



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.gamo-smeo.com



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Consenso multidisciplinario y multiinstitucional de la utilidad del cetuximab en el tratamiento de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello

Grupo Multidisciplinario de Tumores de Cabeza y Cuello (GMTCC), Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

José Luis Barrera-Franco, Yolanda Bautista-Aragón, José Francisco Gallegos-Hernández\*, Martín Granados-García, Héctor Gurrola-Machuca, Alejandro Juárez-Ramiro, Pomponio José Luján-Castilla, Federico Maldonado-Magos, Gabriela Núñez Guardado y Michelle Aline Villavicencio Queijeiro

Hospital de Oncología, CMN SXXI, IMSS, Ciudad de México, México

Recibido el 11 de noviembre de 2016; aceptado el 25 de febrero de 2017

Disponible en Internet el 4 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Cetuximab;  
Cáncer de cabeza  
y cuello;  
Cáncer escamoso  
de cabeza y cuello

**Resumen** El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) se expresa con preferencia en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello (CE-CC) y es un blanco terapéutico prometedor. El cetuximab (CTX) es el único agente cuyo blanco es el EGFR que ha sido aprobado para el tratamiento del carcinoma epidermoide. La indicación aprobada por la Food and Drug Administration en 2006 señala el uso de CTX en combinación con radioterapia para el tratamiento de CE-CC locorregionalmente avanzados irreseccables, exceptuando el carcinoma nasofaríngeo. En 2011 se aprobó el uso de CTX en combinación con platino y 5-fluorouracilo como tratamiento de primera línea en CE-CC recurrente o metastásico. Para homogeneizar y llegar a un consenso multiinstitucional y multidisciplinario con base en evidencia científica, se realizó una reunión en la que se revisó la literatura existente y se discutió el papel del cetuximab en el tratamiento de pacientes con CE-CC. Este trabajo revisa las indicaciones actuales basadas en la evidencia del uso de CTX en el tratamiento de pacientes con CE-CC. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

\*E-mail para correspondencia: [jfgalh61@gmail.com](mailto:jfgalh61@gmail.com) (J.F. Gallegos-Hernández)

## INTRODUCCIÓN

El cetuximab (CTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 dirigido contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (anti-EGFR). La unión del anticuerpo al receptor bloquea la unión de los ligandos endógenos (epirregulina, anfirregulina, betacelulina, factor de crecimiento transformante y EGF) y promueve la internalización del receptor, conduciendo a la desregularización de la cascada de señalización del EGFR. El bloqueo inhibe la proliferación celular, la angiogénesis y la metástasis, y restaura la apoptosis. En el exterior celular, promueve que células citotóxicas del sistema inmunitario ataquen las células tumorales que expresan EGFR, debido al reconocimiento de la región Fc de IgG1 por células *natural killer*. El CTX asociado a radioterapia inhibe la reparación del ADN y la angiogénesis tumoral, al tiempo que facilita la apoptosis, radiosensibiliza las células en fase G1 y reduce la radiorresistencia de las células en fase S<sup>1-3</sup>.

El tratamiento de elección en el cáncer escamoso de cabeza y cuello (CE-CC) ha sido la cirugía seguida de radioterapia (RT); sin embargo, en etapas locorregionalmente avanzadas o inoperables, la asociación de quimioterapia (QT) y RT (QTRT) surgió en la década de 1990 como una alternativa que ofrecía un mejor control que la radioterapia sola. Estudios posteriores demostraron que la QTRT concomitante tuvo resultados superiores al compararla con la RT sola, mejorando la supervivencia global (SG) de pacientes con tumores irreseccables, en pacientes con alto riesgo de recaída después de cirugía y como opción conservadora no quirúrgica de elección en los tumores laríngeos y faríngeos avanzados candidatos a laringectomía. Sin embargo, la toxicidad surgió como limitante para su administración sistemática en pacientes a menudo frágiles y con seria comorbilidad. El conocimiento de los receptores y de las vías de señalización involucradas en la génesis y la progresión de los CE-CC llevó al desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-EGFR y moléculas inhibitoras de cinasas de tirosina. El CTX, un anticuerpo monoclonal, se ha ensayado en asociación con QT y RT, y ha demostrado actividad con un perfil de toxicidad favorable. La indicación aprobada por la Food and Drug Administration en 2006 señala el uso de CTX en combinación con RT para el tratamiento de los CE-CC locorregionalmente avanzados irreseccables, exceptuando el carcinoma nasofaríngeo, en enfermedad persistente a otros tratamientos, en un intento de preservación orgánica (laríngea) y en forma concomitante con RT en la enfermedad locorregionalmente avanzada. En 2011 se aprobó el uso de CTX en combinación con platino y 5-fluorouracilo (5-FU) como tratamiento de primera línea en CE-CC recurrente o metastásico. Este trabajo revisa las indicaciones actuales, basadas en la evidencia existente, del uso de CTX en el tratamiento de pacientes con CE-CC.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Fue integrado un panel compuesto por 11 especialistas con experiencia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de diferentes disciplinas, que representaban a las instituciones de salud que mayor número de pacientes con CE-CC tratan en México, con tres oncólogos médicos, cuatro radiooncólogos y cuatro cirujanos oncólogos que se reunieron en la Ciudad de México el 2 de mayo de 2016. El encuentro fue

