adecuado de tratamiento, factor clave en la curación.

En los pacientes que han recibido quimiorradioterapia, la principal causa de muerte no relacionada con la enfermedad, durante el primer año, es la toxicidad relacionada con el tratamiento. Argiris analiza en más de 300 pacientes tratados en su institución con quimiorradioterapia concomitante, dentro de ensayo clínico, las causas de muerte en los primeros años: 45% son debidos a progresión de la enfermedad, 15% a complicaciones del tratamiento (9% agudas + 6% tardías), 9% a segundas neoplasias (sobre todo cáncer de pulmón) y 21% por la comorbilidad propia de estos pacientes (48).

Para la enfermedad irreseccable la mejor opción de tratamiento en cuanto a eficacia antitumoral es la combinación de quimioterapia de inducción con TPF seguido de quimiorradioterapia con cisplatino. Sin embargo, la toxicidad asociada a este esquema de tratamiento obligó a buscar alternativas de tratamiento que sean tan válidas en el control de la enfermedad pero con un menor perfil potencial de toxicidad aguda y crónica como las combinaciones con anticuerpos anti factor de crecimiento epidérmico (EGFR).

TRATAMIENTO SECUENCIAL CON TPF QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN SEGUIDO DE LA COMBINACIÓN DE ANTI-EGFR CON RADIOTERAPIA

Como hemos visto, hay estudios con quimioterapia de inducción con el esquema TPF seguido de radioterapia que indican que TPF es un régimen muy activo que reduce la incidencia de metástasis a distancia, pero el control locorregional de la enfermedad puede seguir siendo un problema para un grupo de pacientes (49), por lo que hay que esforzarse en mejorar la concomitancia posterior.

Existen numerosos estudios preclínicos que demuestran que la inhibición del EGFR por cetuximab aumenta la eficacia de la radioterapia, ya que disminuye la proporción de células en fase S e incrementa la de fase G1, facilita la apoptosis, disminuye la capacidad de reparación del ADN, y tiene un claro efecto antiangiogénico (50-55). El ensayo clínico fase Ib/IIa realizado en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzado (56) mostró una tolerancia excelente y las toxicidades asociadas a la radiación no aumentaron por el hecho de añadir cetuximab a la radioterapia, por lo que se pudo aumentar la dosis de cetuximab hasta las dosis plenas. De los 15 pacientes evaluables de este estudio, se obtuvieron 13 (87%) respuestas completas basadas en exámenes físicos y endoscópicos.

Estos resultados fueron muy esperanzadores con relación a los controles históricos, por lo que se diseñó un estudio fase III en pacientes con un CECyC localmente avanzado para comparar la combinación de cetuximab y radioterapia frente a radioterapia sola, que era el tratamiento estándar aceptado por la FDA cuando se inició

el estudio en 1999 (39,57). En este estudio de Bonner se incluyeron un total de 424 pacientes con carcinoma escamoso localmente avanzado de cabeza y cuello. Un total de 213 pacientes recibieron la combinación de cetuximab y radioterapia y 211 radioterapia sola. La mediana de seguimiento fue de 54 meses. La combinación de cetuximab y radioterapia proporcionó una mejoría significativa de la supervivencia y del control locorregional de la enfermedad. La mediana de supervivencia fue de 49 meses para el tratamiento combinado y de 29,3 meses en el brazo de radioterapia sola ($p = 0,02$) y la mediana de control locorregional fue de 24,4 meses vs. 14,9 meses (Fig. 2). La administración de cetuximab determinó la presencia de la toxicidad asociada habitual, pero no incrementó la toxicidad aguda ni la toxicidad crónica relacionada con la radioterapia (Tabla III).

La magnitud de la mejoría de la supervivencia proporcionada por la combinación de cetuximab y radioterapia es comparable a la asociada al tratamiento de quimiorradioterapia, pero con una toxicidad mucho menor. Un análisis multivariante confirmó que la administración de cetuximab era un factor pronóstico independiente para la mejoría de la supervivencia.

La actualización del estudio de Bonner tras 5 años de seguimiento demostró que casi la mitad de los pacientes en tratamiento con cetuximab y radioterapia continúan vivos a los 5 años en comparación con solo 1/3 de los pacientes que recibieron únicamente RT (mediana de SG 49,0 vs. 29,3 meses; $p = 0,018$, *hazard ratio* = 0,725]. La adición de cetuximab a la RT proporciona un beneficio mantenido en la supervivencia que se traduce en un beneficio absoluto en la supervivencia del 9% a los

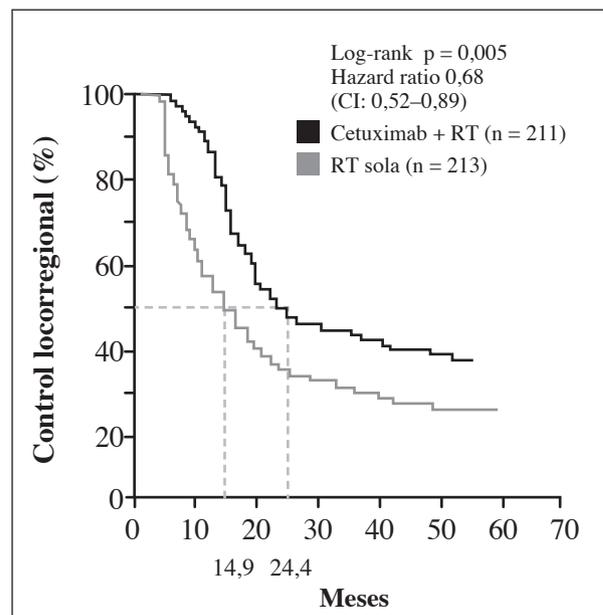


Fig. 2. Estudio de Bonner. Control locorregional. Ventaja en el brazo de combinación de radioterapia y cetuximab.

TABLA III
EFECTOS SECUNDARIOS MÁS FRECUENTES DEL ESTUDIO DE BONNER

<i>Toxicidad</i>	<i>Radioterapia (n: 212)</i>		<i>Cetuximab + radioterapia (n: 208)</i>	
	<i>Todos los grados</i>	<i>Grado 3-4</i>	<i>Todos los grados</i>	<i>Grado 3-4</i>
Mucositis, estomatitis	94%	52%	93%	56%
Dermatitis por radiación	90%	18%	86%	23%
Rash acneiforme	10%	1%	87%	17%
Disfagia	63%	30%	65%	26%
Xerostomía	71%	3%	72%	5%
Astenia	49%	5%	56%	4%
Reacciones infusionales	2%	0%	15%	3%

5 años (45,6% vs. 36,4%) ($p = 0,018$) con un buen perfil de seguridad. Adicionalmente se ha observado que el desarrollo de rash cutáneo está asociado a un mayor beneficio en la supervivencia que se tradujo en una reducción del riesgo de muerte de un 51%.

Cetuximab fue aprobado en la Unión Europea, EE. UU. y España, en 2006, para el uso en combinación con radioterapia para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, y como agente único en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastático que había fracasado a una quimioterapia basada en platino.

Las combinaciones con otro anti-EGFR, panitumumab (humanizado) no han obtenido buenos resultados en los estudios fases II publicados. El estudio CONCERT-1 no mostró ningún beneficio en la adición de panitumumab al estándar de quimiorradioterapia (59). El estudio CONCERT-2 sustituyó al platino por panitumumab en la concomitancia con radioterapia y obtuvo un menor control locorregional. Estos estudios descartan a panitumumab en la enfermedad locorregionalmente avanzada (60).

RECOMENDACIONES DE LA SOCIEDAD EUROPEA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

La quimiorradioterapia combinada es el estándar de tratamiento en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello irsecable [nivel de evidencia I, A]. La radioterapia concomitante con cetuximab proporciona una tasa de respuesta, un intervalo libre de enfermedad y una supervivencia global mayores que la radioterapia sola [nivel de evidencia I, A].

El papel de la quimioterapia de inducción se ha reconsiderado en la enfermedad localmente avanzada, desde la introducción de los taxanos a las combinaciones de platino de la inducción [nivel de evidencia I, A]. Sin embargo, la quimioterapia de inducción no se ha considerado el estándar desde esta sociedad europea (58).

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN ESPAÑA: TTCC. GRUPO ESPAÑOL DE TRATAMIENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO

El Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello (TTCC) es una asociación de médicos oncólogos independientes, sin ánimo de lucro, especializados en el tratamiento de esta patología, creada en el año 2001 con el afán de constituirse en el grupo cooperativo español de referencia en investigación y desarrollo de protocolos terapéuticos en la esfera de esta patología.

Su objetivo principal es el fomento y patrocinio de la investigación clínica de calidad, siguiendo las normas internacionales de la buena práctica clínica y promover y desarrollar la formación continuada de sus miembros. Esto último se lleva a cabo mediante la celebración de reuniones periódicas sobre temas de actualidad en la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas afecciones y la elaboración y difusión de publicaciones sobre este campo.

El papel fundamental del TTCC es la investigación oncológica del cáncer de cabeza y cuello, desarrollando así estudios en colaboración con distintos centros y especialistas, lo que habitualmente implica la puesta a punto tanto de técnicas de investigación genética y molecular como el empleo de nuevos fármacos o nuevas combinaciones. Este trabajo colectivo entre hospitales y especialistas constituye la base para conocer la eficacia y seguridad de los tratamientos, y aumentar la calidad de la asistencia al paciente, al trasladar lo aprendido y la metodología del ensayo clínico a la práctica clínica diaria. El TTCC está integrado actualmente por 134 socios de 98 hospitales distribuidos prácticamente por toda la geografía española, con el valor añadido de un centro adscrito en Portugal.

Desde su inicio, la actividad científica del TTCC se ha visto plasmada en que los socios del grupo son referentes en foros nacionales e internacionales, realizando numerosos ensayos clínicos que han sido publicados en revistas y congresos de difusión mundial (www.ttccgrupo.org).

Ya se han comentado dos estudios publicados promovidos por el grupo TTCC, que se centran en la inducción. Un ensayo de fase III liderado por el doctor Hitt que pretendía aclarar definitivamente el papel de la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (34) y otro estudio de fase II (NeoTPFE) liderado por el doctor Mesía con resultados prometedores en relación a la introducción de cetuximab en los esquemas de inducción y también en concomitancia (36).

Se encuentra en fase de análisis el Ensayo TTCC 07/01 de fase III, aleatorio, multicéntrico, de quimioterapia de inducción con la combinación docetaxel, cisplatino y 5-fluoracilo (TPF) seguido de tratamiento concomitante con cisplatino y radioterapia convencional vs. TPF seguido de tratamiento concomitante con cetuximab y radioterapia convencional, en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado no resecable del que muy pronto conoceremos resultados.

El futuro en este campo parece orientarse hacia la nueva inmunoterapia, existiendo estudios en los que los distintos fármacos inmunoterápicos irán encuadrándose en los distintos escenarios de tratamiento de la enfermedad locorregionalmente avanzada.

CONCLUSIONES

Es necesario un abordaje multidisciplinar en esta patología, ya que debe existir una coordinación al plantear tratamientos combinados. Aunque la quimiorradioterapia sigue considerándose el estándar en la mayoría de los casos, numerosos estudios han demostrado el papel de la quimioterapia de inducción y han recalado el incremento en la tasa de respuestas y como conclusión el control local de la enfermedad y los incrementos en la supervivencia libre de progresión y global, por lo que la quimioterapia de inducción basada en taxanos se convierte en una buena práctica seguida de quimiorradioterapia o cetuximab con radioterapia por su actividad y buen perfil de toxicidad.

El ensayo de fase III 07/01 del TTCC demostrará si definitivamente cisplatino, en concomitancia con radioterapia, puede ser sustituido por cetuximab en la enfermedad irresecable.

Habrà que optimizar las dosis del esquema de inducción TPF en combinación con cetuximab para disminuir la toxicidad hematológica y mantener la gran eficacia demostrada que habría de corroborarse con estudios fase III. Nuestros esfuerzos seguirán centrándose en la búsqueda de la combinación ideal de quimioterapia de inducción y en la optimización de la quimiorradioterapia introduciendo técnicas de radioterapia menos tóxicas como la radioterapia de intensidad modulada y fármacos efectivos poco tóxicos.

CORRESPONDENCIA:

Julio José Lambea Sorrosal
Servicio de Oncología Médica y Cuidados Paliativos
Hospital Clínico Lozano Blesa
Avenida San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
e-mail: juliolambea@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Globocan 2012: Estimated Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. WHO.
2. Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM, Hong WK. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 1993;328:184-94.
3. TNM. Classification of malignant tumours, UICC International Union Against Cancer, 7ª ed. New York, NY: Wiley-Blackwell, Inc; 2009.
4. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer. *Lancet* 2000;355:949-55.
5. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.
6. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-98.
7. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy- results of a multicentric randomized german trial in advanced head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;50:1161-71.
8. Lefebvre JL. Current clinical outcomes demand new treatment options for SCCHN. *Ann Oncol* 2005; 16 (Supp 6):vi7-vi12.
9. Fung K, Lyden TH, Lee J, Urba SG, Worden F, Eisbruch A, et al. Voice and swallowing outcomes of an organ preservation trial for advanced laryngeal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;1,63:1685-9.
10. VA Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324:1685-90.
11. Vermoken JB, et al. Standard cisplatin/infusional 5fluorouracil (PF) vs. docetaxel (T) plus (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN): A phase III trial of EORTC Head and Neck Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;22:490 (A5508).
12. Lefebvre JL. Laryngeal preservation in head and neck cancer: multidisciplinary approach. *Lancet Oncol* 2006;7:747-55.
13. Al Sarraf M, LeBlanc M, Giri PG, et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III randomized Intergroup Study 0099. *J Clin Oncol* 1998;16:1310-7.
14. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
15. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.

16. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM, et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: a randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-24.
17. Brockstein BE, Haraf DJ, Kies M, et al. Distant metastases after concomitant chemoradiotherapy for head and neck cancer: risk is dependent upon pretreatment lymph node stage. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:414a (Abstr 1635).
18. Fortin A, Albert M, Eric V, Josee A. Histologic grade as an independent predictor of distant metastases in head and neck cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:417a (Abstr 1647).
19. Vokes EE, Kies SM, Rosen FR, et al. Induction chemotherapy followed by concomitant chemoradiotherapy for stage IV head and neck cancer: an attempt at locoregional and systemic tumor control. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:419a (Abstr 1653).
20. Monnerat C, Faivre S, Temmam S, et al. End points for new agents in induction chemotherapy for locally advanced head and neck cancers. *Ann Oncol* 2002;13:995-1006.
21. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: a study by the gruppo de studio sui tumori della testa e del collo. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:265-72.
22. Domenge C, Hill C, Lefebvre JL, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma. French Groupe d'Etude des Tumeurs de la Tête et du Cou (GETTEC). *Br J Cancer* 2000;83:1594-8.
23. Remenar E, et al. A randomized phase III multicenter trial of neoadjuvant docetaxel plus cisplatin and 5-fluorouracil (TPF) versus neoadjuvant TPF in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCN). Final analysis of EORTC 24971. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:284s (A5516).
24. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 357:1695-704.
25. Posner MR, Hershock D, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 25:357(17):1705-15.
26. Majem M, et al. Does induction chemotherapy still have a role in larynx preservation strategies? The experience of Institut Català d'Oncologia in stage III larynx carcinoma. *Laryngoscope* 2006; 116:1651-56.
27. Bernier J, et al. Impact on quality of life (QoL) of the addition of docetaxel (T) to neoadjuvant cisplatin plus 5-fluorouracil treatment in patients with locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): an EORTC study 24971. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:285s (A5522).
28. Posner MR, et al. TAX324: A phase III trial of TPF vs PF induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced SCCHN. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:(SPS 24).
29. Vokes EE, Rosen FR, Kies MS, et al. Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant T-FHX chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a potentially successful strategy [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:230 (A916).
30. Posner MR, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery and organ preservation. *Annals of Oncology* Jan 2009.
31. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8636-45.
32. Cohen EE, Karrison TG, Kocherginsky M, Mueller J, Egan R, Huang CH, et al. Phase III Randomized Trial of Induction Chemotherapy in Patients With N2 or N3 Locally Advanced Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(25):2735-43.
33. Haddad R, O'Neill A, Rabinowits G, Tishler R, Khuri F, Adkins D, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(3):257-64.
34. Hitt R1, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol* 2014;25(1):216-25.
35. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-Cisplatin-Fluorouracil as Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854-2860.
36. Mesía R, Vázquez S, Grau JJ, García-Sáenz JA, Lozano A, García C, et al; Spanish Head and Neck Cancer Cooperative Group (TTCC). 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. *International Journal of Radiation Oncology* 2016;1:94(2):289-96.
37. Machtay M, et al. Pre-treatment and treatment related risk factors for severe late toxicity after chemo-RT for head and neck cancer: A RTOG analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 25:280s (A5522).
38. Bonner J, et al. Improved preservation of the larynx with the addition of cetuximab to radiotherapy for cancers of the larynx and hypopharynx. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;23:5533.
39. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6):567-78.
40. Pinto AH. Head and Neck Cancer. 2004 Annual Meeting Summaries. p. 124-127.
41. Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, et al. Concomitant radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III study. *Med Oncol* 2004;21(2):95-107.
42. Brizel DM, Albers MA, Fisher SR et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-804.
43. Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM et al. Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 1998;16:1318-24.
44. Jeremic B, Shibamoto Y, Milicic B, et al. Hyperfractionated radiation therapy with or without concurrent low-dose daily cisplatin in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. A prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 2000;18:1458-64.
45. Calais G, Alfonsi M, Bardet E et al. Randomized study comparing radiation alone versus radiotherapy with concomitant chemotherapy in stages III and IV oropharynx carcinoma. Preliminary results of the 94.01 study from the French group of radiation oncology for head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.
46. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92-8.
47. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22(23):4665-73.
48. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, et al. Competing causes of death and secondary primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:1956-62.
49. Hitt R, Grau J, Lopez Pousa A, et al. Randomized phase II/III clinical trial of induction chemotherapy (ICT) with either cisplatin/5-fluorouracil (PF) or docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by chemoradiotherapy (CRT) vs. CRT alone

- for patients (pts) with unresectable locally advanced head and neck cancer (LAHNC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24:283s (A5515).
50. Hitt R, et al., Phase II study of combination cetuximab and weekly paclitaxel in patients with metastatic/recurrent squamous cell carcinoma of head and neck: Spanish Head and Neck Cancer Group (TTCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; I(25):18S:6012.
 51. Akimoto T, et al. Inverse relationship between epidermal growth factor receptor expression and radiocurability of murine carcinomas. *Clin Cancer Res* 1999;5(10):2884-90.
 52. Huang, SM, Bock JM, Harari PM. Epidermal growth factor receptor blockade with C225 modulates proliferation, apoptosis, and radiosensitivity in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Cancer Res* 1999;59(8):1935-40.
 53. 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.
 54. Milas L, Mason K, Hunter N, Petersen S, Yamakawa M, Ang K, et al. In vivo enhancement of tumor radioresponse by C225 antiepidermal growth factor receptor antibody. *Clin Cancer Res* 2000; 6(2):701-8.
 55. Harari PM, Huang SM. Modulation of molecular targets to enhance radiation. *Clin Cancer Res* 2000; 6(2):323-5.
 56. 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.
 57. 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. *Lancet Oncology* 2010;11(1):21-8.
 58. ESMO. Guidelines Working Group. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5):vi184-vi186.
 59. Mesía R, Henke M, Fortin A, Minn H, Yunes Ancona AC, Cmelak A, et al. Chemoradiotherapy with or without panitumumab in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-1): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):208-20.
 60. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):221-32.

Tratamiento de la enfermedad recurrente irreseccable o metastásica

S. CABEZAS-CAMARERO, P. PÉREZ SEGURA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

La mediana de supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en fase recurrente irreseccable o metastásica (R/M) se sitúa entre los 7 y los 10 meses. En este escenario, la quimioterapia (QT) basada en platino, y en particular el esquema EXTREME con cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU) y cetuximab, es considerada el estándar de primera línea. Recientemente, nivolumab ha demostrado incrementar la supervivencia en la segunda línea del cáncer de cabeza y cuello, convirtiéndose en el nuevo estándar de tratamiento. En cualquier caso, la elección tanto de la primera como de las sucesivas líneas terapéuticas dependerá del estatus funcional, de la edad y de las comorbilidades del paciente. Ante la evidente necesidad de tratamientos que incrementen la supervivencia en CCC, varias terapias inmunológicas y agentes dirigidos se están evaluando actualmente en la fase R/M. En esta revisión se abordan las diferentes opciones de tratamiento sistémico actualmente disponibles o en desarrollo en CCC, incluyendo entidades poco frecuentes como el carcinoma nasofaríngeo o el carcinoma de glándulas salivares.

PALABRAS CLAVE: Esquema EXTREME. Nivolumab. Inmunoterapia. Carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. Carcinoma nasofaríngeo. Carcinoma de glándulas salivares.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cabeza y cuello (CCC) ocupa el 6º lugar en incidencia con 550.000 casos anuales en todo el mundo (1). En España, en el año 2012 hubo 9.160 casos nuevos y 3.390 muertes por CCC, representando también el 6.º tumor sólido más frecuente (2). Aunque no más de un 10% de los casos debutan en fase metastásica, hasta el 60% de los pacientes se diagnostican en fase localmente avanzada (LA), sufriendo recaídas locales o a distancia en el 40-60% de los casos, lo que condiciona una supervivencia a 3 años del 30-50% a pesar del

ABSTRACT

Median survival in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) is 7 to 10 months. Platinum-based chemotherapy, and, in particular, the EXTREME regimen, is regarded as the standard first-line treatment. Nivolumab, a novel PD-1 inhibitor is the only second-line agent that has shown a survival benefit in SCCHN. However, the election of the optimal systemic therapy will vary depending on the functional status, age and comorbidities of the patient. Besides, since new therapies capable of increasing survival are urgently needed, several targeted agents and immunotherapy approaches are currently being evaluated in clinical trials in SCCHN. This review summarizes the different systemic therapy options in SCCHN and in other less common entities such as nasopharyngeal carcinoma and malignant salivary gland tumors.

KEY WORDS: EXTREME regimen. Nivolumab. Immunotherapy. Squamous cell carcinoma of the head and neck. Nasopharyngeal carcinoma. Salivary gland carcinoma.

tratamiento multimodal con cirugía, radioterapia y quimioterapia (3,4). La mayoría de las series muestran que en los pacientes con enfermedad recurrente irreseccable o metastásica (R/M) la mediana de supervivencia se sitúa entre los 7 y los 10 meses (5-7). En esta fase, la quimioterapia (QT) basada en platino, y en particular el esquema EXTREME con cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU) y cetuximab, es considerada el estándar de 1.ª línea (7). Si bien ningún quimioterápico convencional solo o en combinación ha demostrado un beneficio en supervivencia en 2.ª línea, los resultados recientemente comunicados al congreso anual de la American Association for Cancer

Research, sobre la eficacia de nivolumab en monoterapia, demuestran que incrementa la supervivencia en este escenario, pasando a ser considerado el nuevo estándar de tratamiento (8,9). La elección tanto de la primera como de las sucesivas líneas de tratamiento dependerá del estatus funcional (ECOG PS/Karnofsky), de la edad y de las comorbilidades que se asocien. Además, conviene tener en cuenta otros factores con reconocido valor pronóstico como son la histología (pobremente diferenciada vs. diferenciada), la respuesta a la QT recibida (bien sea para la enfermedad LA o R/M), la existencia de clínica constitucional, o la historia de tabaquismo y/o enolismo activos (5,6,10,11).