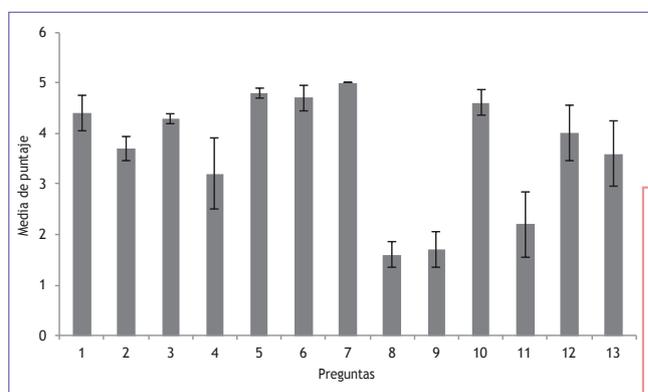


Figura 1. Resultados del cuestionario aplicado en el Advisory Board. Los números de las preguntas están asociados a la tabla 1. Las desviaciones están representadas en cada barra.

moderado por un oncólogo médico. El objetivo del encuentro fue generar un diagnóstico sobre la percepción actual del uso de CTX en el CE-CC y lograr un consenso con base en la evidencia científica actual de las posibles aplicaciones de medicamento, apegado a las características del país. Previo a la junta, los participantes respondieron un cuestionario de 13 preguntas (Tabla 1) que se plantearon basándose en una revisión de la literatura previamente realizada. Los participantes cuantificaron sus respuestas de acuerdo a una escala de nivel de acuerdo-desacuerdo del 1 al 5 (donde 1 es total desacuerdo y 5 total acuerdo).

## RESULTADOS

Los resultados son presentados en la figura 1 de acuerdo con las preguntas de la tabla 1.

## DISCUSIÓN

### Pregunta 1: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que la adición de cetuximab a la radioterapia representa un beneficio clínico para el paciente?

Bonner, et al.<sup>4</sup> condujeron un estudio de fase III para evaluar CTX asociado RT en pacientes con cáncer escamoso localmente avanzado de orofaringe, hipofaringe y laringe, no candidatos a cirugía. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a RT y CTX concomitante en dosis semanales convencionales (n = 211) o RT sin CTX (n = 213) durante 6-7 semanas. El control locorregional fue de 24.4 meses en los pacientes con CTX y de 14.9 meses sin CTX (p = 0.005). Después de un seguimiento promedio de 54 meses, la SG fue de 49.0 y 29.3 meses con y sin CTX, respectivamente (p = 0.03), y la supervivencia libre de progresión (SVLP) fue de 17.1 y 12.4 meses con y sin CTX; finalmente, la adición de CTX disminuyó el riesgo de progresión (p = 0.006) y de muerte en un 26%. El estudio concluyó que el tratamiento concomitante de RT y CTX mejora el control locorregional y reduce la mortalidad sin incrementar los eventos adversos más comunes asociados a la RT. La SG a 5 años<sup>5</sup> fue del 45.6 y el 36.4% en los grupos con y sin CTX. La SG fue mayor en los pacientes

que desarrollaron exantema acneiforme (grado 2 como mínimo) que en aquellos que desarrollaron exantema de grado 1 o no lo presentaron ( $p = 0.002$ ). Este fue el primer estudio que demostró un efecto aditivo de CTX a la RT mejorando la supervivencia de los cánceres escamosos avanzados respecto a la RT sola. Al publicarse este estudio, la QTRT concomitante se había constituido en el estándar de tratamiento de los CE-CC irreseccables. Dattatreya y Goswami<sup>6</sup> registraron 19 pacientes con cánceres irreseccables tratados con CTX/RT con el esquema de Bonner, y obtuvieron una respuesta global del 68.42% y una SG a 2 años del 84%. A 2 años de finalizado el protocolo, 13 pacientes se mantenían sin progresión. Estos resultados corroboraron lo descrito por Bonner, et al.<sup>4,5</sup> previamente. Okano, et al.<sup>7</sup> evaluaron el CTX con incremento de RT concomitante en 22 pacientes en las dosis convencionales de CTX por 7 semanas con RT: 1.8 Gy una vez al día por 3.6 semanas seguido de 1.8 Gy en la mañana y 1.5 Gy en la tarde por 2.4 semanas. Todos los pacientes completaron al menos el 70% del esquema. A las 8 semanas, la respuesta global fue del 82%. La [tabla 2](#) compila diferentes resultados de estudios con CTX en enfermedad localmente avanzada. En resumen, la adición de CTX a la RT mejora la SG y el control locorreional al compararse con RT sola.

### Pregunta 2: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con radioterapia equivalente a la eficacia de la quimiorradioterapia?

No existen estudios comparativos entre CTX/RT y QTRT a dosis altas. Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon los dos grupos tras

la QT de inducción (116 casos) y no observaron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a preservación de la laringe (95 vs. 93%), preservación de la función laríngea (87 vs. 82%) y SG (92 vs. 89%, respectivamente). Levy, et al.<sup>23</sup> realizaron una comparación indirecta a través de un metaanálisis que incluyó estudios con cisplatino (CDDP) más RT vs. RT y CTX más RT vs. RT sola. El estudio no encontró evidencia de superioridad entre QTRT y CTX/RT al analizar los resultados de control locorreional y SG. Los dos tratamientos pueden considerarse igualmente eficaces cuando se administran junto con RT. La elección puede hacerse basándose en el perfil de toxicidad. En resumen, CTX/RT ofrece la misma posibilidad de preservación orgánica que la QTRT, pero no existen estudios que comparen ambos tratamientos en enfermedad localmente avanzada.

### Pregunta 3: En enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existe un beneficio al usar cetuximab concomitante con radioterapia después de la quimioterapia de inducción?

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon la eficacia y la seguridad de la QT de inducción seguida por QTRT o CTX/RT con el objetivo de preservar la laringe. Pacientes no tratados con cáncer de laringe/hipofaringe en estadio III o IV recibieron tres ciclos de QT de inducción con 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel y CDDP, cada uno el primer día, y 750 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU los días 1 a 5. Los pacientes con respuestas inferiores al 50% se sometieron a laringectomía. Los pacientes con respuestas superiores fueron aleatoriamente asignados a RT convencional (70 Gy)

**Tabla 1.** Preguntas del cuestionario del *Advisory Board*

1 Eficacia	1.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que la adición de cetuximab a la radioterapia representa un beneficio clínico para el paciente?
	1.2	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con radioterapia equivalente a la eficacia de la quimiorradioterapia?
	1.3	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existe un beneficio al usar cetuximab concomitante con radioterapia después de la quimioterapia de inducción?
	1.4	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera la eficacia de cetuximab concomitante con quimioterapia equivalente a la eficacia de la quimioterapia sola?
2 Toxicidad	2.1	En la enfermedad localmente avanzada y recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab es predecible y manejable?
	2.2	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existen diferencias entre el perfil de toxicidad de la quimiorradioterapia y el de la biorradioterapia?
	2.3	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab permite su uso como terapia de mantenimiento a largo plazo?
3 Calidad de vida	3.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿la adición de cetuximab a la radioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?
	3.2	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?
4 Apego a la terapia	4.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera las tasas de apego a la terapia con cetuximab concomitante con radioterapia más favorables respecto a la quimiorradioterapia?
	4.2	En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente las tasas de apego a la terapia?
5 Factibilidad de cirugía de rescate	5.1	¿Considera que los pacientes tratados con biorradioterapia podrían presentar mayor factibilidad de rescate y menores complicaciones posoperatorias?
6 Costo-beneficio	6.1	En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que el uso de cetuximab concomitante con radioterapia es costo-benéfico?