Varias terapias inmunológicas y agentes dirigidos están siendo testados en CCC R/M con resultados preliminares prometedores (12), (NCT02554812, NCT01462903, NCT01585428, NCT02280811, NCT02578641, NCT01602315, NCT02644122). A continuación se revisarán las opciones de QT existentes así como las terapias biológicas e inmuno-oncológicas disponibles en este escenario.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

PACIENTES QUIMIO-NAÏVE

En general, en pacientes < 65 años, con ECOG 0-1 y con escasa comorbilidad, el estándar lo constituyen regímenes de poliquimioterapia basados en platino (5,7,13-15). Desde la introducción del cisplatino a finales de la década de 1970 y hasta el año 2005, los avances en el tratamiento de la enfermedad R/M se limitaron a testar combinaciones con este agente que conseguían mejorar la tasa de respuestas (TR) a expensas de una mayor toxicidad (5,13-15). A principios de la década de los 90 del siglo pasado, un estudio del Southwest Oncology Group (SWOG) sobre 277 pacientes comparó la combinación de cisplatino y 5-FU en infusión continua de 4 días frente al mismo esquema con carboplatino en lugar de cisplatino y frente a metotrexate. Las TR fueron del 32%, 21% y 10%, respectivamente, pero no hubo diferencias en supervivencia y la toxicidad fue significativamente mayor en las ramas de la combinación (5). Poco después, un ensayo fase III con 249 pacientes comparó la combinación de cisplatino con 5-FU frente a cada agente en monoterapia. La TR con la combinación fue del 32%, frente al 17% del cisplatino y al 13% del 5-FU. No hubo diferencias en cuanto a supervivencia, no alcanzándose en ninguno de los brazos los 6 meses de mediana de supervivencia global (SG) y siendo mayor la toxicidad hematológica en el brazo de la combinación (15). El estudio del grupo ECOG E1395 comparó la combinación de cisplatino y 5-FU frente a cisplatino y paclitaxel durante 6 ciclos administrados cada 21 días, en 218 pacientes con enfermedad localmente avanzada (LA) o R/M. No hubo

diferencias ni en TR (27% vs. 26%) ni en SG (8,7 vs. 8,1 m), siendo la toxicidad similar entre los dos brazos (14). La combinación de platino con docetaxel también ha sido testada en varios estudios (16-18). En un estudio fase II de la EORTC con 41 pacientes el tratamiento con docetaxel 100 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² cada 21 días, demostró una TR del 54% aunque con una elevada toxicidad, fundamentalmente hematológica, con neutropenia G3/4 en el 67% de los ciclos administrados, y una muerte tóxica por sepsis (15). Glisson y cols. (16), testaron la misma combinación pero empleando dosis de 75 mg m² cada 21 días para ambos fármacos. La TR fue del 40% y la mediana de duración de la respuesta fue de 4,9 meses, alcanzando 9,6 meses de mediana de SG, pero a expensas de una tasa de neutropenia G4 del 71%. No obstante, demostró ser un régimen útil por su elevada tasa de respuestas y más cómodo que la combinación de cisplatino con 5-FU para aquellos pacientes con un buen estado general y sin comorbilidades relevantes (no precisa catéter central ni administración en infusión continua). Esta misma combinación en régimen semanal (docetaxel 35 mg/m² y cisplatino 25 mg/m²) durante 3 semanas en ciclos de 28 días, demostró una TR del 42%, alcanzando una mediana de SG de 10,7 meses, con un mejor perfil de toxicidad que el régimen trisemanal (18). Las combinaciones sin platino también han sido evaluadas en la fase R/M. El fase II S0329 del SWOG evaluó la combinación de gemcitabina (3.000 mg/m² día 1 y 15) con paclitaxel (150 mg/m² días 1 y 15) cada 28 días, alcanzando una TR del 28% y 8 meses de SG, con una toxicidad manejable (toxicidad hematológica G3/4 del 20%) (19).

En 2005, el estudio fase III de Burtneff y cols. (13), demostró que la combinación de cisplatino con el agente anti-EGFR cetuximab aumentaba la TR frente a cisplatino en monoterapia (26% vs. 10%, p = 0,03), con cifras similares a las de las combinaciones de cisplatino con 5-FU o con paclitaxel (14,15), aunque con una menor toxicidad. Estos resultados (13) sentaron la base del estudio EXTREME (7) en el que se aleatorizó a 442 pacientes con enfermedad R/M, a recibir, en 1.ª línea, cisplatino 100 mg/m²/día o carboplatino^{AUC5} en combinación con 5-FU 1.000 mg/m² en infusión continua de 5 días cada 21 días, con o sin el agente anti-EGFR cetuximab, este último en régimen semanal (400 mg/m² dosis de carga; 250 mg/m² siguientes), durante un máximo de 6 ciclos, continuando posteriormente con cetuximab en monoterapia en los pacientes de la rama experimental con enfermedad en respuesta o estable. La supervivencia global (SG) fue significativamente mayor en el grupo de cetuximab (10,1 vs. 7,4 m; HR 0,8, IC 95% 0,64-0,99; p = 0,04) así como la supervivencia libre de progresión (SLP) (5,6 vs. 3,3 m; HR 0,54; IC 95% 0,43-0,67; p < 0,001) y la TR (36% vs. 20%; p < 0,001). Durante el mantenimiento con cetuximab la mediana de SLP fue de 12 semanas, con una tasa de respuestas del 2%. No hubo diferencias

en cuanto a la incidencia de mielotoxicidad entre los dos grupos, con tasas de neutropenia G3/4, anemia G3/4 y trombopenia G3/4 próximas al 20%, 15% y 10%, respectivamente, en ambos brazos del estudio. Sin embargo, hubo 9 casos de sepsis en la rama de cetuximab frente a sólo 1 en el brazo control ($p = 0,02$) y las tasas de toxicidad dermatológica G3 (no hubo G4) (9% vs. < 1%), de hipomagnesemia G3/4 (5% vs. 1%) y de reacciones infusionales G3/4 (3% con cetuximab) fueron mayores en el brazo con cetuximab. Hubo 10 muertes relacionadas con el tratamiento (3 en el brazo de cetuximab y 7 en el brazo control) ninguna de ellas atribuida al uso de cetuximab. El esquema EXTREME ha supuesto el mayor avance en supervivencia en las últimas 4 décadas en la enfermedad R/M.

El estudio SPECTRUM aleatorizó a 657 pacientes con enfermedad R/M a recibir cisplatino (100 mg/m² día 1) y 5-FU (1.000 mg/m² días 1-4 en infusión continua) con o sin el agente anti-EGFR panitumumab (9 mg/kg día 1) cada 21 días. No hubo diferencias en SG (11,1 vs. 9,0 m; HR 0,87, IC 95% 0,73-1,05, $p = 0,14$), pero la SLP fue mayor en la rama de panitumumab (5,8 vs. 4,6 m; HR 0,78, IC 95% 0,66-0,92, $p = 0,0036$). Las toxicidades G3/4 que ocurrieron con más frecuencia en la rama de panitumumab fueron la toxicidad dérmica, ocular, la diarrea, las alteraciones iónicas (hipomagnesemia, hipopotasemia) y la deshidratación. En el brazo experimental hubo un 2% de muertes tóxicas que se atribuyeron al tratamiento con panitumumab (20).

Hitt y cols. (21), en un fase II con 46 pacientes testaron la combinación de paclitaxel 80 mg/m² y cetuximab (400/250 mg/m²) en régimen semanal hasta progresión o toxicidad inaceptable. La TR fue del 54% y una tasa de control de la enfermedad (TCE) del 80%. La SLP fue de 4,2 meses y la SG alcanzó los 8,1 meses. Como toxicidades G3/4 más relevantes hubo un 24% de rash acneiforme, 17% de astenia y 13% de neutropenia. Debido a su buena tolerancia y a sus datos de eficacia, es un

régimen muy empleado en nuestro medio en pacientes no candidatos a recibir un esquema con platino por edad o comorbilidades, o en 2.ª línea tras progresión a platino.

Otros agentes, como el pemetrexed también han sido evaluados en CCC. En un estudio fase III, se aleatorizó a 795 pacientes a recibir cisplatino (75 mg/m²) con o sin pemetrexed (500 mg/m²) cada 21 días. No hubo diferencias en SG (7,3 vs. 6,3 m; HR 0,87, IC 95% 0,75-1,02, $p = 0,082$) ni en SLP (3,6 vs. 2,8 m; HR 0,88, IC 95% 0,76-1,03, $p = 0,166$), aunque en el análisis por subgrupos los pacientes con ECOG *performance status* de 0-1 o con primarios de orofaringe, la SG y la SLP fueron significativamente mayores en el brazo de la combinación (22). Otros esquemas que combinan 3 o 4 fármacos, incluyendo ifosfamida o doxorubicina, no han demostrado ventajas en cuanto a eficacia y sí son claramente más tóxicos (23,24). En la tabla I se exponen los estudios de mayor relevancia en la 1.ª línea de la enfermedad R/M.

PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA PARA LA ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

Aquellos pacientes que recibieron QT basada en platino para la fase LA y que alcanzaron una respuesta buena y duradera, podrían ser candidatos a un tratamiento en 1.ª línea con un esquema similar al de la fase LA. En general, cuando la recaída se produce en menos de 6 meses, se considera que se trata de una enfermedad platino-refractaria. En estos casos, el esquema de cetuximab y paclitaxel semanal –véase apartado anterior– es una combinación útil y bien tolerada (20). No obstante, el concepto de refractariedad al platino es discutible. En un estudio fase II publicado en 2005, 96 pacientes con enfermedad platino-refractaria fueron tratados con cisplatino en combinación con cetuximab, empleando la dosis y esquema de cisplatino utilizados durante la fase LA.

TABLA I

ESTUDIOS MÁS RELEVANTES DE QUIMIOTERAPIA EN 1.ª LÍNEA PARA EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

Autor	n	Diseño	TR	SLP o TP	SG	Toxicidad
Forastiere (5)	277	CDDP-5-FU vs. CBDCA-5-FU vs. MTX (fase III)	32% vs. 21% vs. 10%	4,2 vs. 5,1 vs. 4,1 m (NS)	6,6 vs. 5,0 vs. 5,6 m (NS)	Hemat ($p < 0,001$) y nefrotóxico ($p < 0,001$) > con CDDP-5-FU vs. MTX
Jacobs (6)	249	CDDP-5-FU vs. CDDP vs. 5-FU (fase III)	32% vs. 17% vs. 13%	2,4 vs. 2,0 vs. 1,7 m ($p = 0,035$)	5,7 m (NS)	Hemat y alopecia > con CDDP-5-FU
Gibson (13)	218	CDDP-5-FU vs. CDDP-paclitaxel (fase III)	27% vs. 26% (NS)	-	8,7 vs. 8,1 m (NS)	Hemat y g-i > con CDDP-5-FU

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

ESTUDIOS MÁS RELEVANTES DE QUIMIOTERAPIA EN 1.ª LÍNEA PARA EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

<i>Autor</i>	<i>n</i>	<i>Diseño</i>	<i>TR</i>	<i>SLP o TP</i>	<i>SG</i>	<i>Toxicidad</i>
Shöffski (14)	41	DCT-CDDP (fase II)	53,7%	18 m	SG 12-m: 50%	Neutrop G3: 26% de ciclos Neutrop G4: 41% de ciclos
Glisson (15)	36	DCT-CDDP (fase II)	40%	4 m	9,6 m SG 12-m: 27%	Neutrop G4: 71% Astenia: 25%
Guntinas-Lichius (16)	21	DCT-CDDP semanal (fase II)	42%	3,5 m	10,7 m	G3: 10%
Malhotra (17)	57	Paclitaxel-gemcitabina d1 y d15 /28d (fase II)	28%	4 m	8 m	Hemat G3/4: 20%
Burtness (12)	117	CDDP-cetuximab vs. CDDP-placebo (fase III)	26% vs. 10% (p = 0,03)	4,2 vs. 2,7 m (HR 0,78; 95% IC, 0,54-1,12)	9,2 vs. 8 m (p = 0,21)	Tox G3/4: 90% vs. 73% (p = 0,02)
Vermorken (7)	442	CDDP-5-FU +/- cetuximab (fase III)	36% vs. 20% (p < 0,001)	5,6 vs. 3,3 m (HR 0,54; IC 95% 0,43-0,67)	10,1 vs. 7,4 m; HR 0,8, IC 95% 0,43-0,67	Tox dermat G3 (9% vs. < 1%), HipoMg G3/4 (5% vs. 1%), reacc infus G3/4 (3% vs. 0)
Vermorken (18)	657	CDDP-5-FU +/-panitumumab (fase III)	36% vs. 25% (p = 0,0065)	5,8 vs. 4,6 m; (HR 0,78, IC 95% 0,66-0,92, p = 0,0036)	11,1 vs. 9 m (HR 0,87, IC 95% 0,73-1,05, p = 0,14)	Tox dérmica, ocular, diarrea y alt iónicas más frec con panitumumab
Hitt (19)	46	Paclitaxel + cetuximab semanales (fase II)	54%	4,2 m	8,1 m	Rash G3/4: 24% Astenia G3/4: 17% Neutrop G3/4: 13%
Urba (20)	795	CDDP-Pemetrexed vs. CDDP-placebo (fase III)	12,1% vs. 8,1% (p = 0,061)	3,6 vs. 2,8 m (HR 0,88; p = 0,166) SLP más larga en PS 0-1 y primarios de orofaringe	8,3 vs. 6,3 (HR 0,87; IC 95% 0,75-1,02, p = 0,08) > en PS 0-1 y primarios de orofaringe	Neutrop, anemia, leucop signif > con CDDP-Pemetrexed
Shin (21)	53	Paclitaxel-ifosfamida-cisplatino (TIP) (fase II)	58%		8,8 m	Neutrop G3/4: 90% Fiebre neutrop: 27%
Okuno (22)	36	MTX-vinblastina-doxorubicina-cisplatino (MVAC) (fase II)	TR tras 4 ciclos: 46%	SLP 12-m: 17%	49 semanas	Leucopenia G3/4: 81%

Alt iónicas: alteraciones iónicas; CBDCA: carboplatino; CDDP: cisplatino; DCT: docetaxel; Hemat: hematológica; G3/4: toxicidad grado 3 o 4; HipoMg: hipomagnesemia; nefrotox: nefrotoxicidad; Neutrop: neutropenia; NS: estadísticamente no significativo; Reacc infus: reacciones infusionales; SG: supervivencia global; SG 12-m: SG a los 12 meses; SLP: supervivencia libre de progresión; tox: toxicidad; TP: tiempo hasta la progresión; TR: tasa de respuestas.

Aunque la TR fue del 10%, la TCE alcanzó el 53% y la SG fue de 183 días, alcanzando los 290 días en aquellos con respuesta parcial, demostrando que algunos de los pacientes con enfermedad teóricamente platino-refractaria se pueden beneficiar de un esquema basado en platino (25).

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO Y MÁS ALLÁ

La elección de la 2.^a línea de tratamiento vendrá condicionada por el tipo de quimioterapia recibida previamente y por el estatus funcional y comorbilidades del paciente. Se debe tener presente que en este escenario la quimioterapia convencional únicamente ha demostrado mejorar modestamente la tasa de respuestas y algunos indicadores de calidad de vida (8). Sin embargo, en abril de 2016, el agente inmunoterápico nivolumab demostró que es capaz de incrementar la supervivencia, y por tanto pasa a ser considerado el nuevo estándar de tratamiento en este escenario (9).

En aquellos pacientes que recibieron quimioterapia de 1.^a línea basada en platino, las segundas líneas más empleadas en nuestro medio son la combinación de paclitaxel con cetuximab semanales, y fármacos en monoterapia como metotrexate, docetaxel, cetuximab, gemcitabina, o capecitabina, cuyas tasas de respuesta oscilan entre el 4% y el 35% según las series y el agente o combinación empleados (25-28,30,31). Por otra parte, en pacientes en 2.^a línea y posterior, la administración de cetuximab en monoterapia a dosis de 500 mg/m² cada 2 semanas demostró una TR del 11% con una eficacia global similar a su administración en régimen semanal sin un incremento significativo de la toxicidad (31).

Otros agentes dirigidos contra el EGFR también han sido estudiados en este contexto, entre ellos gefitinib, erlotinib y afatinib (8,29,32,33). En un estudio fase III que aleatorizó a 482 pacientes a recibir metotrexate semanal (MTX 40 mg/m² i.v.) vs. gefitinib (dosis de 250 mg/día o 500 mg/día v.o. continuo) no hubo diferencias en SG (MTX vs. gefitinib^{250mg} vs. gefitinib^{500mg}: 6,7 vs. 5,6 vs. 6,0 meses. Gefitinib^{250mg} vs. MTX: HR 1,22, IC 95%, 0,95-1,57, p = 0,12; gefitinib^{500mg} vs. MTX: HR 1,12, IC 95%, 0,87-1,43, p = 0,39), ni en TR (MTX vs. gefitinib^{250mg} vs. gefitinib^{500mg}: 3,9% vs. 7,6% vs. 2,7%), y se observó mayor frecuencia de sangrado tumoral en los pacientes tratados con gefitinib (MTX vs. gefitinib^{250mg} vs. gefitinib^{500mg}: 1,9% vs. 8,9% vs. 11,4%). No obstante, hubo mayor beneficio en calidad de vida en los pacientes tratados con gefitinib (29). Recientemente se publicó un fase III con 483 pacientes a los que se aleatorizó en proporción 2:1 a recibir afatinib (40 mg/d) vs. MTX semanal (40 mg/m²). Los resultados preliminares tras un seguimiento de 6,7 meses mostraron un beneficio significativo en SLP, el objetivo primario del estudio (2,6 vs. 1,7 m, HR 0,8; IC 95% 0,65-0,98, p = 0,03). Globalmente la toxicidad de ambos fármacos fue manejable aunque como era de esperar con perfiles distintos. El

grupo de afatinib desarrolló con más frecuencia rash G3/4 y diarrea G3/4, mientras que la estomatitis G3/4 y la neutropenia G3/4 fueron más frecuentes con MTX (8). El uso de gefitinib en combinación también ha sido estudiado. En un estudio fase 3 con 270 pacientes, se comparó el tratamiento con docetaxel semanal (35 mg/m² días 1, 8 y 15) en combinación con gefitinib (250 mg/d v.o. continuo) o placebo, en ciclos de 28 días. No hubo diferencias en SG (docetaxel vs. docetaxel-gefitinib: 6,0 vs. 7,3 m; HR 0,93, IC 95% 0,72-1,21, p = 0,6) si bien en un análisis no planificado la SG fue mayor en el grupo de < 65 años (7,6 vs. 3,6 m; p = 0,04). La toxicidad fue manejable, con una incidencia de diarrea G3/4 mayor en el brazo de la combinación (33). Véase la tabla II para un resumen de las opciones terapéuticas disponibles en la 2.^a línea y sucesivas.

NUEVAS TERAPIAS

INMUNOTERAPIA

Actualmente se están evaluando varios agentes inmunoterápicos tanto en 1.^a como en sucesivas líneas del CCC (NCT02554812, NCT01462903, NCT01585428, NCT02280811, NCT02105636). En el congreso de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) del año 2015 se presentaron los resultados de la cohorte de expansión del estudio fase I KEYNOTE-012, con 132 pacientes tratados con el agente anti-PD1 ("Programmed Death Receptor 1") pembrolizumab a dosis de 200 mg/día cada 21 días. El 83% de los pacientes habían recibido quimioterapia previa en 1.^a línea. La TR alcanzó el 24,8% y algunas fueron especialmente duraderas; incluso 1 paciente alcanzó una remisión completa. La tolerancia al tratamiento fue buena, con astenia, rash y prurito como toxicidades más frecuentes. Menos de un 10% de los pacientes sufrieron efectos adversos graves (12,34). En el primer semestre de 2016 conocimos los resultados del primer análisis intermedio del estudio fase III CHECKMATE-141, que comparó el agente anti-PD-1 nivolumab frente a la quimioterapia de 2.^a línea de elección por el investigador (docetaxel, cetuximab o metotrexate). En este estudio de 361 pacientes con enfermedad platino-refractaria, 240 recibieron nivolumab y 121 quimioterapia. Tras 218 eventos, se observó una disminución del 30% en el riesgo de muerte en los pacientes tratados con nivolumab, alcanzando 7,5 meses de mediana de SG (frente a 5,1 meses del brazo de quimioterapia). El porcentaje de pacientes vivos a los 12 meses en el brazo de nivolumab fue del 36%, frente al 17% de la quimioterapia. El beneficio de nivolumab fue incluso mayor en los pacientes con tumores HPV+ o con expresión de PD-L1 > 1% (9). Nivolumab es el primer agente que ha demostrado en un ensayo fase III incrementar la supervivencia en la 2.^a línea del carcinoma epidermoide de cabeza y cuello tras progresión a platino.

TABLA II
ESTUDIOS MÁS RELEVANTES CON RESULTADOS YA DISPONIBLES DE TERAPIAS EN 2.ª LÍNEA Y SUCESIVAS
EN EL CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO

Autor	n	Diseño	TR	SLP o TP	SG	Toxicidad
Numico (24)	18	DCT / 21d (fase II)	11%	19 semanas	26 semanas	Leucop G3/4 28% Fiebre leucop 11%
Catimel (25)	61	Gemcitabina d 1,8,15/28 d (fase II)	13%	-	-	Neutrop G3/4 < 10%
Raguse (26)	10	Gemcitabina d 1,8/21d (fase II)	37,5%	-	8 m	Neutrop G3/4 < 10%
Soulieres (27)	115	Erlotinib 150 mg/d v.o. continuo (fase II)	4,3%	9.6 semanas	6 m	Rash 79% Diarrea 37%
Stewart (28)	486	MTX vs. Gefitinib ²⁵⁰ vs. Gefitinib ⁵⁰⁰ (fase III)	2,7% vs. 7,6% vs. 3,9% (NS)	-	5,6 vs. 6,0 vs. 6,7 m (NS)	Sangrado tumoral: 1,9% vs. 8,9% vs. 11,4%
Sosa (29)	33	Paclitaxel + cetuximab semanales (retrospectivo)	55%	4 m	10 m	Tox más frec: anemia, rash
Argiris (29)	270	DCTs/placebo vs. DCTs/gefitinib (fase III)	6,2% vs. 12,5% (NS)	2,1 vs. 3,5 m (NS)	6 vs. 7,3 m (NS)	Diarrea G3/4: 2% vs. 13% (p < 0,01) Tox hemat G3/4 similar
Machiels (8)	483	Afatinib 40 mg/d VO cont vs. MTX (fase III)	10% vs. 6% (NS)	2,6 vs. 1,7 m (HR 0,8; 95% IC, 0,65-0,98, p = 0,03)	6.8 vs. 6.0 m (NS)	Rash y diarrea G3/4 más frec con Afa Neutrop y mucositis más frec con MTX
Seiwert (12)	132	Pembrolizumab 200 mg/21 d (fase I/II cohorte expansión)	18,2%	-	-	Tox más frec (todos los grados): astenia (12%), anorexia (7%), pirexia (6%), rash (5%) Tox G3: 7,6%
Gillison (9)	361	Nivolumab 3 mg/kg/15 d vs. QT 2.ª L (MTX, DCT o cetuximab) (fase III)	-	-	7,5 vs. 5,1 m (HR 0,7, IC 97,7% 0,51-0,96, p = 0,01) PDL1+: 8,7 vs. 4,6 m HPV+: 9,1 vs. 4,4 m	Tox G3/4: 13,1% vs. 35,1%

(-): no disponible; Afa: afatinib; cont: continuo; DCT: docetaxel; DCTs: docetaxel semanal; Fiebre leucop: fiebre leucopénica; Gefitinib²⁵⁰: dosis de 250 mg/día; Gefitinib⁵⁰⁰: dosis de 500 mg/día; HR: hazard ratio; Leucop: leucopenia; MTX: metotrexate; n: número de pacientes; Neutrop: neutropenia; NS: no estadísticamente significativo; Tox hemat: toxicidad hematológica; Tox más frec: toxicidad más frecuente; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuestas; TP: tiempo hasta la progresión; v.o.: vía oral.

También en 2016 finalizó el reclutamiento del fase III KEYNOTE-040 (NCT02252042) que compara la eficacia de pembrolizumab en 2.^a o 3.^a línea tras progresión a quimioterapia basada en platino frente a la quimioterapia preferida por el investigador (docetaxel, cetuximab o metotrexate) estando pendiente de resultados.

La terapia celular adoptiva empleando linfocitos T infiltrantes del tumor (TILs, por sus siglas en inglés) expandidos *ex vivo* ha demostrado su utilidad en pacientes con melanoma maligno y con cáncer de cérvix uterino intensamente pretratados (35,36). Los resultados preliminares en una cohorte de 9 pacientes con cáncer de cérvix metastásico mostraron 2 respuestas completas y una respuesta parcial tras la infusión de TILs preseleccionados por su elevada inmunorreactividad a las proteínas E6 y E7 del HPV 16 o 18. Las dos pacientes con respuesta completa, continuaban en remisión a los 15 y 22 meses de seguimiento, respectivamente (36). Este y otros estudios están evaluando esta estrategia en otros cánceres, incluido el CCC HPV+ (37,38), (NCT01462903, NCT01585428).

Las vacunas terapéuticas constituyen otra estrategia de inmunoterapia en CCC, en particular en los tumores HPV+. Un ensayo fase II está evaluando la eficacia de la vacuna ADXS11-001 frente a la proteína E7 del HPV en pacientes con carcinoma orofaríngeo (NCT02002182) y otro estudio está testando una vacuna dirigida contra el HPV 16 (el subtipo más prevalente en CCC) en combinación con quimioterapia basada en platino (NCT02526316).

AGENTES DIRIGIDOS CONTRA LA VÍA DE PI3K / AKT / mTOR

Las alteraciones en la vía de PI3K / Akt / mTOR están presentes en varios tipos de cáncer, entre ellos el CCC. Dos inhibidores de mTOR –temsirolimus y everolimus– han sido testados en pacientes con CCC tras progresión a platino. En el estudio TEMHEAD, 40 pacientes recibieron temsirolimus en monoterapia, alcanzando una tasa de estabilización de la enfermedad del 57%, pero con una elevada toxicidad (hasta un 50% de astenia y un 20% de neumonitis) (39). En un ensayo con 12 pacientes, la combinación de temsirolimus y erlotinib fue incluso más tóxica, lo que obligó a que 6 pacientes abandonaran el estudio (40). Everolimus fue evaluado en un ensayo fase II en combinación con erlotinib en la enfermedad R/M tras progresión a platino. El perfil de toxicidad fue más favorable que en el estudio anterior, con una tasa de estabilización del 31% y una mediana de SG de 10 meses (41).

Más del 30% de los CCC tienen mutaciones en PI3K. En concreto, PI3K tiene 2 componentes contra los que se han desarrollado fármacos actualmente en estudio en ensayos clínicos o en fase preclínica: una subunidad catalítica, p110 y una reguladora, p85. Un estudio fase I con

BKM120 (buparlisib) en 37 pacientes con CCC observó una tasa de respuestas del 2,7% y una mediana de SG de 19,2 semanas, con hiperglucemia (59%) y anorexia (62%) como toxicidades más relevantes.

Cetuximab en combinación con PX-866, un paninhibidor de PI3K, se comparó con cetuximab en monoterapia en un ensayo fase II randomizado de 83 pacientes. La combinación no demostró beneficio frente a cetuximab solo, y además resultó más tóxica (42). Actualmente varios inhibidores de PI3K, como buparlisib, se están testando en combinación con cetuximab (NCT01816984). PX-866 también se estudió en combinación con docetaxel en un estudio randomizado de 85 pacientes, sin observarse tampoco un beneficio con la combinación, que también resultó más tóxica (mayor incidencia de neutropenia febril) (43). Sin embargo, otros inhibidores más selectivos, como los inhibidores de la subunidad p110a podrían resultar más eficaces y seguros (34).

ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA

Aquellos pacientes con enfermedad locorregional controlada en quienes, bien al diagnóstico, o bien durante el seguimiento, se identifican metástasis únicas o en número muy reducido, se podrían beneficiar de un tratamiento local quirúrgico o radioterápico. La evidencia sobre el manejo de la enfermedad oligometastásica en CCC procede fundamentalmente de la experiencia en el tratamiento quirúrgico de las metástasis pulmonares (44-49). Los datos disponibles se basan en series retrospectivas con un número reducido de pacientes, por lo que las conclusiones que se puedan extraer están abiertas a debate. En base a la evidencia existente, los pacientes que en teoría más se beneficiarían del abordaje quirúrgico de las metástasis pulmonares reunirían las siguientes características:

- Enfermedad locorregional controlada.
- No enfermedad extratorácica.
- Metástasis metacrónicas, con mayor beneficio a mayor intervalo libre de enfermedad.
- Primarios que no sean de cavidad oral, particularmente si son de origen laríngeo.

Los pacientes con primarios de cavidad oral, edad avanzada, afectación mediastínica, y en quienes la resección de las metástasis se prevé incompleta no obtendrían beneficio del abordaje quirúrgico de las metástasis pulmonares (44-49). Por otro lado, el tratamiento con RT esteroatáxica (SBRT, por sus siglas en inglés) se ha empleado con éxito en el tratamiento de metástasis pulmonares de varios tipos de cáncer, entre ellos el CCC. Los resultados son interesantes, pero por el momento la evidencia disponible es escasa (50).

CARCINOMA NASOFARÍNGEO

El carcinoma nasofaríngeo (CN) es poco frecuente en el mundo occidental, pero es una enfermedad endémica en el sureste asiático y en el norte de África. Histológicamente se divide en variantes queratinizantes y no queratinizantes, siendo estas últimas las más prevalentes en zonas endémicas (51). En España y otros países occidentales, el CN es infrecuente, ocurriendo en 0,5-2 de cada 100.000 habitantes y año. Los factores de riesgo más conocidos son la infección por el virus de Epstein-Barr (VEB), el consumo de alimentos ricos en nitrosaminas, y el tabaco y el alcohol, estos dos últimos quizás más frecuentes en áreas no endémicas (52). No existen ensayos clínicos randomizados que comparen los diferentes tipos de quimioterapia habitualmente empleados en la fase R/M del CN. En un estudio retrospectivo sobre 822 pacientes con CN metastásico tratados con cinco regímenes de quimioterapia basada en platino, las combinaciones de cisplatino-5-FU, cisplatino-paclitaxel y cisplatino-gemcitabina demostraron una actividad parecida con una toxicidad manejable. No hubo diferencias en SLP ni en SG entre ninguno de los cinco esquemas estudiados (53). En la práctica clínica habitual, con frecuencia se sustituye el cisplatino por carboplatino dada su menor toxicidad, si bien no está claro si su eficacia en este contexto es equivalente. El estudio EXTREME –véase más arriba– excluyó a pacientes con CN y no existen ensayos aleatorizados que hayan evaluado el papel de cetuximab en esta entidad, por lo que habitualmente no se incluye entre las opciones de tratamiento sistémico. No obstante, su papel en combinación con platino se ha estudiado en fase R/M en al menos dos ensayos fase II. En 60 pacientes asiáticos con CN la combinación de carboplatino con cetuximab alcanzó una tasa de control de la enfermedad (TCE) del 60% con una mediana de SG de 233 días. En otro estudio con 54 pacientes también asiáticos, que habían progresado a platino, la combinación de cisplatino y cetuximab mostró una TCE del 78%, con una mediana de SG de 22 meses y un mediana de tiempo hasta la progresión de 19,5 meses (54,55). El empleo de TKis dirigidos contra el EGFR como gefitinib o erlotinib no ha demostrado una actividad significativa en CN (56,57). Por otra parte, algunos TKis dirigidos contra el VEGF sí han demostrado cierta actividad en esta entidad. En un estudio en 37 pacientes muy pretratados que recibieron axitinib se alcanzó una TCE del 74% (58). Otros dos estudios con pazopanib y con famitinib alcanzaron TCEs del 55% y 33%, respectivamente (59,60).

El papel de la inmunoterapia se viene estudiando desde hace más de una década en CN (61-63). La terapia celular adoptiva con linfocitos T autólogos específicos para el VEB ha sido testada en varios ensayos clínicos, con resultados prometedores en cuanto a eficacia

y seguridad. En un estudio fase II en 34 pacientes con enfermedad R/M se administraron 4 ciclos de carboplatino-gemcitabina seguidos de 6 dosis de terapia celular adoptiva con linfocitos T citotóxicos VEB-específicos. La TR fue del 72,4% con 3 respuestas completas y 22 respuestas parciales y la SG a 2 y 3 años fue del 63% y 37%, respectivamente (62). Por otra parte, las vacunas terapéuticas también están siendo activamente estudiadas en pacientes con CN. Si bien algunos tipos como las vacunas con células dendríticas han mostrado una eficacia limitada en esta entidad otras como una que emplea un virus recombinante codificante de la proteína de fusión EBNA1/LMP2 están siendo evaluadas en ensayos en fase Ib y II dada su elevada inmunogenicidad (63), (*NCT01800071*, *NCT01094405*). Por último, varios estudios han demostrado que la expresión de PD-1 y PD-L1 está presente en una mayoría de los CN y al menos dos inhibidores de PD-1 han sido o están siendo evaluados en CN (64). Los resultados preliminares del estudio fase Ib KEYSTONE-028 con pembrolizumab en tumores sólidos PD-L1+ mostró una TCE del 78% en 27 pacientes con CN altamente pretratados. Además la mediana de duración de la respuesta fue larga, alcanzando 10.8 meses (65). Actualmente están en marcha dos fases II en enfermedad R/M con pembrolizumab y nivolumab, respectivamente (*NCT02611960*, *NCT02339558*).

CARCINOMA DE GLÁNDULAS SALIVARES

Los tumores malignos de glándulas salivares constituyen un grupo raro y heterogéneo, con un comportamiento biológico muy diferente dependiendo de la histología y origen del primario. Los tumores parotídeos son los más frecuentes, aunque sólo el 25% son malignos. Los tumores de las otras glándulas salivares mayores y los de las glándulas salivares menores son los siguientes en frecuencia, por este orden. Los tumores de la glándula submaxilar son malignos en el 50% de los casos y los de la glándula sublingual lo son en el 80% de los casos. Por último, alrededor del 60% de los tumores de glándulas salivares menores son malignos. Los tipos histológicos más prevalentes son el carcinoma mucoepidermoide, el carcinoma adenoide quístico (CAQ), el carcinoma polimorfo de bajo grado, el carcinoma ex adenoma pleomorfo, el carcinoma de células acinares y el adenocarcinoma tipo NOS (“not otherwise specified”). La naturaleza poco agresiva de algunos de estos tumores, particularmente del CAQ, permite que algunos pacientes puedan permanecer asintomáticos y sin necesidad de tratamiento durante largos periodos de tiempo. Dado lo infrecuente de estos tumores, la evidencia disponible sobre el uso de la quimioterapia en la fase avanzada se basa principalmente en series retrospectivas (66). Los dobletes de quimioterapia basados en combinaciones de

platino y antraciclinas parecen ser la mejor opción en aquellos pacientes sintomáticos con buen estado general. En los pacientes sintomáticos con elevada carga tumoral, la combinación históricamente más empleada ha sido la de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino –conocida como CAP–, que alcanza TR de hasta el 40%, si bien no está claro su impacto en supervivencia al estar basados estos datos en series retrospectivas (67–69). Opciones en monoterapia son el paclitaxel, la gemcitabina, la vinorelbina, la doxorubicina, epirubicina, y el mitoxantrone, que alcanzan TRs del 10–40% (66,70). No existen ensayos clínicos que hayan comparado el régimen CAP y otros esquemas de combinación con los esquemas de monoterapia en el carcinoma de glándulas salivares. Como excepción, un ensayo randomizado comparó la combinación de cisplatino y vinorelbina frente a vinorelbina sola en pacientes con carcinoma de glándulas salivares metastásico. La combinación alcanzó una mayor TR (44% vs. 20%) y supervivencia al año (38% vs. 5%) (70). En general, en el CAQ la quimioterapia es poco eficaz, consiguiendo, en el mejor de los casos, estabilizar la enfermedad y cierto beneficio sintomático, pero sin un claro impacto en supervivencia (66).

Varios estudios han evaluado diferentes agentes dirigidos en el carcinoma de glándulas salivares. Hasta 1/3 de los carcinomas mucoepidermoides y cerca del 80% de los carcinomas de ductos salivares tienen sobreexpresión o amplificación de HER2 (71). En un estudio fase II en 14 pacientes con tumores de glándula salivar, 1 de 3 pacientes con carcinoma mucoepidermoide tratados con trastuzumab alcanzó una respuesta completa que se mantuvo durante más de 2 años (72). En una serie de 13 pacientes con carcinomas de ductos salivares tratados con docetaxel-carboplatino-herceptin (TCH) durante seis ciclos seguidos de herceptin de mantenimiento hasta la progresión, se objetivaron respuestas en 5 de 5 pacientes con enfermedad metastásica –una respuesta completa y 4 respuestas parciales– que se mantuvieron como mínimo durante 20 meses (73). Lapatinib, un inhibidor tirosin-kinasa dirigido contra HER2, fue estudiado en un ensayo fase II en pacientes con carcinoma de glándulas salivares que tenían sobreexpresión o amplificación de HER2. No hubo respuestas objetivas pero hasta en el 47% se estabilizó la enfermedad durante un mínimo de 6 meses (74).

Otros agentes biológicos se han evaluado principalmente en CAQ. Dado que alrededor del 90% de estos tumores sobreexpresan c-kit, se han probado agentes inhibidores de c-kit –desarrollados para la leucemia mieloide crónica (LMC) y empleados también en tumores del estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés)– como imatinib y dasatinib. Sin embargo, la eficacia demostrada para estos agentes en LMC o en GIST no se ha visto reproducida en CAQ, posiblemente debido a que la sobreexpresión de c-kit ocurre a expensas de la proteína *wild-type*, y por tanto sin las

mutaciones habitualmente observadas en las dos primeras entidades (75). En un estudio en pacientes con CAQ con sobreexpresión de EGFR, se evaluó la eficacia de la combinación de cisplatino con cetuximab. Hubo respuestas en el 44% y el 42% de los pacientes con tumores en fase localmente avanzada y metastásica, respectivamente (76). Otros agentes como sunitinib, sorafenib, axitinib, dovitinib, regorafenib, gefitinib, everolimus, bortezomib, vorinostat y chidamida han sido evaluados en CAQ, la mayoría con pobres TR pero altos porcentajes de estabilización de la enfermedad, si bien el lento crecimiento de estos tumores hace difícil la interpretación de si la estabilización alcanzada es debida a estos agentes o a la propia historia natural de la enfermedad (75). Alrededor del 50% de los CAQ son portadores de la translocación t(6;9)(q22-23; p23-24), que da lugar a una proteína de fusión *MYB-NFIB*, la cual ocasiona la desregulación de MYB, implicada en la apoptosis, y en la adhesión y ciclo celulares (77). Este hallazgo constituyó el racional para la evaluación en ensayos clínicos de dovitinib, un inhibidor multikinasa dirigido contra el FGFR, habitualmente sobreexpresado en CAQ debido a la activación de MYB. En un estudio fase II con 35 pacientes con CAQ R/M en progresión, dovitinib alcanzó una TR del 6% con una TCE del 71% y una mediana de SG de 22,1 meses (78). Como la inhibición de Akt es capaz de disminuir la expresión de MYB, se diseñó un estudio fase II con el inhibidor de Akt MK-2206 en pacientes con CAQ en progresión. No se observaron respuestas parciales pero sí una elevada tasa de estabilización con un 77% de pacientes vivos a los 12 meses (79). Por último, el papel de la inmunoterapia ha sido poco estudiado en CAQ y en otros tumores de glándulas salivares, habiéndose comunicado resultados prometedores con terapia celular adoptiva y con vacunas terapéuticas en CAQ. Por el momento, no hay datos con inhibidores de *checkpoint* inmunitarios si bien su baja carga mutacional y por tanto la baja exposición de neoantígenos tumorales a las células linfocitarias, hacen presagiar una menor eficacia que en otras entidades (75,80).

CONCLUSIONES

Los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en fase recurrente irreseccable o metastásica tienen una esperanza de vida corta, en general menor de 1 año. El esquema EXTREME con cisplatino, 5-FU y cetuximab es el que ha demostrado un mayor beneficio en supervivencia con una toxicidad manejable en la mayoría de casos. Nivolumab es el primer agente que ha demostrado incrementar la supervivencia en la 2.^a línea, y debe ser considerado el nuevo estándar de tratamiento en ese escenario. Por último, tanto agentes antidiaria como estrategias de inmunoterapia están siendo evaluados en entidades poco

prevalentes en nuestro medio como el carcinoma nasofaríngeo y el carcinoma de glándulas salivares.

CORRESPONDENCIA:

Santiago Cabezas Camarero
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario San Carlos
Paseo Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: santice81@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.
- Las cifras del cáncer en España 2014. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf
- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.
- Vermorken JB, Specenier P. Optimal treatment for recurrent/metastatic head and neck cancer. *Ann Oncol* 2010;21(Supl. 7):vii252-vii261.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245-51.
- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10:257-63.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
- Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:583-94.
- Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab (nivo) vs investigator's choice (IC) for recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): Check-Mate 141 (abstract CT099). American Association for Cancer Research 2016 Meeting.
- Argiris A, Li Y, Forastiere A. Prognostic factors and long-term survivorship in patients with recurrent or metastatic carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2004;101:2222-9.
- Argiris A, Li Y, Murphy BA, et al. Outcome of elderly patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:262-8.
- Seiwert TY, Haddad RI, Gupta S, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients (pts) with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): preliminary results from KEYNOTE-012 expansion cohort. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.); abstract LBA6008.
- Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005;23:8646-54.
- Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-7.
- Schöffski P, Catimel G, Platting AS, et al. Docetaxel and cisplatin: an active regimen in patients with locally advanced, recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Results of a phase II study of the EORTC Early Clinical Studies Group. *Ann Oncol* 1999;10:119-22.
- Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2002;20:1593-9.
- Guntinas-Lichius O, Appenrodt S, Veelken F, et al. Phase II study of weekly docetaxel and cisplatin in patients with advanced recurrent and metastatic head and neck cancer. *Laryngoscope* 2006;116:613-8.
- Malhotra B, Moon J, Kucuk O, et al. Phase II trial of biweekly gemcitabine and paclitaxel with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group study S0329. *Head Neck* 2014;36:1712-7.
- Vermorken JB, Stöhlmacher-Williams J, Davidenko I, 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;14:697-710.
- Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, 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;23:1016-22.
- Urba S, van Herpen CM, Sahoo TP, et al. Pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin monotherapy in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: final results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Cancer* 2012;118:4694-705.
- Shin DM, Glisson BS, Khuri FR, et al. Phase II trial of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin in patients with recurrent head and neck squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1998;16:1325-30.
- Okuno SH, Mailliard JA, Suman VJ, et al. Phase II study of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in patients with squamous cell carcinoma of the upper respiratory or alimentary passages of the head and neck. *Cancer* 2002;94:2224-31.
- Baselga J, Trigo JM, Borhis J, et al. Phase II multicenter study of the anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.
- Numico G, Merlano M. Second-line treatment with docetaxel after failure of a platinum-based chemotherapy in squamous-cell head and neck cancer. *Ann Oncol* 2002;13:331-3.
- Catimel G, Vermorken JB, Clavel M, et al. A phase II study of gemcitabine (LY 188011) in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. EORTC Early Clinical Trials Group. *Ann Oncol* 1994;5:543-7.
- Raguse JD, Gath HJ, Bier J, et al. Gemcitabine in the treatment of advanced head and neck cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:425-9.
- Martinez-Trufero J, Isla D, Adansa JC, et al. Phase II study of capecitabine as palliative treatment for patients with recurrent and metastatic squamous head and neck cancer after previous platinum-based treatment. *Br J Cancer* 2010;102:1687-91.
- Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2009;27:1864-71.
- Sosa AE, Grau JJ, Feliz L, et al. Outcome of patients treated with palliative weekly paclitaxel plus cetuximab in recurrent head and neck cancer after failure of platinum-based therapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014;271:373-8.
- Fury MG, Sherman E, Lisa D, et al. A randomized phase II study of cetuximab every 2 weeks at either 500 or 750 mg/m² for

- patients with recurrent or metastatic head and neck squamous cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2012;10:1391-8.
32. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. 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;22:77-85.
 33. Argiris A, Ghibremichael M, Gilbert J, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an Eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2013;31:1405-14.
 34. Echarri MJ, Lopez-Martin A, Hitt R. Targeted therapy in locally advanced and recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (LA-R/M HNSCC). *Cancers (Basel)* 2016;8. pii: E27. DOI: 10.3390/cancers8030027.
 35. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2011;17:4550-7.
 36. Stevanovic S, Draper LM, Langhan MM, et al. Complete regression of metastatic cervical cancer after treatment with human papillomavirus-targeted tumor-infiltrating T cells. *J Clin Oncol* 2015;33:1543-50.
 37. Cory L, Chu C. ADXS-HPV: A therapeutic Listeria vaccination targeting cervical cancers expressing HPV E7 antigen. *Immunother* 2014;10:3190-5.
 38. Reuschenbach M, Karbach J, Faulstich F, et al. A phase I/IIa clinical trial using a p16INK4a derived peptide as vaccine in patients with advanced human papillomavirus-associated cancer. En Proceedings of the Twelfth Annual AACR International Conference on Frontiers in Cancer Prevention Research, National Harbor, MD, USA, 27-30 October 2013.
 39. Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, et al. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platinum- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO). *Ann Oncol* 2015;26:561-7.
 40. Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee SJ, et al. A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49:461-7.
 41. Massarelli E, Lin H, Ginsberg LE, et al. Phase II trial of everolimus and erlotinib in patients with platinum-resistant recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2015;26:1476-80.
 42. Jimeno A, Bauman JE, Weissman C, et al. A randomized, phase 2 trial of docetaxel with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol* 2015;51:383-8.
 43. Jimeno A, Shirai K, Choi M, et al. A randomized phase II trial of cetuximab with or without PX-866, an irreversible oral phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor, in patients with relapsed or metastatic head and neck squamous cell cancer. *Ann Oncol* 2015;26:556-61.
 44. Shiono S, Kawamura M, Sato T, et al. Pulmonary metastasectomy for pulmonary metastases of head and neck squamous cell carcinomas. *Ann Thorac Surg* 2009;88:856-60.
 45. Winter H, Meimarakis G, Hoffmann G, et al. Does surgical resection of pulmonary metastases of head and neck cancer improve survival? *Ann Surg Oncol* 2008;15:2915-26.
 46. Liu D, Labow DM, Dang N, et al. Pulmonary metastasectomy for head and neck cancers. *Ann Surg Oncol* 1999;6:572-8.
 47. Wedman J, Balm AJ, Hart AA, et al. Value of resection of pulmonary metastases in head and neck cancer patients. *Head Neck* 1996;18:311-6.
 48. Finley RK 3rd, Verazin GT, Driscoll DL, et al. Results of surgical resection of pulmonary metastases of squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Surg* 1992;164:594-8.
 49. Mochizuki T, Okumura S, Ishii G, et al. Surgical resection for oral tongue cancer pulmonary metastases. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;11:56-9.
 50. Norihisa Y, Nagata Y, Takayama K, et al. Stereotactic body radiotherapy for oligometastatic lung tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:398-403.
 51. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1765-77.
 52. Saba NF, Salama JK, Beiliter JJ, et al. ACR Appropriateness criteria for nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2016 Apr 30. doi: 10.1002/hed.24423.
 53. Jin Y, Shi YX, Cai XY, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:1717-25.
 54. Kerboua E, tahrat A, Bouzid K, et al. An open label phase II trial of cetuximab plus cisplatin in patients with recurrent or metastatic undifferentiated carcinoma of nasopharyngeal type: results after three years. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.;abstr e17021).
 55. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. Multicenter, phase II study of cetuximab in combination with carboplatin in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:3568-76.
 56. Chua DT, Wei WI, Wong MP, et al. Phase II study of gefitinib for the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck* 2008;30:863-7.
 57. You B, Le Tourneau C, Chen EX, et al. A phase II trial of erlotinib as maintenance treatment after gemcitabine plus platinum-based chemotherapy in patients with recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2012;35:255-60.
 58. Hui EP, Ma B, Mo F, et al. A phase II study of axitinib in patients with recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC). *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.; abstr 6031).
 59. Lim WT, Ng QS, Ivy P, et al. A phase II study of pazopanib in Asian patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:5481-9.
 60. Huang Y, Pan J, Hu G, et al. A phase II, multicenter, open-label, single-arm of famitinib in patients with advanced recurrent and/or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) after two previous treatment regimens. *J Clin Oncol* 2013;31(Supl.; abstr 6026).
 61. Comoli P, Pedrazzoli P, Maccario R, et al. Cell therapy of stage IV nasopharyngeal carcinoma with autologous Epstein-Barr virus-targeted cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Oncol* 2005;23:8942-9.
 62. Chia WK, Teo M, Wang WW, et al. Adoptive T-cell transfer and chemotherapy in the first-line treatment of metastatic and/or locally recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Mol Ther* 2014;22:132-9.
 63. Chia WK, Wang WW, Teo M, et al. A phase II study evaluating the safety and efficacy of an adenovirus-DLMP1-LMP2 transduced dendritic cell vaccine in patients with advanced metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol* 2012;23:997-1005.
 64. Komkrit - Mahaprom, Noppadol Larbcharoensub, Ekaphop Sirachainan, et al. Characteristics of PD-L1, PD-1 expressions and CD8+ tumor infiltrating lymphocyte in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl. 15: abstr 6070).
 65. Hsu C, Lee SH, Ejadi C, et al. Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with PD-L1-positive nasopharyngeal carcinoma: Interim results from a phase 1b study. *Ann Oncol* 2015;26(Supl. 9):ix93-ix102.
 66. Laurie SA, Ho AL, Fury MG, et al. Systemic therapy in the management of metastatic or locally recurrent adenoid cystic carcinoma of the salivary glands: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011;12:815-24.
 67. Alberts DS, Manning MR, Coulthard SW, et al. Adriamycin/cis-platinum/cyclophosphamide combination chemotherapy for advanced carcinoma of the parotid gland. *Cancer* 1981;47:645-8.
 68. Dreyfuss AI, Clark JR, Fallon BG, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin combination chemotherapy for advanced carcinomas of salivary gland origin. *Cancer* 1987;60:2869-72.