**Tabla 2.** Cetuximab en carcinomas escamosos locorregionalmente avanzados de cabeza y cuello.

(n)	Tratamiento			Indicadores clínicos					Autores	
	Neoadyuvancia	Primera línea	Adyuvancia	RG	RC	RP	SG	SVLP		CLR
47	CTX+P+Ca	RT o QTRT o QX			19%	77%	91% 3 a	87% 3 a		Kies, et al. 2010 <sup>9</sup>
30	CTX+P+C+5-FU	RT+CDDP			53%		84% 2 a	65% 2 a		Adkins, et al. 2013 <sup>9</sup>
22	CTX+D+C+5-FU	RT+CTX			3/18	15/18				Charalambakis et al. 2013 <sup>10</sup>
74	CTX+P+Ca	RT+CTX+P+Ca					78% 3 a	55% 3 a		Wanebo, et al. 2014 <sup>11</sup>
39	CTX+D+CDDP	RT+CTX+CDDP	CTX				74% 3 a	70% 3 a		Argiris, et al. 2010 <sup>12</sup>
211		RT+CTX					49 m	17.1 m	24.4 m	Bonner, et al. 2006 <sup>4</sup>
19		RT+CTX			68.4%		84% 2 a			Dattatreya, et al. 2011 <sup>6</sup>
22		RT+CTX			82%					Okano, et al. 2013 <sup>7</sup>
116	TPF	RT+CTX					89% a 18 m			Lefebvre, et al. 2013 <sup>13</sup>
49	TPF	RT+CTX			33/44		63% 2 a	59% 2 a		Keil, et al. 2013 <sup>14</sup>
36	TPF	RT+CTX			60.6%	33.3%				Rampino, et al. 2012 <sup>15</sup>
91		RT+CTX	CTX						59% 1 a	Mesía, et al. 2013 <sup>16</sup>
20		RT+CTX+G		100%	61.5%	38.5%	53 m			Granados, et al. 2011 <sup>17</sup>
60		RT+CTX+CDDP	CTX	66.7%	39%	28%	66% 2 a	47% 2 a		Egloff, et al. 2014 <sup>18</sup>
238		RT+CTX+CDDP					69% 2 a	57% 2 a		Harari, et al. 2014 <sup>19</sup>
		RT+CTX+D					79% 2 a	66% 2 a		
45		RT+CTX+CDDP+5-FU			71%		32.6 m	21 m		Merlano, et al. 2011 <sup>20</sup>
43		RT+CTX+P+Ca			84%		59% 3 a	58% 3 a	72% 3 a	Suntharalinga, et al. 2012 <sup>21</sup>
33		RT+CTX+5-FU+H					86% 2 a	69% 2 a	83% 2 a	Kao, et al. 2011 <sup>22</sup>

a: años; Ca: carboplatino; CDDP: cisplatino; CLR: control locorregional; CTX: cetuximab; D: docetaxel; 5-FU: 5-fluorouracilo; G: gemcitabina; H: hidroxiurea; m: meses; n: número de pacientes; P: paclitaxel; QTRT: quimiorradioterapia; QX: cirugía; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SVLP: supervivencia libre de progresión; TPF: taxano, platino y fluorouracilo.