69. Licitra L, Cavina R, Grandi C, et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996;7:640-2.
70. Airolidi M, Pedani F, Succo G, et al. Phase II randomized trial comparing vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in patients with recurrent salivary gland malignancies. *Cancer* 2001;91:541-7.
71. Glisson B, Colevas AD, Haddad R, et al. HER2 expression in salivary gland carcinomas: dependence on histological subtype. *Clin Cancer Res* 2004;10:944-6.
72. Haddad R, Colevas AD, Krane JF, et al. Herceptin in patients with advanced or metastatic salivary gland carcinomas. A phase II study. *Oral Oncol* 2003;39:724-7.
73. Limaye SA, Posner MR, Krane JF, et al. Trastuzumab for the treatment of salivary duct. *Oncologist* 2013;18:294-300.
74. Agulnik M, Cohen EW, Cohen RB, et al. Phase II study of lapatinib in recurrent or metastatic epidermal growth factor receptor and/or erbB2 expressing adenoid cystic carcinoma and non adenoid cystic carcinoma malignant tumors of the salivary glands. *J Clin Oncol* 2007;25:3978-84.
75. Chae YK, Chung SY, Davis AA, et al. Adenoid cystic carcinoma: current therapy and potential therapeutic advances based on genomic profiling. *Oncotarget* 2015;35:37117-34.
76. Hitre E, Budai B, Takcsi-Nagy Z, et al. Cetuximab and platinum-based chemo-radio or chemotherapy of patients with epidermal growth factor receptor expressing adenoid cystic carcinoma: a phase II trial. *Br J Cancer* 2013;109:1117-22.
77. Mitani Y, Rao PH, Futreal PA, et al. Novel chromosomal rearrangements and break points at the t(6;9) in salivary adenoid cystic carcinoma: association with MYB-NFIB chimeric fusion, MYB expression, and clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2011;17:7003-14.
78. Dillon PM, Petroni GR, Moskaluk C, et al. A phase II study of dovitinib in patients with recurrent or metastatic adenoid cystic carcinoma (ACC). *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.; abstr e17092).
79. Ho AL, Foster NR, Meyers JP, et al. Alliance A091104: A phase II trial of MK-2206 in patients (pts) with progressive, recurrent/metastatic adenoid cystic carcinoma. *J Clin Oncol* 2015;33(Supl.; abstr 6039).
80. Ho AS, Kannan K, Roy DM. The mutational landscape of adenoid cystic carcinoma. *Nat Genet* 2013;45:791-8.

Papel de la radioterapia y la reirradiación en las recidivas y la enfermedad metastásica

F. PUEBLA DÍAZ

Servicio de Oncología Radioterápica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

La recidiva locoregional es el principal patrón de fallo en los tumores de cabeza y cuello. En los pacientes que recidivan tras un tratamiento radioterápico, las opciones de tratamiento son limitadas. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables, pero únicamente es posible en el 20% de los casos. La reirradiación postoperatoria se puede valorar en pacientes con alto riesgo de recidiva local. La reirradiación radical es una opción de tratamiento en pacientes inoperables o que rechazan la cirugía radical. El volumen de reirradiación debe ser limitado para minimizar los efectos secundarios. La dosis de reirradiación $\geq 50-60$ Gy puede mejorar el control local, pero conlleva un aumento del riesgo de complicaciones graves agudas y tardías. Las nuevas técnicas de irradiación pueden mejorar el control local y reducir la toxicidad de la reirradiación.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de cabeza y cuello. Recidiva locoregional. Segundo tumor primario. Reirradiación. Toxicidades.

ABSTRACT

The predominant pattern of recurrence in head and neck cancer is locoregional. In patients who develop recurrence after radiation therapy, treatment options are limited. Surgical salvage therapy of the recurrent lesion or metachronous primary tumor is recommended for resectable disease, but it is feasible in only 20% of cases. Postoperative reirradiation can be offered in high-risk patients. Radical reirradiation is an approach for patients with recurrent disease who are inoperable or decline radical surgery. The volume of reirradiation needs to be limited to minimize side effects. A reirradiation dose $\geq 50-60$ Gy can result in better local control, but can result in an increased risk of serious acute and late complications. New radiation techniques may improve local control and reduce toxicity of reirradiation.

KEY WORDS: *Head and neck cancer. Locoregional recurrence. Second primary carcinoma. Reirradiation. Toxicities.*

INTRODUCCIÓN

La recidiva locoregional es la principal causa de fracaso en el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello y es la principal causa de muerte en estos pacientes (1). La recidiva locoregional aparece en el 45-55% de los tumores de cabeza y cuello tratados con radioquimioterapia concomitante. En los pacientes tratados con cirugía y radioquimioterapia adyuvantes, la recidiva locoregional aparece en el 20% de los pacientes (2). Más del 70% de los pacientes que desarrollan metástasis a distancia tienen también enfermedad locoregional. Asimismo co-

nocemos que un 20-30% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello desarrollan segundos tumores en el área de cabeza y cuello debidos a la cancerización del campo por los hábitos tóxicos previos (3) y la predisposición genética.

Básicamente existen dos causas de la recidiva locoregional que se pueden relacionar con el tratamiento radioterápico. Por una parte, la existencia de células tumorales residuales biológicamente radiorresistentes y, en segundo lugar, los parámetros inadecuados en el tratamiento radioterápico previo como los volúmenes y las dosis insuficientes, la utilización de un frac-

cionamiento inadecuado, fallos de la técnica (errores geográficos o "cold spots"), el retraso en el inicio del tratamiento y, finalmente, el alargamiento del tiempo total del tratamiento.

Las estrategias de rescate son muy limitadas en las recidivas locorregionales de los tumores de cabeza y cuello. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias localizadas en áreas irradiadas previamente, pero solamente es posible en un porcentaje pequeño de pacientes. En los pacientes metastásicos, así como en las recidivas en las que se descarta la cirugía, la quimioterapia exclusiva se ha considerado como una opción de tratamiento, pero los resultados de los estudios prospectivos muestran tasas de respuesta del 10-40%, medianas de supervivencia de 5 a 9 meses y supervivencia global a 1 año no superior al 35% (4).

Otra alternativa de rescate es la reirradiación, ya sea exclusiva, adyuvante a cirugía de rescate y asociada o no a quimioterapia concomitante y/o de inducción. La reirradiación es un tratamiento que conviene valorar con cautela, pero que en la actualidad suscita un interés creciente (5). Inicialmente había dudas, por una parte, por la posible radiorresistencia de un tumor recidivado (6) y, por otra parte, por las dudas sobre la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación. Sin embargo, tanto los estudios preclínicos en modelos animales (7) como los ensayos fase II y III y numerosos estudios retrospectivos establecieron la reirradiación como una posibilidad que valorar.

CONSIDERACIONES GENERALES DE LA REIRRADIACIÓN

Los pacientes con recidivas o segundos tumores primarios, tras un tratamiento radioterápico de un tumor de cabeza y cuello, constituyen un grupo heterogéneo ya que existen diferencias en varios factores como la extensión y localización de la recidiva, los parámetros del tratamiento radioterápico inicial, el tiempo desde el primer tratamiento hasta la recidiva así como en los datos de toxicidad aguda y crónica.

El rescate con reirradiación puede producir complicaciones graves como la mielopatía rádica, la afectación de pares craneales, neuropatías, osteorradionecrosis, ulceración cutánea o mucosa, estenosis faríngea y laríngea, rotura carotídea, fibrosis cervical y xerostomía.

Los objetivos fundamentales de un tratamiento de reirradiación son alargar la supervivencia libre de recidiva y la supervivencia global, minimizar las posibles complicaciones mediante la disminución del volumen de tejido sano irradiado, mejorar la calidad de vida, conservar la función del órgano y conseguir paliación de síntomas.

Para realizar un tratamiento de reirradiación radical se necesita tener en cuenta una serie de factores:

- El paciente debe tener un buen estado general y la posibilidad de un soporte nutricional adecuado.

- No conocemos cuál es el volumen tumoral más adecuado a tratar en los procedimientos de reirradiación. Hay varias series publicadas que tratan la recidiva o el lecho quirúrgico con margen de seguridad limitado y evitan la irradiación profiláctica ganglionar.
- Tampoco está establecida la dosis de los tratamientos de reirradiación, pero los datos publicados sugieren un aumento del control local con la administración de dosis no inferiores a 50 o 60 Gy (8).
- Asimismo no está establecido el esquema más adecuado de fraccionamiento. Se han utilizado fraccionamientos alterados como los hiperfraccionamientos y fraccionamientos estándar que no superen los 2 Gy por sesión y día. Las series que utilizan el fraccionamiento clásico de una sesión diaria de 1, 8-2 Gy presentan baja toxicidad aguda (9) mientras que los estudios que utilizan regímenes de hiperfraccionamiento presentan mayor toxicidad aguda (10). Hay que discernir si este incremento de la toxicidad aguda se debe únicamente a la utilización de regímenes de hiperfraccionamiento o puede haber otros factores que influyan como, por ejemplo, el régimen de quimioterapia utilizado. La toxicidad aguda debida a los tratamientos de reirradiación no difiere sustancialmente de la toxicidad aguda causada por el primer tratamiento radioterápico. Sin embargo, la toxicidad tardía atribuible a la reirradiación es superior a la debida al primer tratamiento radioterápico.
- Idealmente los pacientes candidatos a un tratamiento de reirradiación deben tener mínima toxicidad de la primera irradiación y sería deseable que haya pasado un mínimo de seis meses desde el primer tratamiento de irradiación.
- No está claramente definida la tolerancia de los tejidos sanos a la reirradiación (11). Estudios en animales sugieren recuperación de la médula espinal cervical en un periodo aproximado de 2 años tras el primer tratamiento radioterápico (12). Hay experiencias institucionales (13) que limitan la dosis acumulativa en la médula a 50 Gy, mientras que otras series lo limitan a 60 Gy (14).
- Hay que intentar minimizar los efectos secundarios mediante técnicas altamente conformadas que limiten el depósito de dosis en tejidos sanos.
- Es imprescindible conocer los parámetros del tratamiento radioterápico previo (dosis total, fraccionamiento, histograma dosis-volumen...). Asimismo es importante analizar la localización exacta de la recurrencia en relación a la distribución de dosis del primer tratamiento de irradiación, ya que si la recurrencia se localiza en una zona de dosis bajas es probable que no se deba a radiorresistencia intrínseca y es probable que la reirradiación sea más efectiva que en el supuesto de una recidiva en una zona de

altas dosis. Es interesante poder fusionar la TC de planificación del tratamiento radioterápico inicial con la TC de planificación de la recidiva y fusionar con otros métodos de imagen como PET y RM.

- No conocemos si la efectividad de la reirradiación aumenta al añadir agentes sistémicos. Sería necesaria la realización de estudios fase II-III que comparen la reirradiación exclusiva con el tratamiento combinado.

REIRRADIACIÓN ADYUVANTE

En los pacientes con una recidiva o segunda neoplasia resecables, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de elección (15). Sin embargo, solamente el 20% de los pacientes son candidatos a resecciones curativas ya que la mayoría se consideran irresecables. Los resultados de la cirugía de rescate exclusiva no son alentadores. El metaanálisis de la cirugía de rescate en los tumores de cabeza y cuello incluye 1.633 pacientes de 32 estudios y revela una supervivencia global a 5 años del 40% (16), con los mejores datos de supervivencia global a 5 años en tumores laríngeos (48%) y de cavidad oral (43%).

Sin embargo, incluso en las resecciones con márgenes negativos hay un riesgo de fallo local que puede llegar al 60% (17). Existen diferentes series que muestran la eficacia de la reirradiación adyuvante exclusiva o con quimioterapia concomitante en pacientes con alto riesgo de recidiva locorregional como los que tienen márgenes afectos, afectación extracapsular o enfermedad residual macroscópica.

Kasperts (18) realizó un estudio retrospectivo que incluyó 39 pacientes con segundos tumores y recidivas sometidos a rescate quirúrgico con reirradiación adyuvante pero sin quimioterapia. Todos los pacientes tenían márgenes afectos y/o afectación ganglionar con rotura capsular. Con una mediana de seguimiento de 32 meses la tasa de control locorregional a 3 años fue del 74% y la supervivencia global a 3 años del 44%. La toxicidad tardía de grado 3-4 se presentó fundamentalmente en faringe y esófago (36%).

De Crovoissier (19) publicó una serie de 25 pacientes irradiados previamente que se sometieron a cirugía de rescate con márgenes afectos y/o afectación ganglionar extracapsular. Se realizó adyuvancia con radioquimioterapia. El tratamiento radioterápico se administró con fraccionamiento clásico de 2 Gy/fracción/5 fracciones semana hasta alcanzar una dosis total de 60 Gy. El régimen de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxurea. Con una mediana de seguimiento de 66 meses, la supervivencia global a 4 años fue del 43%. En la toxicidad tardía destacó la aparición de necrosis de mucosa en el 20% y osteorradionecrosis en el 16% de los pacientes.

Salama (20) presentó los resultados de 115 pacientes con recidiva locorregional y segundos tumores prima-

rios tratados previamente en 7 estudios fase I y II con radioquimioterapia concurrente. En 49 pacientes se realizó rescate quirúrgico y radioquimioterapia adyuvantes. En 66 pacientes no se realizó rescate quirúrgico siendo tratados con radioquimioterapia. Se utilizaron diferentes esquemas de radioterapia y de quimioterapia. Diecinueve pacientes fallecieron por toxicidad relacionada con el tratamiento. La supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 51% en el subgrupo de pacientes sometidos a quimioirradiación postoperatoria frente al 19% del subgrupo de pacientes de quimioirradiación radical.

El GETTEC-GORTEC realizó un estudio prospectivo multicéntrico fase III (21) aleatorizado en 130 pacientes de 16 centros en Bélgica y Francia diagnosticados de un carcinoma epidermoide de cabeza y cuello recidivado tras un tratamiento previo que incluía irradiación. Se incluyeron tanto recidivas locales (71%) como segundos tumores (29%). Se rescataron con cirugía que incluyó disección ganglionar en el 84% de los pacientes. Se objetivaron márgenes afectos o cercanos, rotura capsular o más de un ganglio afecto en el 49% de los pacientes. Se aleatorizaron a tratamiento adyuvante (reirradiación a 60 Gy en 30 fracciones en semanas alternantes con 5FU e hidroxurea concomitantes) u observación. El volumen de irradiación incluyó el lecho quirúrgico con margen de 1-2 cm y el primer escalón ganglionar. La supervivencia libre de progresión a 2 años fue mayor en el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento adyuvante (40% vs. 20%), aunque no hubo diferencias significativas en la supervivencia global (45% a 2 años en el brazo de reirradiación). El subgrupo de tratamiento adyuvante presentó mucositis aguda de grado 3-4 en el 28% de los pacientes, un incremento de la toxicidad tardía de grado 3-4 a 2 años (39% vs. 10%) y 5 muertes relacionadas con el tratamiento.

Por lo tanto, los resultados de los estudios publicados indican que la reirradiación adyuvante, al compararla con la cirugía de rescate exclusiva, mejora la supervivencia libre de progresión fundamentalmente en los pacientes con factores de alto riesgo de recidiva local (22), con una toxicidad tardía grado 3-4 en cerca de un tercio de los pacientes y con un 5-10% de muertes atribuibles a los retratamientos. Sin embargo, la reirradiación adyuvante no mejora la supervivencia global al compararla con el rescate quirúrgico exclusivo.

REIRRADIACIÓN RADICAL

En otros pacientes puede ocurrir que la recidiva sea irresecable, son inoperables o rechazan la cirugía radical. En estos pacientes, la quimioterapia se ha considerado como una opción de tratamiento paliativo con supervivencia media a 2 años del 5-10%. Los resultados de un estudio multicéntrico fase III (23) que incluye pacientes

con enfermedad recurrente o metastásica, en los que se descarta abordaje quirúrgico o tratamiento radioterápico, muestran que la adición de cetuximab a regímenes con platino incrementa la supervivencia media a 10,1 meses frente a los 7,4 meses de los pacientes que reciben quimioterapia sin cetuximab, y la supervivencia a 2 años fue del 18% en ambos grupos.

Una opción de tratamiento en pacientes con recidiva o segundo tumor irresecable es la reirradiación exclusiva sin quimioterapia. Esta reirradiación puede ser únicamente reirradiación externa o en combinación con braquiterapia (24). Langendijk (14) publicó un ensayo fase II con 34 pacientes (26 segundos tumores primarios y 8 recidivas) inoperables o irresecables, en los que la reirradiación se efectuó con radioterapia externa administrando 60-66 Gy con fraccionamiento convencional. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, el control locorregional a 2 años fue del 27% y la supervivencia global a 3 años fue del 22%. La toxicidad tardía de grado 3-4 fue del 24% en faringe y esófago.

De Crevoisier (25) reportó una serie de 169 pacientes irresecables tratados con intención radical. Incluyó recidivas locales (44%), ganglionares (23%) y segundos tumores primarios (19%). Se utilizaron tres esquemas diferentes de tratamiento. En 106 pacientes se utilizó radioterapia con fraccionamiento convencional (60 Gy a 2 Gy/día) concurrente con 5FU e hidroxiurea, en 36 pacientes irradiación hiperfraccionada (60 Gy a 1,5 Gy dos sesiones diarias) concomitante con 5FU-Cisplatino-Mitomicina y en 27 pacientes se utilizó radioterapia exclusiva con fraccionamiento estándar (66 Gy a 2 Gy/día). La supervivencia global a 5 años fue del 14%, 0% y 6% respectivamente. La mediana de supervivencia fue de 10 meses para el global del grupo. La toxicidad tardía en forma de osteorradionecrosis fue del 8%. Cinco pacientes fallecieron por hemorragia carotídea.

Kramer (26) reportó los resultados obtenidos en 38 pacientes con enfermedad irresecable que se trataron en dos estudios prospectivos fase I-II en Fox Chase. Se incluyeron recidivas y segundos primarios. El tratamiento radioterápico consistió en hiperfraccionamiento *split-course* (1,5 Gy/sesión) hasta administrar una dosis total de 60 Gy. Se utilizó quimioterapia concomitante con cisplatino y paclitaxel. La supervivencia global a 2 años fue del 35%, con una supervivencia libre de progresión a 1 año del 33%. Dos pacientes presentaron osteorradionecrosis y otros dos pacientes presentaron hemorragia carotídea.

El estudio fase III GORTEC 98-03 (27) se inició en 1999 y se cerró prematuramente en 2005. Se incluyeron 57 pacientes, de los 160 previstos, con enfermedad irresecable. Se randomizaron a metrotexate semanal como agente único o 6 ciclos de reirradiación (5x2Gy/fracción/ciclo) con 5FU e hidroxiurea concomitantes. El volumen de irradiación incluyó la enfermedad macroscópica con margen ≥ 2 cm y el primer escalón ganglionar. Se con-

siguieron 4 respuestas completas en el grupo de reirradiación y ninguna en el de metrotexate, aunque no hubo diferencias en la supervivencia global entre ambos grupos. La toxicidad fue mayor en el grupo de reirradiación con 3 muertes debidas al retratamiento y 11 pacientes con toxicidades tardías grado 3-4.

El ensayo fase II RTOG 96-10 (28) fue el primer estudio prospectivo multiinstitucional diseñado para valorar la eficacia de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante en tumores escamosos de cabeza y cuello no candidatos a rescate quirúrgico. Se incluyeron 86 pacientes con recidivas y segundos tumores. El tratamiento radioterápico se administró en régimen de hiperfraccionamiento consistente en dos fracciones al día de 1,5 Gy/fracción, cuatro ciclos semanales con una semana de descanso entre ellos, hasta administrar una dosis total de 60 Gy. El volumen de irradiación incluyó únicamente la enfermedad macroscópica con margen ≥ 2 cm. El esquema de quimioterapia incluyó 5FU e hidroxiurea. El 73,4% de los pacientes completaron el tratamiento quimioterápico y el 77,2% recibieron 52 Gy o más. La mediana de supervivencia fue de 8,5 meses, con una tasa de supervivencia global a 2 y 5 años del 15,2% y 3,8% respectivamente. Se reportaron 6 fallecimientos debidos al tratamiento (2 por episodios hemorrágicos y 4 durante la neutropenia). La toxicidad no hematológica fue de grado 3 o superior en el 50,3%. La toxicidad crónica de grado 3-4 fue del 22,3%.

El ensayo fase II RTOG 99-11 (29) incluyó 105 pacientes con recidivas y segundos tumores. La localización predominante fue la orofaringe (40%). El régimen de tratamiento radioterápico fue el mismo que el del RTOG 96-10. La quimioterapia consistió en cisplatino y paclitaxel concomitantes. El 74% de los pacientes completaron la quimioterapia y el 76% recibieron por lo menos 52 Gy. La mediana de supervivencia global fue de 12,1 meses, con una tasa de supervivencia global a 2 años del 25,9. La toxicidad aguda grado 4 o superior y la toxicidad hematológica fueron del 28% y 21% respectivamente. Hubo un 8% de muertes relacionadas con el tratamiento de las cuales el 5% fueron agudas y el 3% restante fueron tardías (dos hemorragias carotídeas y una fístula orocutánea con necrosis de tejidos blandos). La toxicidad tardía grado 3-4 apareció en el 33,8% de los pacientes.

Los estudios RTOG 96-10 y 99-11 demostraron la factibilidad de la reirradiación radical con quimioterapia concomitante. Se puso en marcha el ensayo fase III RTOG 04-21 para establecer si la reirradiación concurrente con quimioterapia, utilizando el mismo régimen del ensayo RTOG 99-11, prolongaba la supervivencia con una toxicidad aceptable comparada con la quimioterapia exclusiva de 3 pautas diferentes que incluían cisplatino. Este estudio se cerró por falta de reclutamiento y no se publicaron los resultados.

La revisión de las series publicadas reporta tasas de supervivencia global a 2 años del 10% al 30% y son es-

casos los largos supervivientes. Las toxicidades tardías grado 3-4 pueden ocurrir en el 20-40% de los pacientes, con un 5-10% de muertes atribuibles a los retratamientos. Por lo tanto, en pacientes bien seleccionados con enfermedad recurrente irsecable se puede valorar la posibilidad de un tratamiento de reirradiación con intención radical.

REIRRADIACIÓN EN TUMORES DE NASOFARINGE

Los pacientes tratados con radioquimioterapia por un carcinoma nasofaríngeo pueden desarrollar recidiva local en el 8-10% de los casos acompañada o no de recidiva ganglionar (30).

Wang (31) publicó una serie retrospectiva de 51 pacientes sometidos a reirradiación por recidiva T1-T2 de tumores de nasofaringe. La supervivencia actuarial a 5 años fue del 50%.

Un estudio retrospectivo sugiere que los pacientes sometidos a reirradiación o nasofaringuectomía por presentar enfermedad recurrente, presentan un incremento de la supervivencia en comparación con los que reciben quimioterapia exclusiva o no reciben tratamiento, aunque el beneficio parece observarse fundamentalmente en los pacientes con recurrencia T1-T2 (32).

Una opción de rescate es la nasofaringuectomía con control local del 58% en recurrencias T1 y del 28% en recurrencias T2, con un 40% de pacientes sometidos a reirradiación postoperatoria en el caso de márgenes afectados (33).

Otra opción de rescate en recurrencias T1 o T2 mínimas es la braquiterapia con control local del 90% (34).

La combinación de radioterapia externa y braquiterapia es otra posibilidad de rescate. Lee (35) realizó un estudio retrospectivo en 654 pacientes con recidiva de carcinoma de cavum tratados con diferentes esquemas de reirradiación. El 82% de los pacientes se trataron con irradiación externa exclusiva, el 12% con la combinación de irradiación externa y braquiterapia y el 6% restante con braquiterapia exclusiva. La supervivencia global a 5 años fue del 16%. Un 7% presentó necrosis del lóbulo temporal. La toxicidad fue mayor en el grupo de irradiación externa. Hubo un 2% de fallecimientos relacionados con el tratamiento.

Un estudio que incluye pacientes con carcinomas de cavum recidivados estadios T1-T4, rescatados con reirradiación, no muestra diferencias en control local y supervivencia en los pacientes tratados con la combinación de radioterapia externa y braquiterapia frente a los tratados solo con irradiación externa, aunque la toxicidad de grado 3 o superior fue del 8% en el grupo de tratamiento combinado frente al 73% del grupo de radioterapia externa exclusiva, aunque hay que señalar que los pacientes del grupo de irradiación externa exclusiva presentaban mayor porcentaje de recidivas T3-T4 (36). Cuando se

utiliza radioterapia externa exclusiva, el control local es superior cuando la dosis de reirradiación no es inferior a 50-60 Gy (37).

¿CÓMO PODEMOS DISMINUIR LA MORBILIDAD DE LA REIRRADIACIÓN?

En los tratamientos de reirradiación no disponemos de modelos que nos ayuden a predecir las toxicidades tardías. Existen datos retrospectivos que sugieren una posible relación de la dosis y el volumen de reirradiación con la toxicidad tardía (8). Las estrategias para disminuir el depósito de dosis en los tejidos sanos incluyen la reducción del volumen tumoral a tratar y el uso de técnicas de irradiación de alta conformación.

REDUCCIÓN DEL VOLUMEN TUMORAL

En las series publicadas más recientes de reirradiación, el volumen tumoral incluye la enfermedad macroscópica o las áreas de alto riesgo con un margen de seguridad en el entorno de los 0,5 cm.

Popovzter (38) realizó un estudio retrospectivo de los patrones de fallo en 66 pacientes reirradiados con intención radical. El volumen de reirradiación incluyó la recidiva macroscópica con un margen de 0,5 cm. Se objetivan 47 recurrencias locoregionales, de las que 45 ocurrieron dentro del volumen de reirradiación y únicamente 2 pacientes presentaron la recurrencia fuera del volumen de reirradiación. Estos hallazgos cuestionan el posible papel de la reirradiación ganglionar electiva.

TÉCNICAS DE IRRADIACIÓN DE ALTA CONFORMACIÓN

La mejora de los sistemas de inmovilización y la planificación tridimensional (con incorporación de imágenes de PET y RM en las planificaciones) contribuyen a mejorar los resultados del tratamiento radioterápico.

La radioterapia conformada tridimensional (RCT) dispone los haces de irradiación en diferentes ángulos y con diferentes pesos para conseguir una alta conformación y homogeneidad de la dosis sobre el volumen tumoral y se utiliza el TAC para determinar las dosis en los volúmenes tumorales y los órganos críticos. La conformación de los campos se realiza por medio de colimadores multiláminas.

Además de la RCT se pueden utilizar otras técnicas de alta conformación que disminuyan el volumen de tejido sano irradiado como son la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), braquiterapia, radiocirugía, radioterapia intraoperatoria (RIO) y radioterapia esterotáxica corporal extracraneal (SBRT).

1. IMRT

La IMRT es un avance de la RCT en la cual se modula la fluencia (cantidad de fotones por unidad de superficie) de los haces durante cada sesión de radiación. La IMRT se diferencia de la RCT en la etapa de la planificación inversa y en las técnicas de irradiación. En la RCT la distribución de dosis se consigue a través de diferentes configuraciones de haces hasta conseguir la más idónea. En la planificación inversa se determina primero la dosis y su distribución en el volumen tumoral y posteriormente se configuran los haces de irradiación. Disponemos de dos técnicas de irradiación en la IMRT: estática y dinámica. En la irradiación estática las láminas del colimador son estáticas durante la irradiación y se desplazan cuando termina la irradiación. Para la irradiación dinámica, la modulación de intensidad se obtiene por el desplazamiento de las láminas durante la irradiación.

Uno de los problemas de la IMRT es la incertidumbre relacionada con la posición y la morfología del tumor y de los órganos críticos en cada sesión de tratamiento, por lo que los posibles errores pueden infradosificar el volumen tumoral y sobredosificar los tejidos sanos adyacentes. Para evitar estas incertidumbres se ha introducido la radioterapia guiada por imagen (IGRT) que identifica las estructuras anatómicas mediante la adquisición de imágenes antes y durante el tratamiento para poder conocer las variaciones en la anatomía del paciente y la configuración de los volúmenes tumorales y si las variaciones son importantes realizar una nueva planificación.

Lu (39) publicó en 2004 una serie prospectiva de 49 pacientes con neoplasia de nasofaringe usando IMRT. El control locorregional fue del 100% con una toxicidad aguda aceptable, pero la mediana de seguimiento fue únicamente de 9 meses.

Sulman (40) realizó un estudio retrospectivo en 78 pacientes tratados con una dosis media de reirradiación de 60 Gy tras cirugía de rescate o en combinación con quimioterapia. El control locorregional y la supervivencia global a 2 años fueron del 64 y 58% respectivamente. La toxicidad tardía severa apareció en el 20% de los pacientes.

Chen (41) presentó un estudio prospectivo de reirradiación radical con IMRT en 21 pacientes usando imagen de megavoltaje diaria antes de cada fracción. No se administró quimioterapia. El control locorregional a 2 años fue del 65%. No hubo muertes tóxicas relacionadas con el tratamiento de reirradiación. La toxicidad tardía más frecuente fue la fibrosis cervical.

Edson (42) presentó en ASCO 2015 una serie retrospectiva de 206 pacientes tratados en MD Anderson evaluando el potencial beneficio y toxicidad usando IMRT (dosis superiores a 60 Gy) y quimioterapia en 134 pacientes (124 recibieron quimioterapia concurrente y 50 quimioterapia de inducción). El uso de quimioterapia se asoció a un incremento de la toxicidad grado 3 (59%

vs. 34%) y los pacientes que recibieron cisplatino concomitante presentaron incremento de la toxicidad grado 4-5 (28% vs. 8%). Con una mediana de seguimiento de 25 meses, se concluye que el uso de quimioterapia concomitante se asoció con un incremento del control locorregional pero no de la supervivencia global.

2. Braquiterapia

Peiffert (43) reportó una serie prospectiva de 73 pacientes con un segundo primario de orofaringe. La dosis media de reirradiación fue de 60 Gy utilizando braquiterapia de baja tasa de dosis con implantes de Ir 192. El control a 5 años fue del 80% en las recidivas T1 y del 67% en las T2. La supervivencia global a 5 años fue del 30%. No se describieron toxicidades grado 3 o superiores.

3. Radiocirugía

Chua (44) reportó una serie prospectiva de 18 pacientes con recidiva precoz o persistencia de una neoplasia de nasofaringe. La mediana de dosis fue de 12,5 Gy. El control local fue del 77% en las recidivas T1 y del 40% en las T2. La supervivencia global a 2 años fue del 86%. Un paciente presentó necrosis del lóbulo temporal.

Roh (45) publicó una serie de 36 pacientes con recidivas locales. El tratamiento de reirradiación se realizó con radioterapia esterotáxica fraccionada con diferentes esquemas de dosis y fraccionamientos. Se alcanzó respuesta completa en el 43% de los pacientes y respuesta parcial en el 37%. La toxicidad aguda grado 3 fue del 30% y 3 pacientes presentaron toxicidades tardías (1 osteorradionecrosis y 2 necrosis de tejidos blandos).

4. RIO

Chen (46) revisó una serie de 137 pacientes con recidiva o persistencia locorregional tratados con resección total. La mediana de dosis fue de 15 Gy. El control local a 3 años fue del 36%. Dos pacientes presentaron fístula orocutánea.

5. SBRT

Aunque no está establecido su papel, la SBRT es una estrategia de tratamiento emergente en el tratamiento de recidivas locorregionales tras irradiación previa. Lartigau (47) llevó a cabo un ensayo fase II multiinstitucional con 56 pacientes diagnosticados de recidiva de cáncer de cabeza y cuello. La mediana de volumen del GTV y del PTV fue de 29 cc y 60 cc. Se aplicó en el PTV una

dosis de 36 Gy (6 fracciones de 6 Gy). Se administró cetuximab concomitante. Con una media de seguimiento de 11,4 meses, se obtuvo un control local del 91,8% y la supervivencia global a 1 año fue del 47,5%. La toxicidad cutánea grado 3 o superior fue del 73%. Un paciente presentó toxicidad grado 5.

RADIOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD METASTÁSICA Y OLIGOMETASTÁSICA

Es bien conocido el papel de la radioterapia en los tratamientos paliativos, para disminuir el dolor producido por las metástasis vertebrales así como en el tratamiento urgente de la compresión medular o en tratamientos hemostáticos.

Los tumores de cabeza y cuello pueden diseminarse a otras localizaciones como el pulmón. La SBRT se utiliza en protocolos de hipofraccionamiento en enfermedad oligometastásica. El hipofraccionamiento consiste en la administración de altas dosis por fracción en pocas sesiones, con tratamientos muy conformados e inmovilizaciones estrictas. El concepto de enfermedad oligometastásica se emplea por primera vez en 1995 (48) para definir un escenario de tumor no localizado pero con diseminación metastásica limitada en número (< 5) y localizaciones. La SBRT se plantea en caso de metástasis metacrónicas como sincrónicas con tumor primario controlado o controlable. Se aconseja que el número de metástasis pulmonares a tratar no sea superior a 3 y que el tamaño de las metástasis no sea superior a 5 cm, pero se puede valorar tratar lesiones de mayor tamaño si la dosis recibida por los órganos de riesgo no sobrepasa las tolerancias. No está establecido el esquema de fraccionamiento más adecuado, aunque hay ciertas recomendaciones: dosis biológica equivalente > 100 Gy, dosis fracción $\geq 7,5$ Gy y tiempo total de administración del tratamiento que no supere los 15 días. Los datos de eficacia y tolerabilidad de la SBRT en enfermedad oligometastásica pulmonar se pueden resumir en: tasa de control local a 2 años del 78%, supervivencia global a dos años del 54% y tasa de toxicidad \geq grado 3 del 2-5% (49).

FACTORES PRONÓSTICO

Para efectuar un tratamiento de reirradiación es fundamental una selección adecuada de los pacientes para evitar toxicidades innecesarias en pacientes con una expectativa de vida corta. Choe (50) revisó una serie de 166 pacientes que incluía recidivas y segundos primarios. La mediana de seguimiento fue de 53 meses. Se identificaron cuatro variables pronósticas independientes para la supervivencia global: cirugía de rescate, tratamiento previo quimiorradiotérmico, dosis de reirradiación ≥ 60 Gy y el intervalo entre primera y segunda irradiación ≥ 36 meses.

La supervivencia global a 5 años fue del 30% en el subgrupo de pacientes con 0-1 factores pronósticos adversos, mientras que fue del 0% en el subgrupo de pacientes con 3-4 factores pronóstico desfavorables.

LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

Los mejores resultados de las series de reirradiación se han observado en las recidivas de laringe y nasofaringe (51). Algunas series de reirradiación de nasofaringe reportan cifras de control local que pueden alcanzar el 60% y supervivencia a 5 años que oscila entre el 20% y el 60% (52).

RECIDIVA O SEGUNDO TUMOR

Los datos publicados en 2001 del estudio RTOG 96-10 (28) muestran una mediana de supervivencia de 19,8 meses para los segundos tumores primarios y de 7,7 meses para las recidivas. Sin embargo, en la publicación definitiva no se encuentran diferencias significativas (9,3 meses en los segundos tumores primarios vs. 8,5 meses en las recidivas).

INTERVALO ENTRE PRIMERA Y SEGUNDA IRRADIACIÓN

El ensayo RTOG 96-10 (28) reporta una mediana de supervivencia de 5,8 meses para los retratados antes de un año y de 9,8 meses para los retratados después del año. Cuando se efectúa el corte a los 3 años, las medianas de supervivencia son de 7,7 meses para los retratados antes y de 9,8 meses para los retratados después de los 3 años.

CIRUGÍA PREVIA A LA REIRRADIACIÓN

Lee (53), en pacientes con localizaciones diferentes al cavum, encuentra una supervivencia global a 2 años del 36% en los pacientes con cirugía previa y del 12% en los que no se realizó cirugía previa.

Salama (20) también observa mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global en los pacientes que se sometieron a cirugía previa a la reirradiación.

DOSIS DE REIRRADIACIÓN

No hay estudios fase III de escalada de dosis en tratamientos de reirradiación, pero diversos estudios sugieren que las altas dosis se asocian a un aumento del control locorregional.

Schaefer (54) observa mejoría en la supervivencia global en los pacientes que recibieron una dosis de reirradiación superior a 50 Gy.

Salama (20) y Haraf (55) también observan mejoría en la supervivencia global en los pacientes que reciben una dosis de reirradiación superior a 58 Gy. En el trabajo de Salama la supervivencia global a 3 años de los pacientes tratados con dosis superiores a 58 Gy fue del 30% y del 6% en los pacientes tratados con dosis inferiores a 58 Gy. Esta relación dosis-efecto de la publicación de Salama fue más acusada en el subgrupo de pacientes con enfermedad irreseccable.

La publicación de Datta (56) analiza 124 pacientes con lesiones residuales o recurrencias tratadas con reirradiación exclusiva o en combinación con quimioterapia concomitante o de inducción. La tasa de respuestas fue mayor cuando la dosis de reirradiación fue igual o superior a 40 Gy (91% vs. 33%).

Sin embargo, otras series publicadas no encuentran relación dosis-efecto, quizás por el escaso número de pacientes incluidos (38).

Por lo tanto, la mayoría de estos estudios retrospectivos sugieren que las altas dosis de reirradiación aumentan el control locorregional y la supervivencia global.

tracapsular y los márgenes quirúrgicos afectos, pero no aumenta la supervivencia global al compararla con la observación tras rescate quirúrgico. Se debe considerar la participación de estos pacientes en ensayos clínicos para optimizar la integración de agentes sistémicos con los tratamientos de radioterapia. La dosis de reirradiación no debe ser inferior a 50-60 Gy. El volumen de tratamiento debe incluir el lecho quirúrgico o la recidiva con margen de seguridad limitado. No está establecido el régimen más adecuado de fraccionamiento. Hay que valorar con cautela y en pacientes bien seleccionados la indicación de un tratamiento de reirradiación debido a la posibilidad de aparición de toxicidades graves tanto agudas como tardías. Las modernas técnicas de irradiación pueden ayudar a disminuir la toxicidad y a mejorar el control local.

CORRESPONDENCIA:

Fernando Puebla
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Profesor Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: ferpuebla@hotmail.es

ESTADO GENERAL DEL PACIENTE

Tanvetyanon (57) encontró que las comorbilidades y las disfunciones orgánicas previas al tratamiento de reirradiación eran los factores pronósticos más importantes en relación a la mediana de supervivencia. La mediana de supervivencia fue de 59,6 meses en los pacientes sin comorbilidades significativas ni disfunciones orgánicas previas y de 5,5 meses en los pacientes con dichas alteraciones.

EDAD DEL PACIENTE

Han (58) encuentra en el análisis multivariante que la edad < 46 años es un factor pronóstico para la supervivencia global. La supervivencia global a 5 años de los pacientes con 46 años o menos fue del 53,5% y en los mayores de 46 años fue del 33,5%.

CONCLUSIONES

La reirradiación es un tratamiento factible en pacientes con recidiva locorregional de un tumor de cabeza y cuello. El rescate quirúrgico es el tratamiento de elección en recidivas o segundas neoplasias operables. La reirradiación postoperatoria aumenta el control locorregional fundamentalmente en los pacientes con factores de alto riesgo de recidiva local como la extensión ex-

BIBLIOGRAFÍA

1. Coatesworth AP, Tsikoudas A, MacLennan K. The cause of death in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2002;116:269-71.
2. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-44.
3. Forastiere A, Koch W, Trotti A, et al. Head and neck cancer. *N Engl J Med* 2001;345:1890-900.
4. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): An intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:3562-7.
5. Nieder C, Andratschke NH, Grosu AL. Increasing frequency of reirradiation studies in radiation oncology: systematic review of highly cited articles. *Am J Cancer Res* 2013;3(2):152-8.
6. Weischelbaum RR, Beckett MA, Vijayakumar S, et al. Radio-resistant tumor cell lines derived from head and neck radiation failures. *Head Neck* 1989;11:343-8.
7. Ang KK, Jiang GL, Fengy O, et al. Extent and kinetics of recovery of occult spinal cord injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1013-20.
8. Stevens KR Jr, Britisch A, Moss WT. High-dose reirradiation of head and neck cancer with curative intent. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29(4):687-98.
9. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal reirradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377-85.
10. Watkins JM, Shirai KS, Wahlquist AE, et al. Toxicity and survival outcomes of hyperfractionated split-course reirradiation and daily concurrent chemotherapy in locoregionally recurrent, previously irradiated head and neck cancers. *Head Neck* 2009;31:493-502.

11. Nieder C, Milas L, Ang KK. Tissue tolerance to reirradiation. *Semin Radiat Oncol* 2000;10:200-9.
12. Ang KK, Price RE, Stephens LC, et al. The tolerance of primate spinal cord to re-irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;25:459-64.
13. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:377-85.
14. Langedijk JA, Kasperts N, Leemans CR, et al. A phase II study of primary reirradiation in squamous cell carcinoma of head and neck. *Radiother Oncol* 2006;78:306-12.
15. Pradhan SA, Rajpal RM, Kothary PM. Surgical management of postradiation residual/recurrent cancer of the base of the tongue. *J Surg Oncol* 1980;14(3):201-6.
16. Goodwin WJ Jr. Salvage surgery for patients with recurrent squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: When do the ends justify the means? *Laryngoscope* 2000;110:1-18.
17. Zafereo ME, Hanasono MM, Rosenthal DI, et al. The role of salvage surgery in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the oropharynx. *Cancer* 2009;115:5723-33.
18. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536-47.
19. De Crevoisier R, Domezge C, Wibault P, et al. Full dose reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery in head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;91:2071-6.
20. Salama J, Vokes EE, Chmura SJ, et al. Long-term outcome of concurrent chemotherapy and reirradiation for recurrent and second primary head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:382-91.
21. Janot F, de Raucout D, Benhamou E, et al. Randomized trial of postoperative reirradiation combined with chemotherapy after salvage surgery compared with salvage surgery alone in head and neck carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5518-23.
22. McDonald MW, Lawson J, Garg MK, et al. ACR appropriateness criteria retreatment of recurrent head and neck cancer after prior definitive radiation. Expert panel on radiation oncology-head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1292-8.
23. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
24. Dawson LA, Myers LL, Bradford CR, et al. Conformal re-irradiation of recurrent and new primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(2):377-85.
25. De Crevoisier R, Bouchis J, Domezge C, et al. Full-dose re-irradiation for unresectable head and neck carcinoma. Experience at the Gustave-Roussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556-62.
26. Kramer NM, Horwitz EM, Cheng J, et al. Toxicity and outcome analysis of patients with recurrent head and neck cancer treated with hyperfractionated split-course reirradiation and concurrent cisplatin and paclitaxel chemotherapy from two prospective phase I and II studies. *Head Neck* 2005;27:406-14.
27. Tortochaus J, Tao Y, Tournay E, et al. Randomized phase III trial (GOR-TEC 98-03) comparing reirradiation plus chemotherapy versus methotrexate in patients with recurrent or a second primary head and neck squamous cell carcinoma treated with palliative intent. *Radiother Oncol* 2011;100:70-5.
28. Spencer SA, Harris J, Wheeler RH, et al. Final report of RTOG 9610, a multi-institutional trial of reirradiation and chemotherapy for unresectable recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head and Neck* 2008;30:281-8.
29. Langer CJ, Harris J, Horwitz EM, et al. Phase II study of low-dose paclitaxel and cisplatin in combination with split-course concomitant twice daily reirradiation in recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck; results of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 9911. *J Clin Oncol* 2007;25:4800-5.
30. Wee J, Tan EH, Tai BC, et al. Randomized trial of radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in patients with American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer stage III and IV nasopharyngeal cancer of the endemic variety. *J Clin Oncol* 2005;23:6730-8.
31. Wang CC. Re-irradiation of recurrent nasopharyngeal carcinoma treatment techniques and results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:953-6.
32. Yu KH, Leung SF, Tung SY, et al. Survival outcome of patients with nasopharyngeal carcinoma with first local failure; A study by the Hong Kong Nasopharyngeal Carcinoma Study Group. *Head Neck* 2005;27:397-405.
33. Hao SP, Tsang NM, Chang KP, et al. Nasopharyngectomy for recurrent nasopharyngeal carcinoma: A review of 53 patients and prognostic factors. *Acta Otolaryngol* 2008;128:473-81.
34. Law SC, Lam WK, Ng MF, et al. Reirradiation of nasopharyngeal carcinoma with intracavitary mold brachytherapy. An effective means of local salvage. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1095-113.
35. Lee A, Foo W, Law S, et al. Re-irradiation for recurrent nasopharyngeal carcinoma: factors affecting the therapeutic ratio and ways for improvement. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:43-52.
36. Koutcher L, Lee N, Zelefsky M, et al. Reirradiation of locally recurrent nasopharynx cancer with external beam radiotherapy with or without brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:130-7.
37. Oksuz DC, Meral G, Uzel O, et al. Reirradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: Treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:388-94.
38. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: Implication for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342-7.
39. Lu TX, Mai WY, Teh BS, et al. Initial experience using intensity modulated radiotherapy for recurrent nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:682-7.
40. Sulman EP, Schwartz DL, Le TT, et al. IMRT reirradiation of head and neck cancer-disease control and morbidity outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73(2):399-409.
41. Chen AM, Farwell DG, Luu Q, et al. Prospective trial of high-dose reirradiation using daily image guidance with intensity-modulated radiotherapy for recurrent and second primary head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;80(3):669-76.
42. Edson MA, Garden AS, Takiar V, et al. Use of chemotherapy with IMRT reirradiation: MDACC experience. *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.:abstr 6065).
43. Peiffert D, Pernot M, Malissard L, et al. Salvage irradiation by brachytherapy of velotonsillar squamous cell carcinoma in a previously irradiated field: results in 73 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:681-6.
44. Chua D, Sham J, Kwong P, et al. Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery for limited, locally persistent and recurrent nasopharyngeal carcinoma: efficacy and complications. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:177-83.
45. Roh KW, Jang JS, Kim MS, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy as reirradiation for locally recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74(5):1348-55.
46. Chen AM, Bucci MK, Singer MI, et al. Intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. The UCSF experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:122-9.
47. Lartigau EF, Tresch E, Thariat J, et al. Multi-institutional phase II study of concomitant stereotactic reirradiation and cetuximab for recurrent head and neck cancer. *Radiother Oncol* 2013;109(2):281-5.
48. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol* 1995;13:8-10.
49. Silva S, MacManus M, Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases. A systematic review. *J Thorac Oncol* 2010;5:1-10.
50. Choe KS, Harat DJ, Sotanki A, et al. Prior chemoradiotherapy adversely impacts outcomes of recurrent and second primary head and neck cancer treated with concurrent chemotherapy and reirradiation. *Cancer* 2011;117:4671-8.