CDDP (100 mg/m<sup>2</sup> por día), los días 1, 22 y 43 de RT (grupo A), o a RT convencional y CTX a dosis convencionales durante la RT (grupo B). Tres meses después se evaluó la preservación de órgano y 18 meses después se evaluó la función laríngea y la SG. De los 153 casos iniciales, fueron analizados 116 y no se observaron diferencias significativas entre los grupos A y B en cuanto a preservación de la laringe (95 vs. 93%), preservación de la función laríngea (87 vs. 82%) y SG (92 vs. 89%). Sin embargo, la tolerabilidad del tratamiento fue superior con CTX/RT y la cirugía de rescate solo fue factible en los pacientes sometidos a CTX/RT. La toxicidad aguda de la QTRT generó más cambios de protocolo en comparación con CTX/RT. El 22.4% de los pacientes con QTRT desarrollaron toxicidad renal crónica. Respecto al cumplimiento de la terapia, el 42% de los pacientes recibieron los tres ciclos planeados de CDDP en el grupo A y el 71% de los pacientes recibieron los siete ciclos planeados de CTX en el grupo B. El estudio corroboró el favorable perfil de toxicidad del esquema con CTX, así como mayores tasas de cumplimiento, y no mostró superioridad clínica de la QTRT frente a la BTRT en la fase de consolidación del tratamiento. Dos estudios más exploraron la eficacia de la QT de inducción seguida de CTX/RT. Keil, et al.<sup>14</sup> evaluaron 49 pacientes que recibie-

ron tres ciclos de QT de inducción: docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) CDDP (75 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 y 5-FU (750 mg/m<sup>2</sup> al día) en los días 1 a 5, seguido de CTX/RT con CTX en dosis semanales convencionales. Cuarenta y cuatro pacientes recibieron RT más CTX. A los 3 meses, se observó respuesta completa en 33 pacientes. Dos años después, 25 pacientes mantenían la respuesta completa. La SVLP a 2 años fue del 59%, y la SG a 2 años fue del 63%. Los efectos adversos más comunes fueron radiodermatitis (30%), mucositis (27%) y neutropenia no febril (17%). Rampino, et al.<sup>15</sup> también valoraron dos ciclos de docetaxel, CDDP y 5-FU seguidos de CTX/RT. De 36 pacientes en estadios III y IV, el 60.6% tuvieron respuesta completa y el 33.3% respuesta parcial. La toxicidad incluyó neutropenia febril (6%) durante la inducción, y dermatitis (48%) mucositis (33%) y disfagia (12%) durante la fase de CTX/RT. En resumen, la CTX/RT posterior a la QT de inducción en los pacientes respondedores como intento de preservación orgánica ofrece los mismos resultados que la QTRT, con mejor perfil de seguridad y mayor apego a la terapia. En adición, la cirugía de rescate en pacientes que fallan posteriormente a CTX/RT tiene mayor tasa de éxito y menor tasa de complicaciones que la de los pacientes tratados con QTRT concomitantes.

© Permanyer México 2017. No podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. Sín confiar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

**Tabla 3.** Cetuximab en carcinomas recurrentes o metastásicos de cabeza y cuello

(n)	Tratamiento	Indicadores clínicos						Referencia
		RG	RC	RP	SG	SVLP	CLR	
117	CDDP+CTX	26			9.2 m	4.2 m		Burtness, 2005 <sup>29</sup>
96	CDDP+CTX		10		6.1 m	2.8 m	53%	Baselga, 2005 <sup>30</sup>
222	CDDP o Ca+5-FU+CTX		36		10.1 m	5.6 m		Vermorken, 2008 <sup>31</sup>
121	CDDP+5-FU+CTX	24			11.0 m	8.0 m	48.9%	De Mello, et al. 2014 <sup>28</sup>
33	CDDP+5-FU+CTX	36			14.1 m	4.1 m	88%	Yoshino, et al. 2013 <sup>26</sup>
68	CDDP+5-FU+CTX	56			12.6 m	6.6 m		Guo, et al. 2014 <sup>27</sup>
46	P+CTX	54	22	32	8.1 m	4.2 m	80%	Hitt, et al. 2012 <sup>32</sup>
22	P+CTX	55			9.1 m	5.4 m		Jimenez, et al. 2013 <sup>33</sup>
42	P+CTX	38			7.6 m	3.9 m	74%	Perón, et al. 2012 <sup>34</sup>
84	CTX+D			11	6.7 m	3.1 m	51%	Knoedler, et al. 2013 <sup>35</sup>
54	CDDP+D+CTX	44			14 m	6.2 m		Guigay, et al. 2015 <sup>36</sup>
73	RT+CTX	59.4			18 m	15 m		Jensen, et al. 2010 <sup>37</sup>
18	RT+CTX	47			8.3 m	7.3 m	33% 1a	Balermipas, et al. 2012 <sup>38</sup>
	RT+CTX				44% 1a			
70	RT+CTX				24.5 m			Heron, et al. 2011 <sup>39</sup>
60	RT+CTX	58.4			47.5% 1a		91.7%	Lartigau, et al. 2013 <sup>40</sup>
50	RT+CTX				10 m	33% 1a		Vargo, et al. 2015 <sup>41</sup>
					40% 1a			
28	RT+CTX				64 1a	49 1a	51% 1a	Vargo, et al. 2014 <sup>42</sup>