51. Teo PM, Kwan WH, Chan AT, et al. How successful is high dose (>60 Gy) reirradiation using mainly external beams in salvaging local failures of nasopharyngeal carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:897-913.
52. Chua DT, Sham JS, Kwong DL, et al. Locally recurrent nasopharyngeal carcinoma: treatment results for patients with computed tomography assessment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:379-86.
53. Lee N, Chan K, Bekelman J, et al. Salvage re-irradiation for recurrent head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:731-40.
54. Schaefer U, Micke O, Schueller P, et al. Recurrent head and neck cancer: retreatment of previously irradiated areas with combined chemotherapy and radiation therapy. Results of a prospective study. *Radiology* 2000;216:371-6.
55. Haraf DJ, Weichselbaum, Vokes EE. Re-irradiation with concomitant chemotherapy of unresectable recurrent head and neck cancer: A potentially curable disease. *Ann Oncol* 1996;7:919-8.
56. Datta NR, Nagar YS, Singh S, et al. Loco-regional failures in head and neck cancer; can they be effectively salvaged by non-surgical therapeutic modalities? *Int J Clin Oncol* 2003;(1):31-9.
57. Tanvetyanon T, Qin D, Padya T, et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising for sinonasal inverted papilloma; report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otolaryngol* 2009;30(1):38-43.
58. Han F, Zhao C, Huang SM, et al. Long term outcomes and prognostic factor of re-irradiation for locally recurrent nasopharyngeal carcinoma using intensity-modulated radiotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:569-76.

Cetuximab en el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello

C. GARCÍA GIRÓN, B. LLORENTE AYALA, M. GARCÍA GONZÁLEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Burgos. Burgos

RESUMEN

Más del 90% de las neoplasias de cabeza y cuello son carcinomas escamosos. La enfermedad locorregional avanzada y la enfermedad recurrente o metastásica tienen mal pronóstico, a pesar de la integración de la quimioterapia en el tratamiento multidisciplinar basado en cirugía y radioterapia.

Más del 90% de estas neoplasias sobre-expresan EGFR. Cetuximab es un anticuerpo IgG1 quimerizado que bloquea el receptor de EGFR.

Cetuximab se ha integrado con bastante éxito en el tratamiento de la enfermedad locorregional avanzada y recurrente-metastásica.

En la enfermedad locorregional avanzada, la combinación de radioterapia más Cetuximab muestra una significativa mayor supervivencia, cuando se compara con radioterapia sola.

En la preservación de la función y órgano del cáncer de laringe e hipofaringe, radioterapia más cetuximab es equivalente a radioterapia más cisplatino en los pacientes respondedores a quimioterapia de inducción con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo.

En la enfermedad recurrente-metastásica la combinación de cisplatino/carboplatino-fluorouracilo con cetuximab aumenta significativamente la supervivencia y es el tratamiento de elección.

PALABRAS CLAVE: Cáncer escamoso de cabeza y cuello. Quimiorradioterapia. Preservación de laringe. Locorregional avanzado. Recurrente y/o metastásico. Cetuximab.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La incidencia mundial del cáncer de cabeza y cuello fue de 686.328 casos en el año 2012: 300.373 casos de cavidad oral y labio, 156.877 de laringe, 142.387 de faringe y 86.691 de cavum. Es más frecuente en hombres que mujeres, con una relación 2-4:1. La inciden-

ABSTRACT

More than 90% of head and neck cancers have a squamous histological subtype. Locoregionally advanced, that includes stage III or IV, and recurrent/metastatic tumors have a poor prognosis, in spite of chemotherapy has been integrated into a combined multimodality approach involving surgery and/or radiation therapy.

Activated EGFR signaling is frequently observed in more than 90 % of head and neck squamous cell cancer. Cetuximab, a chimerized antibody of the IgG1 subclass, inhibits EGFR via binding to its extracellular domain.

Cetuximab has been integrated into the therapy of locoregionally advanced and recurrent/metastatic disease with enough success.

In patients with locoregionally advanced squamous-cell carcinoma Cetuximab plus radiotherapy significantly improves overall survival as compared with radiotherapy alone.

Radiotherapy plus cetuximab, compared with radiotherapy plus cisplatin, after docetaxel-cisplatin-fluorouracil induction chemotherapy, shows equivalent larynx preservation and laryngoepithelial dysfunction-free survival.

In patients with untreated recurrent or metastatic tumors cetuximab plus platinum based chemotherapy improves overall survival and is the preferred treatment.

KEY WORDS: *Head and neck squamous cell cancer. Chemoradiotherapy. Larynx preservation. Locoregionally advanced. Recurrent and/or metastatic. Cetuximab.*

cia en hombres supera la tasa de 20 casos nuevos por 100.000 habitantes y año en Hong Kong, India, entre americanos de origen africano, Francia, España, Italia, este de Europa y Brasil. La elevada incidencia de cáncer de lengua y boca en India y de cavum en Hong Kong contribuyen a la mayor frecuencia del cáncer de cabeza y cuello en el continente asiático (1,2).

En España el cáncer de cabeza y cuello supone el 7,3% de todos los cánceres, con 16.298 diagnósticos (14.483 son hombres) en 2015.

Hashibe et al. refieren que el 72% de los cánceres de cabeza y cuello se deben al efecto carcinógeno del tabaco y/o alcohol: 4% por alcohol, 33% por tabaco y 35% por la asociación de alcohol y tabaco. Esta relación causal es variable, según la localización del cáncer de cabeza y cuello: 89% en laringe, 72% en faringe y 64% en cavidad oral; según el sexo de los pacientes: 74% en hombres y 57% en mujeres; y según la edad: 73% en pacientes ancianos y 33% en jóvenes. Por regiones geográficas, el tabaco y alcohol se relacionan causalmente con el cáncer de cabeza y cuello en el 84% en Europa, el 83% en América Latina y en el 51% en Estados Unidos (3).

Otros factores causales del cáncer de cabeza y cuello son el virus del papiloma humano y el virus de Epstein-Barr, relacionados con el cáncer epidermoide de orofaringe y con el cáncer de nasofaringe, respectivamente. El cáncer epidermoide de orofaringe asociado a infección por virus del papiloma humano, especialmente el subtipo 16, es cada vez más frecuente en Canadá, Estados Unidos, Australia y Europa, con una tasa de incidencia del 45-90% de los cánceres epidermoides de orofaringe (4-8).

Más de 90% de los cánceres de cabeza y cuello son de histología escamosa o epidermoide. Su localizaciones más frecuentes son: laringe (40%), orofaringe (20%), hipofaringe (10%), cavidad oral (10%) y nasofaringe (5%).

De acuerdo a la clasificación TNM (7.ª edición), el 30-40% de los casos se diagnostican en estadios I-II o enfermedad local, el 10% en estadio IVC o metastásico y el 60% en estadios III-IVB o enfermedad local y/o regional avanzadas, potencialmente resecable o irresecable. Además, el 50-60% de los pacientes con enfermedad local y/o regional avanzada recaen.

De forma que la supervivencia global a 5 años del cáncer de cabeza y cuello en España y Europa es del 39,5%. Esta supervivencia global está condicionada hasta en un 30-40% por la mortalidad asociada a procesos intercurrentes como broncopatía, arteriopatía, enfermedad cardiovascular y hepatopatía; a segundas neoplasias como cáncer de pulmón y de esófago; y a toxicidad relacionada con el tratamiento (9,10).

Por otra parte, la importancia del área de cabeza y cuello en la imagen personal, la expresión facial, la fonación, la audición, la deglución, la respiración y la olfacción conlleva una alteración funcional, producida por el tumor y/o el tratamiento, que condiciona seriamente la vida personal, social y profesional de los pacientes.

La base del tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello en estadios I-IVB es la cirugía y/o radioterapia. El valor de la quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y concomitante se ha evaluado en un metaanálisis en un HR 0,88, que supone un incremento absoluto de la supervivencia a 5 años del 4,5%. Este aumento se

acentúa sobre todo con la quimioterapia concomitante a base de cisplatino con un HR 0,74 y con la quimioterapia neoadyuvante a base de cisplatino-fluorouracilo con un HR 0,90 (11-13).

En la enfermedad recurrente y metastásica la base del tratamiento es la quimioterapia a base de platinos, cisplatino o carboplatino, combinado con fluorouracilo, que produce una supervivencia libre de progresión de 3 meses y una mediana de supervivencia de 7-8 meses.

Por tanto, el tratamiento del cáncer epidermoide de cabeza y cuello está lejos de ser satisfactorio tanto en términos de curabilidad como de funcionalidad relacionada con la toxicidad y secuelas de la mejor terapia multimodal.

El cáncer epidermoide de cabeza y cuello es resultado de un proceso sucesivo de alteraciones genéticas en oncogenes y genes supresores implicados en vías de señalización celular que sostienen el fenotipo invasor y progresivo de la enfermedad. El conocimiento y la investigación de estas vías celulares y de los oncogenes implicados ha abierto el camino hacia la terapia dirigida y hacia la inmunoterapia.

Los nuevos fármacos de tratamiento biológico tienen como objetivo mejorar los discretos resultados en curabilidad, paliación y funcionalidad de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia clásica (14-17).

CETUXIMAB

El receptor del factor de crecimiento epidérmico o *epidermal growth factor receptor* (EGFR) se describe a finales de 1970 y se caracteriza por ser un receptor de membrana de 170 kD con actividad tirosina-quinasa. Es también conocido como HER-1 o ErbB-1.

La unión de ligandos específicos como el Factor de Crecimiento Epidérmico o *epidermal growth factor* (EGF), el factor de crecimiento transformante alfa o *transforming growth factor* (TGF α), y anfirregulina, produce una dimerización de EGFR que se traduce en la fosforilación intracelular de residuos tirosina. Esta fosforilación en cascada inicia la transducción de señales hacia el núcleo a través de dos vías de señalización: Ras/Raf/MAP/MEK/ERK y PTEN/PI3K/ Akt.

EGFR tiene una función importante en la diferenciación y proliferación de las células normales en que se expresa. Su sobre-expresión y activación frecuentes en células tumorales de cánceres de colon, pulmón y de cabeza y cuello se asocia a un aumento de las funciones de proliferación, infiltración, metástasis, angiogénesis e inhibición de la apoptosis.

EGFR se encuentra sobre-expresado en el 90% del cáncer epidermoide de cabeza y cuello, como resultado de procesos de amplificación y transactivación del gen EGFR.

Por tanto, la vía de señalización EGFR se convierte en un conductor del fenotipo tumoral del cáncer epider-

moide de cabeza y cuello y, en consecuencia, en una atractiva diana terapéutica (18-20).

La inhibición de EGFR ha sido investigada fundamentalmente por dos vías o mecanismos: inhibición de la fracción receptora extracelular, impidiendo la unión del ligando y del receptor, e inhibición de la fracción intracelular tirosín-quinasa, impidiendo la fosforilación de residuos tirosina.

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico construido a partir de células de mieloma de ratón. Su mecanismo de acción consiste en bloquear el receptor de EGFR inhibiendo la unión con sus ligandos específicos tipo EGF; de esta manera se produce una ausencia de señal EGFR que se traduce en un aumento de la apoptosis y en inhibición de la angiogénesis y del proceso de metástasis. Como cetuximab regula la expresión del inhibidor del ciclo celular p27, provoca una parada del ciclo celular en G1. Además, la célula así inhibida muestra una mayor sensibilidad a la acción de la quimioterapia y de la radioterapia (21-24).

Por otra parte, la unión de cetuximab con EGFR activa el receptor FcγR IIIa de las células *natural killer*. La unión de la fracción Fc del anticuerpo monoclonal IgG1 con el receptor FcγR IIIa pone en marcha la citotoxicidad mediada por células. Además, la activación del receptor FcγR IIIa de las células *natural killer* facilita la liberación por estas de IFN-γ, que favorece la maduración de las células dendríticas presentadoras de antígeno. El resultado final es la activación de la inmunidad celular a través de linfocitos T citotóxicos. El componente Fc del anticuerpo monoclonal IgG1 y diversos polimorfismos del receptor FcγR de las células *natural killer* parecen ser los factores desencadenantes de este mecanismo inmunológico que mejora la eficacia de cetuximab en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello (25-28).

CETUXIMAB, DOSIS Y TOXICIDAD

La farmacocinética de cetuximab se ha estudiado en un ensayo de fase I midiendo el grado de saturación de EGFR de las células tumorales de cáncer epidermoide de cabeza y cuello. Tras una dosis de carga de cetuximab de 100 mg, 200 mg, 400 mg y 500 mg/m² administrada por vía intravenosa en 1 o 2 horas, se seguía una dosis semanal de mantenimiento de 100 mg, 200 mg o 250 mg/m² por vía intravenosa en 1 hora, en 16 pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello, estadios III-IV. El grado de saturación de EGFR era del 36-95% y la tasa de inhibición de la actividad EGFR fue del 40-100% a las dosis más altas de cetuximab: 400 mg/m² por vía intravenosa en 2 horas como dosis de carga y 250 mg/m² por vía intravenosa en 1 hora como dosis semanal de mantenimiento. No hubo toxicidad limitante de dosis, objetivándose rash acneiforme cutáneo grados 1-2 como efecto secundario más frecuente (29).

CETUXIMAB CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA EN CÁNCER EPIDERMÓIDE LOCALIZADO AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO

El valor de cetuximab en el tratamiento concomitante con radioterapia en el cáncer epidermoide de cabeza y cuello localizoso avanzado se ha demostrado en el ensayo de fase III de Bonner y cols. Cuatrocientos veinticuatro pacientes diagnosticados de cáncer epidermoide de orofaringe, hipofaringe y laringe, estadios III-IV, entre 1999 y 2002 fueron aleatorizados 1:1 a recibir radioterapia localizoso a dosis de 70-76,8 Gy, brazo estándar, o a recibir dicha radioterapia asociada a cetuximab 400 mg/m², dosis de carga administrada la semana previa al inicio de radioterapia, seguida de cetuximab 250 mg m² semanal concomitante con la duración de la radioterapia. La mediana de administraciones de cetuximab fue 8.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12,4 meses en el brazo de radioterapia, frente a 17,1 meses en el brazo de radioterapia más cetuximab (HR 0,70). La mediana de duración del control localizoso fue de 14,9 meses en el brazo de radioterapia, frente a 24,4 meses en el brazo de radioterapia más cetuximab (HR 0,68). La mediana de supervivencia global fue de 29,3 meses en el brazo de radioterapia, frente a 49 meses en el brazo de radioterapia más cetuximab (HR 0,73). Esta supervivencia a 5 años fue del 36,4% en el brazo de radioterapia, frente al 45,6% en el brazo de radioterapia más cetuximab. Los pacientes que presentaron rash acneiforme ≥ 2 tuvieron la mitad de riesgo de muerte que los pacientes con rash acneiforme 0-1 (68,8 meses vs. 25,6 meses; HR 0,49; p = 0,002). La tasa de respuesta objetiva fue del 64% en el brazo de radioterapia, frente al 74% en el brazo de radioterapia más cetuximab (odds ratio, 0,57; p = 0,02).

El beneficio en control localizoso y en supervivencia global fue independiente de la presencia de p16, asociado a infección por virus del papiloma humano, en los pacientes con cáncer epidermoide de orofaringe.

La incidencia de rash acneiforme de grado ≥ 3 fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron cetuximab, frente a los que sólo recibieron radioterapia (16,8% vs. 3%). Sin embargo, la administración de cetuximab concomitante con radioterapia no acentuó los efectos secundarios propios de la radioterapia como mucositis, xerostomía, disfagia, odinofagia, pérdida de peso y deterioro del estado funcional.

En conclusión, la concomitancia de radioterapia con cetuximab aumenta el control localizoso y la supervivencia global manteniendo la calidad de vida en pacientes con cáncer epidermoide de orofaringe, hipofaringe y laringe, estadios III-IV (30-33).

Sin embargo, el tratamiento estándar del cáncer epidermoide irsecable de cabeza y cuello es la asociación concomitante de radioterapia y cisplatino. Diversos ensayos de fase II y un metaanálisis han analizado la eficacia

y seguridad de radioterapia concomitante con cisplatino frente a radioterapia concomitante con cetuximab. Los resultados muestran un mejor control locorregional y unas mayores y significativas supervivencia libre de progresión y supervivencia global en los pacientes tratados con radioterapia concomitante con cisplatino, sin quimioterapia de inducción (34-36).

Por tanto, el valor de cetuximab concomitante con radioterapia como único tratamiento locorregional está supeditado a pacientes intolerantes a quimioterapia con platinos. La hipótesis de una mayor eficacia de cetuximab en cáncer epidermoide con mayor sobre-expresión de receptor del factor de crecimiento epidérmico y/o de presencia del virus del papiloma humano es plausible, pero no confirmada.

La adición de cetuximab a cisplatino concomitante con radioterapia se ha evaluado en un ensayo de fase III en 891 pacientes con cáncer epidermoide irresecable de orofaringe, hipofaringe y laringe, estadios III-IV. Después de 3,8 años de mediana de seguimiento no se observan diferencias significativas en la supervivencia global, en la supervivencia libre de progresión, en la tasa de fracaso locorregional ni en la tasa de metástasis a distancia. Sin embargo, los pacientes con cáncer epidermoide de orofaringe p16+ tratados con cisplatino-cetuximab muestran a 3 años una mayor supervivencia global (85,6% vs. 60,1%; $p = 0,001$) y una mayor supervivencia libre de progresión (72,8% vs. 49,2%; $p < 0,001$). En términos de seguridad, la concomitancia de radioterapia con cisplatino-cetuximab supuso una mayor frecuencia de interrupciones de tratamiento y de toxicidad mucocutánea, astenia, hiporexia e hipokalemia, grados 3-4 (37).

CETUXIMAB CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN CÁNCER EPIDERMÓIDE LOCORREGIONAL AVANZADO IRRESECABLE DE CABEZA Y CUELLO

La indicación de quimioterapia neoadyuvante o de inducción sigue siendo controvertida. El metaanálisis de Pignon y cols. encuentra un HR 0,96 en supervivencia a favor de la quimioterapia de inducción, que aumenta a HR 0,90 cuando esta quimioterapia consiste en cisplatino-fluorouracilo (11). Algunos ensayos aleatorizados muestran que, incluso no siendo significativo, la quimioterapia de inducción beneficia a los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello con mayor carga tumoral en forma de T4/N2c-3 (38,39).

Por otra parte, la combinación docetaxel o paclitaxel-cisplatino-fluorouracilo es superior a cisplatino-fluorouracilo como quimioterapia de inducción en términos de supervivencia libre de progresión locorregional y metastásica y de supervivencia global con un HR 0,63-0,79 (40).

Por tanto, si se indica quimioterapia de inducción el régimen preferido es taxanos-cisplatino-fluorouracilo,

2-4 ciclos, seguido de radioterapia concomitante con quimioterapia o cetuximab, según la pauta de Bonner y cols. (30).

Un estudio de fase III en pacientes con cáncer epidermoide de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, estadios III-IV, compara radioterapia concomitante con cisplatino-fluorouracilo, 2 ciclos, o cetuximab, previa inducción o no con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo, 3 ciclos. Con una mediana de seguimiento de 41,3 meses, 415 pacientes analizados muestran una mediana de supervivencia libre de progresión de 29,7 meses en los 207 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, frente a 18,5 meses en los 208 pacientes que recibieron sólo radioterapia concomitante con cisplatino-fluorouracilo o cetuximab (HR 0,73; $p = 0,015$). La mediana de supervivencia global es de 53,7 meses en el brazo de quimioterapia de inducción, frente a 30,3 meses en el brazo de radio-quimioterapia o cetuximab (HR 0,72; $p = 0,025$). Ambos resultados de superioridad de la quimioterapia de inducción son independientes del tratamiento locorregional con radioterapia concomitante con cisplatino-fluorouracilo o radioterapia concomitante con cetuximab (41).

Por tanto, tras quimioterapia de inducción el tratamiento locorregional del cáncer epidermoide irresecable de cabeza y cuello es factible, por equivalente, con radioterapia concomitante con quimioterapia a base de cisplatino o con cetuximab, en virtud de su eficacia, tolerabilidad y cumplimiento.

CETUXIMAB CONCOMITANTE CON RADIOTERAPIA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN CÁNCER EPIDERMÓIDE LOCORREGIONAL AVANZADO RESECABLE DE CABEZA Y CUELLO, PRESERVACIÓN DE ÓRGANO

El cáncer epidermoide de hipofaringe y laringe compromete la función fonatoria y deglutoria, de forma que cuando son resecables la cirugía conlleva una laringectomía total y la consiguiente pérdida del órgano y de la función. En consecuencia la preservación laríngea es un objetivo prioritario en los estadios III-IV.

El tratamiento de elección es la radioterapia concomitante con cisplatino o la quimioterapia de inducción con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo, 3 ciclos, seguida en los respondedores de radioterapia +/- cisplatino. Ambas estrategias consiguen preservar la laringe y la función en el 70-80% de los pacientes (42-45).

Sin embargo, ambas estrategias de preservación laríngea no están exentas de toxicidad sobre todo local, como resultado de la concomitancia de radioterapia con cisplatino, que conlleva el deterioro de las funciones fonatoria y deglutoria.

El estudio Tremplin es un ensayo de fase II aleatorizado que compara radioterapia concomitante con cisplatino frente a radioterapia concomitante con cetuximab en pa-

cientes con cáncer epidermoide de hipofaringe y laringe, estadios II-IVa resecables, que presentan respuesta completa o parcial a 3 ciclos de quimioterapia de inducción con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo. La preservación de laringe a 3 meses, la preservación de laringe funcional a 18 meses y la supervivencia global a 18 meses son similares en el brazo de cisplatino y cetuximab: 95% vs. 93%; 87% vs. 82%; 92% vs. 88%, respectivamente. El grado de cumplimiento del tratamiento con radioterapia concomitante es mayor en el brazo de cetuximab (64% vs. 43%). La concomitancia con cisplatino produce más insuficiencia renal, neuropatía y fibrosis subcutánea (46).

Un reciente estudio multiinstitucional español de fase II sobre tratamiento preservador de laringe confirma los resultados del estudio Tremplin. Noventa y tres pacientes con cáncer epidermoide de laringe, estadios III-IVa resecables, son tratados con quimioterapia de inducción con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo, 3 ciclos, obteniéndose una tasa de respuesta completa del 40% y de respuesta parcial del 37%. Seguidamente, 72 pacientes reciben radioterapia con 70 Gy concomitante con cetuximab semanal. A 3 años, la supervivencia libre de disfunción laringo-esofágica es el 70%, la supervivencia libre de laringectomía del 71% y la supervivencia global del 77% (47).

Ambos estudios de fase II muestran unos resultados en preservación y funcionalidad laríngea con la concomitancia de radioterapia con cetuximab en respondedores a quimioterapia de inducción con docetaxel-cisplatino-fluorouracilo equiparables a la concomitancia estándar de radioterapia más cisplatino. La indicación, tras la quimioterapia de inducción, de radioterapia sola, radioterapia más cetuximab o radioterapia más cisplatino se debe resolver en ensayos de fase III. Mientras tanto, radioterapia concomitante con cetuximab es una alternativa eficaz y menos tóxica.

CETUXIMAB EN CÁNCER EPIDERMÓIDE RECURRENTE IRRESECABLE Y METASTÁSICO DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer epidermoide recurrente y metastásico de cabeza y cuello constituye un grupo de pacientes de mal pronóstico vital y funcional compuesto por recaídas generalmente locorregionales que suceden en el 50% de los estadios III-IV, tras tratamiento multimodal con cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, y por un 10% de pacientes con metástasis a distancia de inicio. Con tratamiento a base de combinaciones con platinos, fluorouracilo, metotrexate y bleomicina la tasa de respuestas objetivas es del 20-30% y la mediana de supervivencia del 6-8 meses, sin impacto en la supervivencia en los estudios aleatorizados; de forma que el tratamiento estándar era la combinación de cisplatino o carboplatino con fluorouracilo.

Cetuximab, bien en monoterapia o combinado con cisplatino o carboplatino, muestra una tasa de respuesta

objetiva del 10-13% y una mediana de supervivencia de 6 meses (48-50).

La asociación de cetuximab con cisplatino o carboplatino más fluorouracilo muestra una respuesta objetiva del 36% y una mediana de supervivencia de 9,8 meses en un ensayo de fase I-II (51).

En consecuencia, en 2008 se publican los resultados del ensayo de fase III, Extreme, que compara cisplatino o carboplatino más fluorouracilo frente a cisplatino o carboplatino más fluorouracilo más cetuximab en 424 pacientes con cáncer epidermoide recurrente irresecable y metastásico de cabeza y cuello, previamente tratados con radioterapia (85%) y quimioterapia (40%).

Los pacientes aleatorizados al brazo experimental reciben cisplatino/carboplatino-fluorouracilo-cetuximab, 6 ciclos; si al menos enfermedad estable, continúan con cetuximab de mantenimiento.

La adición de cetuximab a la combinación cisplatino/carboplatino-fluorouracilo produce un aumento de la tasa de respuesta objetiva (36% vs. 20%; $p < 0,001$), de la tasa de control de enfermedad (81% vs. 60%; $p < 0,001$), de la supervivencia libre de enfermedad (5,6 meses vs. 3,3 meses; HR 0,54; $p < 0,001$) y, sobre todo, de la mediana de supervivencia global (10,1 meses vs. 7,4 meses; HR 0,80; $p = 0,04$).

Cetuximab no acentúa la toxicidad de la combinación de cisplatino/carboplatino-fluorouracilo ni deteriora la calidad de vida de los pacientes. Estos resultados se mantienen tras más de 5 años de seguimiento (52-54).

En consecuencia, cisplatino/carboplatino-fluorouracilo-cetuximab es el tratamiento de elección en cáncer epidermoide recurrente irresecable y metastásico de cabeza y cuello.

Una variante del régimen de bio-quimioterapia del ensayo Extreme es la combinación cisplatino-docetaxel-cetuximab, 4 ciclos, seguido de cetuximab de mantenimiento, que ha sido estudiado en fase II por el grupo Gortec. En 44 pacientes con cáncer epidermoide recurrente irresecable y metastásico de cabeza y cuello obtienen una tasa de respuesta objetiva del 44%, una supervivencia libre de progresión de 6,2 meses y una mediana de supervivencia de 14 meses. A pesar del soporte con factor estimulante de colonias de granulocitos, se observa un 20% de neutropenia grado 4 afebril. Por tanto, esta combinación debe reservarse para pacientes muy seleccionados orgánica y funcionalmente para cumplir con la expectativa paliativa del tratamiento (55).

En pacientes con estado funcional PS 2 o con comorbilidades que limiten la administración de platinos, el Grupo Español de Tratamiento de Tumores de Cabeza y Cuello ha estudiado en un ensayo de fase II la combinación de paclitaxel-cetuximab semanal en 46 pacientes con cáncer epidermoide recurrente irresecable y metastásico de cabeza y cuello. Este régimen tiene una excelente tolerancia y muestra una tasa de respuesta objetiva del 54%,

una supervivencia libre de progresión de 4,2 meses y una mediana de supervivencia de 8,1 meses (56).

Esta combinación de paclitaxel-cetuximab semanal cumple adecuadamente con el carácter paliativo del tratamiento y se adecua como segunda línea de los pacientes en progresión a la combinación de cisplatino/carboplatino-fluorouracilo-cetuximab.

CORRESPONDENCIA:

Carlos García Girón
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario de Burgos
Avenida Islas Baleares, s/n
09006 Burgos
e-mail: cgarcia@saludcastillayleon.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer* 2013;132:1133.
2. Lambert R, Sauvaget C, de Camargo Cancela M, et al. Epidemiology of cancer from the oral cavity and oropharynx. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:633.
3. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:541-50.
4. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:709-20.
5. Zandberg DP, Bhargava R, Badin S, et al. The role of human papilloma virus in non- genital cancers. *CA Cancer J Clin* 2013;63:57-81.
6. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-301.
7. Mehanna H, Beech T, Nicholson T, et al. Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer-systematic review and meta-analysis of trends by time and region. *Head Neck* 2013;35:747-55.
8. Hong AM, Grulich AE, Jones D, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010; 28: 3269-72.
9. Mell LK, Dignam JJ, Salama JK, et al. Predictors of competing mortality in advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:15-20.
10. Posner MR, Haddad RI, Wirth L, et al. Induction chemotherapy in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck: evolution of the sequential treatment approach. *Semin Oncol* 2004;31:778-85.
11. Pignon JP, Le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and Oncology* 2009;92:4-14.
12. Adelstein DJ, Li Y, Adams G, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:92-8.
13. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized study comparing radiation alone RT versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2081-6.
14. Wilting SM, Smeets SJ, Snijders PJ, et al. Genomic profiling identifies common HPV-associated chromosomal alterations in squamous cell carcinomas of cervix and head and neck. *BMC Med Genomics* 2009;2:32.
15. Licitra L, Bergamini C, Mirabile A, et al. Targeted therapy in head and neck cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;19:132-7.
16. Chung CH, Parker JS, Karaca G, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell* 2004;5:489-500.
17. Chung CH, Parker JS, Ely K, et al. Gene expression profiles identify epithelial-to-mesenchymal transition and activation of nuclear factor-kappaB signalling as characteristic of a high risk squamous cell carcinoma. *Cancer Res* 2006;66:8210-18.
18. Egloff AM, Grandis J. Epidermal growth factor receptor targeted molecular therapeutics for head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin Ther Targets* 2006;10:639-47.
19. Chung CH, Ely K, McGavran L. Increased epidermal growth factor receptor gene copy number is associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006;24:4170-6.
20. Ang KK, Berkey BA, Tu X. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:7350-6.
21. Thomas SM, Grandis JR. Pharmacokinetic and pharmacodynamics properties of EGFR inhibitors under clinical investigation. *Cancer Treat Rev* 2004;30:255-68.
22. Bou-Assaly W, Mukherji S. Cetuximab (Erbix). *Am J Neuro-radiol* 2010;31:626-7.
23. Baselga J, Norton L, Masui H, et al. Antitumor effects of doxorubicin in combination with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies. *J Nat Cancer Inst* 1993;85:1327-33.
24. Klyota A, Shintani S, Mihara M, et al. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody 225 upregulates p27KIP1 and p15INK4B and induces G1 arrest in oral squamous carcinoma cell lines. *Oncology* 2002;63:92-8.
25. Ferris RL, Jaffee EM, Ferrone S. Tumor antigen-targeted, monoclonal antibody-based immunotherapy: clinical response, cellular immunity, and immunoescape. *J Clin Oncol* 2010;28:4390-9.
26. Lee SC, Srivastava RM, Lopez-Albaitero A, et al. Natural killer (NK): dendritic cell (DC) cross talk induced by therapeutic monoclonal antibody triggers tumor antigen-specific T cell immunity. *Immunol Res* 2011;50:248-54.
27. Kondadasula SV, Roda JM, Parihar R, et al. Colocalization of the IL-12 receptor and Fc gamma RIIIa to a natural killer cell lipid rafts leads to activation of ERK and enhanced production of interferon-gamma. *Blood* 2008; 111:4173-83.
28. Schneider-Merck T, Lammerts van Bueren JJ, Berger S, et al. Human IgG2 antibodies against epidermal growth factor receptor effectively trigger antibody-dependent cellular cytotoxicity but, in contrast to IgG1, only by cells of myeloid lineage. *J Immunol* 2010;184:512-20.
29. Robert F, Ezekiel MP, Spencer SA, 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;19:3234-43.
30. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
31. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase III randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-8.
32. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. ECC 2015. Association of human papillomavirus (HPV) and p16 status with efficacy and safety in the phase 3 radiotherapy (RT)/ cetuximab registration

- trial for locoregionally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN). ESMO 2015 (Abstract No. 2820)
33. Curran D, Giral J, Harari PM, et al. Quality of life in head and neck cancer patients after treatment with high-dose radiotherapy alone or in combination with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007;25:2191-7.
 34. Koutcher L, Sherman E, Fury M, et al. Concurrent cisplatin and radiation versus cetuximab and radiation for locally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:915-22.
 35. Magrini SM, Buglione M, Corvò R, et al. Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: A randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2015;34:427-35.
 36. Petrelli F, Coinu A, Riboldi V, et al. Concomitant platinum-based chemotherapy or cetuximab with radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis of published studies. *Oral Oncol* 2014;50:1041-8.
 37. Ang KK, Zhang Q, Rosenthal DI, 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. *J Clin Oncol* 2014;32:2940-50.
 38. Zorat PL, Paccagnella A, Ezra GC, et al. Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1714-7.
 39. Cohen EW, Karrison TG, Kocherginsky M, et al. Phase III Randomized trial of induction chemotherapy in patients with N2 or N3 locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2735-43.
 40. Blanchard P, Bourhis J, Lacas B, et al. Taxane-cisplatin-fluorouracil as induction chemotherapy in locally advanced head and neck cancers: an individual patient data meta-analysis of the meta-analysis of chemotherapy in Head and Neck Cancer Group. *J Clin Oncol* 2013;31:2854-60.
 41. Ghi MG, Paccagnella A, Ferrari D, et al. Concomitant chemoradiation (CRT) or cetuximab/RT (CET/RT) versus induction docetaxel/cisplatin/5-fluorouracil (TPF) followed by CRT or CET/RT in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck (LASCCHN). A randomized phase III factorial study (NCT01086826). ASCO 2014 (Abstract No. 6004).
 42. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-8.
 43. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial—EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-9.
 44. Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142-52.
 45. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:498-506.
 46. Lefebvre J-L, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiotherapy for larynx preservation: The TREMPLIN Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol* 2013; 31:853-9.
 47. Mesia R, Garcia Saenz JA, Lozano A, et al. Phase II study with conventional radiotherapy (RT) + cetuximab in patients with advanced larynx cancer who responded to induction chemotherapy (IC): An organ preservation TTCC study. ASCO 2015 (Abstract No. 6037).
 48. Vermorken JB, Trigo J, Hitt R, 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. *J Clin Oncol* 2007;25:2171-7.
 49. Baselga J, Trigo JM, Bourhis J, et al. Phase II multicenter study of the antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody cetuximab in combination with platinum-based chemotherapy in patients with platinum-refractory metastatic and/or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5568-77.
 50. Herbst RS, Arquette M, Shin DM, et al. Phase II multicenter study of the epidermal growth factor receptor antibody cetuximab and cisplatin for recurrent and refractory squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005;23:5578-87.
 51. Bourhis J, Rivera F, Mesia R, 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;24:2866-72.
 52. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
 53. Mesia R, Rivera F, Kawecki A, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2010;21:1967-73.
 54. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, 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. ASCO 2014 (Abstract No. 6021).
 55. Guigay J, Fayette J, Dillies AF, 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. *Ann Oncol* 2015;26:1-7.
 56. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, 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;23:1016-22.

Nuevos fármacos en cáncer escamoso de cabeza y cuello

A. BERROCAL, C. ÁVILA

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Valencia. Valencia

RESUMEN

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es una enfermedad que se presenta en estadios avanzados y tiene aún bajas tasas de curabilidad. Desde hace más de una década tras la incorporación de cetuximab, no se han producido avances significativos en su tratamiento. El mayor conocimiento de la biología y la oncogénesis de esta neoplasia derivado de la secuenciación del genoma ha permitido iniciar multitud de ensayos clínicos con fármacos dirigidos a diferentes dianas moleculares. A pesar del optimismo inicial la mayoría de estos estudios están siendo negativos tanto en enfermedad localmente avanzada y en recurrente y metastásica. Por otra parte en los últimos años se han producido avances muy importantes en el conocimiento de la inmunoterapia y los mecanismos de escape tumoral. Esto ha permitido abordar el cáncer de cabeza y cuello con tratamientos inmunoterápicos que ya han demostrado eficacia en la enfermedad recurrente y metastásica resistente a platino y están siendo explorados en fases más precoces de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Biología molecular. Virus papiloma humano. Historia natural. Estadificación.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de cabeza y cuello se originan en las vías aereodigestivas superiores y constituyen una neoplasia relativamente frecuente ya que representa el 7% de todos los tumores malignos. Por incidencia podemos decir que es la quinta neoplasia en incidencia pero esta incidencia está aumentando a causa de la infección por HPV (1).

En España la incidencia estimada es de 25,7 casos por cada 100.000 habitantes y año predominando esta incidencia de forma clara en varones que representan tres

ABSTRACT

Squamous cell carcinoma of the head and neck is a disease generally diagnosed in an advanced stage limiting the curative possibilities. Better knowledge of the biology and oncogenic events of this neoplasm derived from the sequencing of the tumor genome has led to development of new clinical trials with drugs directed to different molecular targets. Even though initially optimistic most of the initiated trials are reporting negative results both in locally advanced disease and in recurrent or metastatic.

At the same time in the last year there have been great advances in immunotherapy and in the knowledge of tumor scape. This has allow de development of immunotherapy in squamous head and neck cancer and results have been favorable in the platinum refractory recurrent or metastatic diseases and are moving actually to earlier stages of the disease.

KEY WORDS: *Squamous cell carcinoma of the head and neck. Molecular biology. Human papillomavirus. Natural history. Staging.*

cuartas partes de los casos (2). La enfermedad se presenta de forma avanzada en el 60% de los casos y de ellos el 70% serán finalmente recurrentes o metastásicos. Por ello la mortalidad sigue siendo alta en esta enfermedad con unas tasas estimadas en España de 13,2 casos por cada 100.000 habitantes y año.

Desde la incorporación del cetuximab al tratamiento de estos pacientes hace una década no ha habido mejoras en el tratamiento sistémico de la enfermedad y este sigue sin ser satisfactorio. La adición de cetuximab a la quimioterapia supuso el incremento de respuestas hasta un 36% y una mejoría muy evidente de la supervivencia

pero con una mediana de supervivencia de 10,1 meses (3). La intención del tratamiento es claramente paliativa y una reciente actualización del seguimiento muestra que la tasa de supervivencia a 5 años es inferior al 5% (4).

Por este motivo es muy importante la investigación de nuevas alternativas terapéuticas para esta población con un pronóstico tan desfavorable. Revisaremos a continuación los principales grupos terapéuticos de nuevos fármacos que se han ensayado en esta patología y sus resultados iniciales.

FÁRMACOS ANTI-EGFR

En el carcinoma escamoso de cabeza y cuello el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su ligando TGF-alfa están sobreexpresados en el 80 a 90% de los casos (5). Además, su expresión se ha asociado a peor pronóstico. Por esos motivos esta diana ha sido objeto de investigación terapéutica y de hecho el último fármaco que se aprobó para el manejo de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tanto en la situación de recurrente o metastásico como en la situación de localmente avanzado asociado a tratamiento con radioterapia ha sido un anticuerpo monoclonal contra este receptor el cetuximab.

ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTI-EGFR

Cetuximab

Cetuximab es un anticuerpo monoclonal Ig G1 humano, dirigido específicamente contra EGFR, con alta afinidad por el dominio extracelular, lo que resulta en la inhibición de la progresión del ciclo celular, la angiogénesis y metástasis, inducción de la apoptosis y la sinergia con radioterapia y la quimioterapia. Este fármaco ha obtenido la indicación terapéutica en carcinoma localmente avanzado y en primera línea de recurrente y metastásico considerándose el tratamiento estándar para estos pacientes.

Otro anticuerpo monoclonal anti-EGFR, el panitumumab, también intentó un desarrollo similar al de cetuximab en carcinomas recurrentes de cabeza y cuello pero los resultados de un ensayo en localmente avanzado asociado fueron negativos (6), al igual que lo fueron los resultados en recurrente y metastásico (7).

Zalutumumab

Zalutumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 que bloquea el dominio extracelular de EGFR 3 en la superficie celular, convirtiendo al fármaco en un agonista inverso. Al hacer esto también actúa como un

antagonista competitivo para el ligando de EGFR. Además presenta otra acción antitumoral es a través de la mediación de la citotoxicidad mediada por anticuerpos. Se exploró su eficacia en pacientes con carcinoma recurrente de cabeza y cuello resistente a platinos en el contexto de un ensayo fase III que no pudo demostrar beneficio en la supervivencia (8).

Nimotuzumab

Nimotuzumab requiere una unión bivalente estable a la superficie celular, uniéndose de forma selectiva a los receptores que expresan EGFR con niveles moderados, altos. En ensayos clínicos se ha visto que parece disminuir la toxicidad cutánea en comparación con otros anticuerpos monoclonales (9).

INHIBIDORES DE TIROSIN QUINASA ANTI-EGFR

A diferencia de los anticuerpos que actúan en el receptor extracelular este conjunto de fármacos actúa a nivel intracelular uniéndose al dominio catalítico intracelular de EGFR impidiendo la fosforilación y la cascada de señalización intracelular. Como monoterapias han demostrado una eficacia limitada siendo algo más activos en combinación y su desarrollo ha sido fundamentalmente en enfermedad recurrente y metastásica.

Gefitinib

Gefitinib, en combinación con docetaxel, fracasó en un estudio fase III en demostrar beneficio en supervivencia frente a docetaxel solo en pacientes con carcinoma recurrente y metastásico de cabeza y cuello (10). Igualmente un estudio fase III que comparaba la monoterapia con gefitinib frente al tratamiento con metotrexate fue negativo (11).

Erlotinib

Erlotinib además del contexto recurrente y metastásico donde ha demostrado escasa eficacia, se ha explorado en la enfermedad locorregional, asociado a radioterapia y con tratamiento de mantenimiento posterior, demostrando que es un tratamiento factible pero sin datos que apunten a una superioridad respecto a los tratamientos aprobados en la actualidad (12).

Lapatinib

Lapatinib es un inhibidor de tirosín quinasa oral reversible con actividad contra EGFR y contra HER 2,

presentes en gran cantidad de tumores. En el contexto de enfermedad recurrente o metastásica un estudio fase II randomizado con dosis de lapatinib de 1.500 mg no demostró diferencias de actividad significativas por la adición de lapatinib por lo que se ha considerado ineficaz en este contexto (13). En la enfermedad localmente avanzada y asociado a radioterapia otro estudio fase II randomizado que en el brazo experimental asociaba lapatinib durante la quimiorradioterapia y el mantenimiento no fue capaz de mostrar diferencias significativas en supervivencia aunque si demostró la tolerabilidad y un incremento en la supervivencia libre de progresión (14).

Afatinib

Afatinib es un inhibidor irreversible oral de la familia ERB, que ha demostrado actividad contra receptor de crecimiento epidérmico y HER 2, es usado en el tratamiento de varios tipos de tumores con mutación EGFR, como lo es pulmón, cáncer de cabeza y cuello entre otros. Un estudio fase II que compara afatinib vs. cetuximab en cáncer de cabeza y cuello recurrente y metastásico que ha progresado a platino demostró un control de enfermedad con afatinib en un 50% y cetuximab en un 56% diferencias no significativas pero afatinib fue más tóxico. Este incremento de toxicidad no es tan claro cuando se compara con quimioterapia en el mismo contexto donde es superior y se asocia a menos interrupciones de tratamiento (15). En el contexto localmente avanzado carecemos aun de resultados de los estudios pero este fármaco es de los mencionados en este apartado el único que podría plantearse como una alternativa al cetuximab ya que posee hasta ahora una eficacia similar (16).

FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

El factor de crecimiento del endotelio vascular es un factor que interviene de forma positiva en la angiogénesis; cuando este factor está sobreexpresado, ayuda al crecimiento y a la producción de metástasis. La expresión de VEGF se ha visto implicada en peor pronóstico en diferentes neoplasias incluidos los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, lo que ha motivado que se investigue como diana terapéutica (17).

BEVACIZUMAB

Este fármaco ha sido utilizado mayoritariamente en el contexto de la enfermedad localmente avanzada asociado a radioterapia junto o no con otros fármacos.

Un estudio fase II de bevacizumab con cisplatino más IMRT en estadios III/IV de carcinoma escamoso de cabeza y cuello demostró una supervivencia libre de enfer-

medad a dos años del 75,9% (IC 95% 63,9%-90,1%), y a los 2 años supervivencia global 88% (IC 95% 78,6%-98,4%) (18). Un fase II posterior intenta evaluar la eficacia y la tolerabilidad de la adición de dos anticuerpos monoclonales bevacizumab y cetuximab, con dosis altas de cisplatino administrado conjuntamente con radioterapia. La supervivencia libre de enfermedad de fue del 88% y a los 2 años del 90%. La adición de bevacizumab y cetuximab a dos ciclos de cisplatino fue bien tolerado (19).

Un pequeño estudio en carcinomas de cabeza y cuello localmente avanzados mediante docetaxel semanal y bevacizumab bisemanal reclutó 30 pacientes y las supervivencias libre de progresión, global y libre de metástasis a 3 años han sido de 61,7, 68,2 y 80,5%, siendo la toxicidad predominante la mucositis (20).

También se han realizado estudios en el contexto de enfermedad recurrente y metastásica. Se ha utilizado asociado a cetuximab donde ha resultado en una tasa de respuestas superior a la esperada para cetuximab en el grupo de pacientes refractarios a platino. Otra combinación explorada ha sido con erlotinib con lo que se demostraron respuestas completas mantenidas sugiriéndose que, posiblemente, esta combinación puede ser eficaz en una parte de los pacientes (21).

SORAFENIB

Sorafenib es un inhibidor oral multiquinasa con actividad contra RAF quinasa y otros receptores de tirosín quinasa, factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG), factor derivado de plaquetas y c kit. Sorafenib induce la inhibición de la fosforilación de MEK y también inhibe la proliferación e induce apoptosis en carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Un estudio fase II con sorafenib en monoterapia incluyó 28 pacientes, 11 localmente avanzado recurrente y 5 con enfermedad metastásica. Se administraron un total de 72 ciclos de tratamiento, con una mediana de dos ciclos por paciente, siendo el efecto secundario más frecuente fatiga, linfopenia, estomatitis, teniendo que reducir la dosis cuando se presentaban eventos adversos importantes. Un paciente presentó respuesta parcial observada en el segundo ciclo confirmado en el cuarto ciclo, presentando progresión de enfermedad tras cuarto ciclo. La mediana de supervivencia global fue de 4,2 meses (22). Un segundo estudio fase II demostró buena tolerancia siendo el efecto adverso más frecuente fue fatiga, anorexia. Se consiguió una mediana de supervivencia libre de enfermedad fue 4 meses y la supervivencia global de 9 meses IC 95% (7-14 meses) (23).

SUNITINIB

Sunitinib es una pequeña molécula dirigida contra diversos receptores de tirosín quinasa, inicialmente

aprobado para tumores de células renales y estroma gastrointestinal, siendo estudiado actualmente en muchos otros. Se dirige contra el receptor de tirosín quinasa, de VEGFR, factor de crecimiento derivado de plaquetas y c-kit (CD117).

Se ha comunicado un estudio fase II, con sunitinib en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello recurrente o metastásico con objetivo primario determinar la respuesta y toxicidad en pacientes que no han sido tratados previamente con terapia anti-VEGFR.

Se incluyeron un total de 22 pacientes y el tratamiento fue mantenido hasta progresión de la enfermedad. La toxicidad más frecuente leucopenia en un 40% y la respuesta observada fue baja con enfermedad estable como mejor respuesta lo que ocurrió solo en un 25% (24). Estudios fase II adicionales han confirmado la baja eficacia de sunitinib en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (25,26).

AXITINIB

Es un inhibidor de tirosín quinasa multirreceptor de pequeña molécula, con actividad clínica en muchos tipos de tumores. Axitinib inhibe varios receptores incluyendo VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR, c-kit y EGFR.

Un estudio fase II, diseñado para investigar la actividad clínica de este agente en cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico, administró una dosis de 5 mg vía oral dos veces al día. Si no existían eventos adversos se aumentaba la dosis a 7 mg vía oral dos veces al día y después de 2 semanas 10 mg vía oral cada 3 semanas. Se incluyeron 30 pacientes y solo 19 pacientes recibieron una dosis de 10 mg. El evento adverso más frecuente fue la fatiga, 26 pacientes presentaron hipertensión. No se observaron respuestas completas y solo 2 parciales. Un paciente recibió 22 ciclos de tratamiento antes de desarrollar progresión de enfermedad a los 22 meses. El 70% de los pacientes desarrolló enfermedad estable y la supervivencia libre de progresión fue de 3,7 meses IC 95% (3,5-5,7 meses) con una supervivencia global fue de 10,9 meses (27).

INHIBIDORES DE PI3K/AKT/mTOR

El Cancer Genoma Atlas y otros estudios han revelado que las mutaciones en la vía de PI3K/AKT/mTOR son muy frecuentes en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello y aparecen hasta en un 18% de los cánceres HPV negativos y un 37% de los HPV positivos. De forma global encontramos alteraciones en esta vía en el 66% de los pacientes. Además, la expresión de PTEN está reducida en un 30% de los pacientes y hay alteraciones de AKT hasta en un 34% de los casos (28).

INHIBIDORES DE PI3K

Hay diferentes fármacos de esta familia en desarrollo para los carcinomas escamosos de cabeza y cuello en esta categoría farmacológica; sin embargo, es de destacar que los resultados de estos fármacos en monoterapia no están siendo lo satisfactorios que eran de esperar al menos en pacientes no seleccionados (28). Es por ello que en la actualidad se está estudiando este conjunto de fármacos en asociación con quimioterapia y con cetuximab cuyos resultados aún están pendientes.

INHIBIDORES DE AKT

La perifosina es un fármaco que en estudios preclínicos había demostrado una interesante actividad. Desgraciadamente en los ensayos no demostró esta eficacia y un ensayo fase II en carcinoma escamoso recurrente o metastásico la consideró ineficaz (29).

INHIBIDORES DE mTOR

Everolimus fue evaluado en un estudio fase II junto a erlotinib en pacientes platino resistentes, en cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Se incluyeron 35 pacientes y, 3 de 35 pacientes tuvieron respuesta parcial a las 4 semanas, 1 confirmado a las 12 semanas. Además 27 pacientes presentaron enfermedad estable. La mediana de supervivencia fue de 10,2 meses, lo cual demostró escaso beneficio para la combinación.

La combinación de temsirolimus más erlotinib tampoco ha demostrado eficacia y se ha asociado a un aumento de toxicidad lo que limita su posterior desarrollo (30). En cambio, asociado a carboplatino y taxol ha sido bien tolerado y se asocia a una importante tasa de respuestas del 4% y una mediana de supervivencia de 12,9 meses en los enfermos recurrentes o metastásicos (31).

INHIBICIÓN DEL PROTEASOMA Y VÍA NF-KB

La vía ubiquitina proteosoma es un sistema proteolítico no lisosomal que afecta a las proteínas que regulan el ciclo celular, la apoptosis, la inflamación y la inmunovigilancia. Si bloqueamos este sistema se acumularán dichas proteínas lo que conducirá a la apoptosis por interrupción de las vías de señalización iniciadas por NF-kB. El bortezomib es el fármaco más conocido de los que actúan a este nivel y ha demostrado importante eficacia en tumores hematológicos. En carcinoma escamoso de cabeza y cuello disponemos de suficiente información preclínica para pensar que puede ser eficaz (32,33). El primer fase I demostró eficacia en combinación con reirradiación donde se demostró alguna respuesta transitoria o estabilización que motivaron una

investigación más profunda (33). Otro estudio fase I en 27 pacientes de forma simultánea a la quimiorradioterapia con cisplatino demostró la tolerabilidad de este abordaje con toxicidades fundamentalmente hematológicas y unas supervivencias de 48,4 meses para pacientes sin tratamiento previo y de 15,4 para los tratados previamente (34). En el contexto de la enfermedad recurrente y metastásica se ha usado asociado a irinotecán sin obtener respuestas que justifiquen su utilización (35). La combinación con docetaxel podría ser más efectiva detectándose estabilizaciones en prácticamente la mitad de los enfermos con una mediana de supervivencia de 6,5 meses (36).

TERAPIA GÉNICA DE LA VÍA DE P53

P3 es el gen más comúnmente mutado en el cáncer humano y presente de forma prácticamente universal en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Dado que estos pacientes presentan en muchas ocasiones lesiones inyectables se ha planteado la transferencia de genes mediante vectores víricos como forma de terapia génica.

Advexin es un citomegalovirus que es capaz de introducir en las células la forma *wild type* de p53 lo que va a llevar a la célula a que detenga su crecimiento o entre en apoptosis. Diferentes estudios han evaluado la utilidad de este tratamiento en la enfermedad recurrente o metastásica. Los efectos adversos más frecuentes son fiebre o escalofríos, dolor en el punto de inyección, astenia, sangrado en el punto de inyección. Se han documentado supervivencias de hasta 6,2 meses con este tratamiento en las dosis más altas (37).

Onyx-015 es un adenovirus que inactiva las células que tienen mutado p53 y se replica para insertar el gen no mutado. Un primer estudio fase II con 37 pacientes demostró algún tipo de respuestas en 8 pacientes de los que dos fueron completas, 3 parciales y tres menores. Desgraciadamente, la duración fue corta con un tiempo a progresión de 51 días (38). En combinación con quimioterapia con cisplatino y fluorouracilo se documentó respuesta objetiva en el 63% de los pacientes con una mediana de supervivencia de 10,5 meses (39).

INMUNOTERAPIA

Posiblemente la inmunoterapia sea uno de los tratamientos que va a cambiar la sensación de falta de opciones terapéuticas que veíamos con las terapias dirigidas y va a modificar de forma radical el tratamiento de estos pacientes en los próximos años.

Desde hace tiempo es conocido que los carcinomas de cabeza y cuello se asocian a inmunosupresión con un recuento absoluto de linfocitos generalmente disminuido así como alteración funcional de estos y de las células NK (40). A pesar de que la mayoría de los tu-

moreos de cabeza y cuello ya sean asociados a carcinógenos o a HPV presentan un claro patrón inflamatorio con infiltrados linfocitarios son capaces de desarrollar mecanismos para evadir el sistema inmunológico (41-43). Hay una intensa producción de citoquinas inmunosupresoras como TGF-beta e infiltración por células inmunosupresoras como macrófagos asociados a tumor, células mieloides inmunosupresoras y un infiltrado por células T reguladoras capaces de producir una inmunosupresión muy intensa en el seno tumoral que se asocia a peor pronóstico en estos pacientes (44). Por otra parte, la presentación antigénica por parte de estos tumores también está alterada a consecuencia de los cambios en el microambiente tumoral y se han descrito alteraciones en el sistema de procesamiento de antígenos y reducción la presencia de MHC-I necesario para la presentación (45).

IPILIMUMAB

Ipilimumab es un fármaco anti-CTLA-4 cuyo efecto se basa en eliminar el control negativo de la respuesta inmunológica para que quede permanentemente estimulada, lo que genera una respuesta inmunológica antitumoral.

Al asociarlo a radioterapia se produciría una liberación de antígenos por la citólisis asociada a radioterapia que podría potenciar el efecto sistémico del fármaco. De hecho se ha documentado en casos metastásicos la aparición de un efecto sistémico antitumoral inmunomediado que ocurre tras radioterapia localizada y que se ha denominado efecto abscopal (46).

También se ha descrito que cetuximab es capaz de incrementar el número de linfocitos T reguladores asociados a expresión de CTLA-4 (47). Estos linfocitos reguladores poseen un efecto negativo sobre el pronóstico y el ipilimumab al destruirlos mediante un mecanismo de citotoxicidad mediada por anticuerpos mejoraría la situación inmunológica global del paciente.

Por su mecanismo de acción en un momento precoz de la respuesta inmunológica se está desarrollando fundamentalmente en etapas iniciales de la enfermedad, asociado a radioterapia y con o sin cetuximab, a pesar de lo prometedor de los ensayos aún no disponemos de resultados de eficacia clínica (48).

PEMBROLIZUMAB

Pembrolizumab es un anticuerpo anti-PD1 que ejerce un doble efecto sobre el sistema inmunológico, por una parte aumenta la respuesta inmunológica en la fase de presentación antigénica ya que en condiciones normales su función es inhibitoria, por otra parte aumenta el reconocimiento del tumor por parte del sistema inmunológico ya que en la periferia, en las células tumorales la expresión de ligando de PD-L1 se asocia a una señal de

tolerancia. El desarrollo fundamental de este fármaco ha sido en enfermedad recurrente que es donde ha obtenido resultados favorables y por lo que está completando su desarrollo en indicaciones más precoces. En el estudio fase I inicial Keynote 012, se incluyeron 60 pacientes más 132 de la fase posterior de expansión. Se trataba de una población muy tratada en la que más del 60% de los pacientes había recibido dos o más líneas de tratamiento previo. A pesar de ello se documentaron respuestas objetivas en un 17,7% de los pacientes y con un seguimiento mediano de 12,5 meses la mediana de duración de la respuesta aún no ha sido alcanzada. La supervivencia global ha sido de 8,5 meses y hay pacientes que son largos respondedores por encima de los 12 meses (49). En el estudio fase II Keynote 055 se han incluido 172 pacientes pero los datos aun no son definitivos por escaso seguimiento. Recientemente se ha publicado los datos de los primeros 50 pacientes incluidos. Se trata de pacientes muy pretratados con un 84% de ellos tratados con al menos dos líneas de tratamiento previo. Se han objetivado respuestas objetivas en el 18% de los pacientes más un 18% adicional de estabilizaciones (50).

NIVOLUMAB

También se trata de un fármaco anti-PD1 que ha demostrado su eficacia en carcinomas epidermoides recurrentes y que está desarrollándose para indicaciones más precoces. Muy recientemente se han publicado los resultados de un estudio fase III en el que se evaluaba de forma randomizada este fármaco frente a quimioterapia en pacientes con carcinoma escamoso recurrente o metastásico previamente tratado con un esquema de platino (51). La tasa de respuestas objetivas se correlacionó con la expresión del ligando de PD-1 en el tumor y fue de 18,2, 25,9 y 32,6% para unos niveles de expresión del 1, 5 y 10%. La tasa con quimioterapia fue 3,3, 2,3 y 2,9% respectivamente. En la supervivencia esta asociación con la expresión de PD-L1 se perdía y las medianas de supervivencia global fueron de 8,7, 8,8 y 8,7 meses frente a 4,6, 4,6 y 5,2 meses para la quimioterapia en los niveles de expresión de PD-L1 de 1, 5 y 10% respectivamente. La toxicidad del esquema fue muy favorable a nivolumab que resultó menos tóxico que la quimioterapia y apareciendo efectos adversos de grado III a IV en menos del 14% de los pacientes.

Estos resultados han motivado que se presente la solicitud de indicación terapéutica a la FDA estando aún pendiente de aprobación.

DURVALUMAB

A diferencia de los anteriores durvalumab es un anticuerpo anti-PD-L1, es decir, va dirigido al ligando de PD-1 si bien es desconocido en el momento actual si

esto se asocia a una diferencia de efectividad que hasta el momento no se ha demostrado. El desarrollo clínico de este fármaco está un poco más retrasado si bien ha demostrado eficacia en un ensayo fase I donde se observó una tasa de respuesta del 14% que sube al 50% en caso de tumores con expresión positiva de PD-L1 (52). En la actualidad estamos pendientes de los resultados de un fase II en segunda línea y un estudio de combinación con tremelimumab también en segunda línea. Así mismo está previsto un fase III de este fármaco en primera línea asociado a tremelimumab.

CONCLUSIÓN

A pesar del amplio conocimiento de la biología del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, casi todos los intentos de abordarlo desde el punto de vista molecular han sido infructuosos, habiéndose probado un gran número de dianas terapéuticas que no han pasado de estudios de fase II.

Afortunadamente la inmunoterapia se ha incorporado a las opciones terapéuticas y tras más de 10 años sin ninguna innovación terapéutica los anticuerpos anti-PD-1 han demostrado un incremento de la supervivencia de estos pacientes que ha justificado su aprobación por la FDA. Esto parece el comienzo de una nueva era terapéutica en esta neoplasia ya que aún tenemos pendientes los resultados de las combinaciones y de los ensayos en estadios más iniciales de la enfermedad.

CORRESPONDENCIA:

Alfonso Berrocal
Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario de Valencia
Avda. Tres Cruces, 2
46014 Valencia
e-mail: Berrocal_alf@gva.es

BIBLIOGRAFÍA

1. Forte T, Niu J, Lockwood GA, Bryant HE. Incidence trends in head and neck cancers and human papillomavirus (HPV)-associated oropharyngeal cancer in Canada, 1992-2009. *Cancer Causes Control* 2012;23(8):1343-8.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53(1):5-26.
3. 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.
4. 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. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr 6021.

5. Zimmermann M, Zouhair A, Azria D, Ozsahin M. The epidermal growth factor receptor (EGFR) in head and neck cancer: its role and treatment implications. *Radiat Oncol* 2006;1:11.
6. Giralt J, Trigo J, Nuyts S, Ozsahin M, Skladowski K, Hatoum G, et al. Panitumumab plus radiotherapy versus chemoradiotherapy in patients with unresected, locally advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck (CONCERT-2): a randomised, controlled, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(2):221-32.
7. Vermorken JB, Stohlmacher-Williams J, Davidenko I, Licitra L, Winkvist 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.
8. Machiels JP, Subramanian S, Ruzsa A, Repassy G, Lifirenko I, Flygare A, et al. Zalutumumab plus best supportive care versus best supportive care alone in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck after failure of platinum-based chemotherapy: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2011;12(4):333-43.
9. Reddy BK, Lokesh V, Vidyasagar MS, Shenoy K, Babu KG, Shenoy A, et al. Nimotuzumab provides survival benefit to patients with inoperable advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized, open-label, phase IIb, 5-year study in Indian patients. *Oral Oncol* 2014;50(5):498-505.
10. Argiris A, Ghebremichael M, Gilbert J, Lee JW, Sachidanandam K, Kolesar JM, et al. Phase III randomized, placebo-controlled trial of docetaxel with or without gefitinib in recurrent or metastatic head and neck cancer: an eastern cooperative oncology group trial. *J Clin Oncol* 2013;31(11):1405-14.
11. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, Van Herpen CM, 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* 2009;27(11):1864-71.
12. Rao K, Kalapurakal S, Chalasani P, Robinson K, Malone J, Clausen C, et al. A phase II study of intra-arterial cisplatin with concurrent radiation and erlotinib for locally advanced head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;72(3):545-52.
13. de Souza JA, Davis DW, Zhang Y, Khattri A, Seiwert TY, Aktolga S, et al. A phase II study of lapatinib in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2012;18(8):2336-43.
14. Harrington K, Berrier A, Robinson M, Remenar E, Housset M, de Mendoza FH, et al. Randomised Phase II study of oral lapatinib combined with chemoradiotherapy in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: rationale for future randomised trials in human papilloma virus-negative disease. *Eur J Cancer* 2013;49(7):1609-18.
15. Clement PM, Gauler T, Machiels JH, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, et al. Afatinib versus methotrexate in older patients with second-line recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: subgroup analysis of the LUX-Head & Neck 1 trial. *Ann Oncol* 2016.
16. Ferrarotto R, Gold KA. Afatinib in the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2014;23(1):135-43.
17. Khademi B, Soleimanpour M, Ghaderi A, Mohammadianpanah M. Prognostic and predictive value of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18(2):187-96.
18. Fury MG, Lee NY, Sherman E, Lisa D, Kelly K, Lipson B, et al. A phase 2 study of bevacizumab with cisplatin plus intensity-modulated radiation therapy for stage III/IVB head and neck squamous cell cancer. *Cancer* 2012;118(20):5008-14.
19. Fury MG, Xiao H, Sherman EJ, Baxi S, Smith-Marrone S, Schupak K, et al. Phase II trial of bevacizumab + cetuximab + cisplatin with concurrent intensity-modulated radiation therapy for patients with stage III/IVB head and neck squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2016;38(Suppl. 1):E566-70.
20. Yao M, Galanopoulos N, Lavertu P, Fu P, Gibson M, Argiris A, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with docetaxel and radiation in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck* 2015;37(11):1665-71.
21. Cohen EE, Davis DW, Karrison TG, Seiwert TY, Wong SJ, Natam S, et al. Erlotinib and bevacizumab in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck: a phase I/II study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):247-57.
22. Elser C, Siu LL, Winkvist E, Agulnik M, Pond GR, Chin SF, et al. Phase II trial of sorafenib in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck or nasopharyngeal carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25(24):3766-73.
23. Williamson SK, Moon J, Huang CH, Guaglianone PP, LeBlanc M, Wolf GT, et al. Phase II evaluation of sorafenib in advanced and metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Southwest Oncology Group Study S0420. *J Clin Oncol* 2010;28(20):3330-5.
24. Choong NW, Kozloff M, Taber D, Hu HS, Wade J, 3rd, Ivy P, et al. Phase II study of sunitinib malate in head and neck squamous cell carcinoma. *Invest New Drugs* 2010;28(5):677-83.
25. Fountzilias G, Fragkoulidi A, Kalogera-Fountzila A, Nikolaidou M, Bobos M, Calderaro J, et al. A phase II study of sunitinib in patients with recurrent and/or metastatic non-nasopharyngeal head and neck cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65(4):649-60.
26. Machiels JP, Henry S, Zanetta S, Kaminsky MC, Michoux N, Rommel D, et al. Phase II study of sunitinib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: GORTEC 2006-01. *J Clin Oncol* 2010;28(1):21-8.
27. Swiecicki PL, Zhao L, Belile E, Sacco AG, Chepeha DB, Dobrosotskaya I, et al. A phase II study evaluating axitinib in patients with unresectable, recurrent or metastatic head and neck cancer. *Invest New Drugs* 2015;33(6):1248-56.
28. Vander Broek R, Mohan S, Eytan DF, Chen Z, Van Waes C. The PI3K/Akt/mTOR axis in head and neck cancer: functions, aberrations, cross-talk, and therapies. *Oral Dis* 2015;21(7):815-25.
29. Argiris A, Cohen E, Karrison T, Esparaz B, Mauer A, Ansari R, et al. A phase II trial of perifosine, an oral alkylphospholipid, in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Cancer Biol Ther* 2006;5(7):766-70.
30. Bauman JE, Arias-Pulido H, Lee SJ, Fekrazad MH, Ozawa H, Fertig E, et al. A phase II study of temsirolimus and erlotinib in patients with recurrent and/or metastatic, platinum-refractory head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(5):461-7.
31. Fury MG, Sherman E, Ho A, Katabi N, Sima C, Kelly KW, et al. A phase I study of temsirolimus plus carboplatin plus paclitaxel for patients with recurrent or metastatic (R/M) head and neck squamous cell cancer (HNSCC). *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;70(1):121-8.
32. Li C, Johnson DE. Bortezomib induces autophagy in head and neck squamous cell carcinoma cells via JNK activation. *Cancer Lett* 2012;314(1):102-7.
33. Van Waes C, Chang AA, Lebowitz PF, Druzgal CH, Chen Z, Elsayed YA, et al. Inhibition of nuclear factor-kappaB and target genes during combined therapy with proteasome inhibitor bortezomib and reirradiation in patients with recurrent head-and-neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63(5):1400-12.
34. Kubicek GJ, Axelrod RS, Machtay M, Ahn PH, Anne PR, Fogh S, et al. Phase I trial using the proteasome inhibitor bortezomib and concurrent chemoradiotherapy for head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83(4):1192-7.
35. Gilbert J, Lee JW, Argiris A, Haigentz M, Jr., Feldman LE, Jang M, et al. Phase II 2-arm trial of the proteasome inhibitor, PS-341 (bortezomib) in combination with irinotecan or PS-341 alone followed by the addition of irinotecan at time of progression in patients with locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (E1304): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Head Neck* 2013;35(7):942-8.

36. Chung CH, Aulino J, Muldowney NJ, Hatakeyama H, Baumann J, Burkey B, et al. Nuclear factor-kappa B pathway and response in a phase II trial of bortezomib and docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2010;21(4):864-70.
37. Nemunaitis J, Nemunaitis J. Head and neck cancer: response to p53-based therapeutics. *Head Neck* 2011;33(1):131-4.
38. Nemunaitis J, Khuri F, Ganly I, Arseneau J, Posner M, Vokes E, et al. Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001;19(2):289-98.
39. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, et al. a controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med* 2000;6(8):879-85.
40. Gildener-Leapman N, Ferris RL, Bauman JE. Promising systemic immunotherapies in head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2013;49(12):1089-96.
41. Allen CT, Clavijo PE, Van Waes C, Chen Z. Anti-tumor immunity in head and neck cancer: understanding the evidence, how tumors escape and immunotherapeutic approaches. *Cancers (Basel)* 2015;7(4):2397-414.
42. Duray A, Demoulin S, Hubert P, Delvenne P, Saussez S. Immune suppression in head and neck cancers: a review. *Clin Dev Immunol* 2010;2010:701657.
43. Pak AS, Wright MA, Matthews JP, Collins SL, Petruzzelli GJ, Young MR. Mechanisms of immune suppression in patients with head and neck cancer: presence of CD34(+) cells which suppress immune functions within cancers that secrete granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1995;1(1):95-103.
44. Jie HB, Gildener-Leapman N, Li J, Srivastava RM, Gibson SP, Whiteside TL, et al. Intratumoral regulatory T cells upregulate immunosuppressive molecules in head and neck cancer patients. *Br J Cancer* 2013;109(10):2629-35.
45. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, Luginbuhl A, Bar-ad V, Pribitkin E, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol* 2014;41(2):217-34.
46. Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. *Curr Probl Cancer* 2016;40(1):10-24.
47. Jie HB, Schuler PJ, Lee SC, Srivastava RM, Argiris A, Ferrone S, et al. CTLA-4(+) Regulatory T Cells Increased in Cetuximab-Treated Head and Neck Cancer Patients Suppress NK Cell Cytotoxicity and Correlate with Poor Prognosis. *Cancer Res* 2015;75(11):2200-10.
48. Seyedin SN, Schoenhals JE, Lee DA, Cortez MA, Wang X, Niknam S, et al. Strategies for combining immunotherapy with radiation for anticancer therapy. *Immunotherapy* 2015;7(9):967-80.
49. Mehra R, Seiwert TY, Mahipal A, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC): Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2016;34:Supl.; abstr 6012.
50. Bauml J, Seiwert T, Pfister D, Worden F, Liu S, Gilbert J, et al. Preliminary results from KEYNOTE-055: Pembrolizumab after platinum and cetuximab failure in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2016;34:Supl.; abstr 6011.
51. Ferris RL, Blumenschein GR, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra LF, et al. Further evaluations of nivolumab (nivo) versus investigator's choice (IC) chemotherapy for recurrent or metastatic (R/M) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): CheckMate 141. *J Clin Oncol* 2016;34:Supl.; abstr 6009.
52. Lutzky J, Antonia SJ, Blake-Haskins A, Li X, Robbins PB, Shalabi AM, et al. A phase 1 study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced solid tumors. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):Supl.; abstr 3001.