a: años; Ca: carboplatino; CDDP: cisplatino; CLR: control locorregional; CTX: cetuximab; D: docetaxel; 5-FU: 5-fluorouracilo; G: gemcitabina; H: hidroxuurea; m: meses; n: número de pacientes; P: paclitaxel; QTRT: quimiorradioterapia; QX: cirugía; RC: respuesta completa; RG: respuesta global; RP: respuesta parcial; RT: radioterapia; SG: supervivencia global; SVLP: supervivencia libre de progresión; TPF: taxano, platino y fluorouracilo.

#### Pregunta 4: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera la eficacia del cetuximab concomitante con quimioterapia equivalente a la eficacia de la quimioterapia sola?

Las guías de la European Society for Medical Oncology (ESMO) y del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) apoyan el uso de CTX como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad persistente, recurrente o metastásica. El estudio de registro fue realizado por el grupo de Vermorken. Como ejercicio previo, en 2007<sup>24</sup> evaluaron la factibilidad y la seguridad de la monoterapia con CTX en dosis usuales por 6 semanas en pacientes en progresión bajo terapia basada en platinos (2-6 ciclos). De 103 pacientes cuya enfermedad progresó, 53 recibieron CTX, con y sin platinos. En la monoterapia, la tasa de respuesta fue del 13%, el control de la enfermedad del 46% y el tiempo hasta la progresión de 70 días. En la terapia combinada, la respuesta global fue cero, el control de la enfermedad ocurrió en el 26% y el tiempo de progresión fue de 50 días. La SG alcanzó 178 días. Este estudio mostró que el CTX como fármaco único es activo y bien tolerado. Un año después, los mismos autores<sup>25</sup> publicaron el estudio de fase III EXTREME, que enroló 422 pacientes con cáncer escamoso recurrente o metastásico no tratado, y

la mitad recibieron CDDP (100 mg/m<sup>2</sup>) el día 1 o carboplatino (AUC = 5), más 5-FU (1000 mg/m<sup>2</sup> por día) durante 4 días cada 3 semanas, por seis ciclos como máximo. Los restantes pacientes recibieron la misma QT más CTX en dosis convencionales por seis ciclos como máximo. Los pacientes con enfermedad estable que recibieron QT más CTX continuaron con CTX hasta la progresión o la toxicidad inaceptable. El estudio demostró que la adición de CTX al CDDP o al carboplatino y 5-FU mejora significativamente la respuesta respecto a la QT sola. La adición de CTX prolongó la SG de 7.4 meses a 10.1 meses (p = 0.04), la SVLP de 3.3 meses a 5.6 meses (p < 0.001) y la tasa de respuesta del 20 a 36% (p < 0.001). Finalmente, la adición de CTX disminuyó el riesgo de muerte un 20%. La duración del tratamiento con CTX fue de 18 semanas. La intensidad de dosis relativa (IDR) de CTX fue mayor del 80% en el 84 y el 82% de los pacientes en la primera fase de la terapia y en el mantenimiento, respectivamente. Este fue el primer ensayo aleatorizado que demostró beneficio al añadir un nuevo fármaco a la terapia basada en CDDP sobre la QT sola, concluyendo que la adición de CTX a la QT basada en platinos y 5-FU mejora la SG como primera línea en pacientes con CE-CC recurrente o metastásico.

La triple combinación de CTX, CDDP y 5-FU ha sido evaluada en repetidas ocasiones. Yoshino, et al.<sup>26</sup> evaluaron la combinación de CTX con CDDP y 5-FU en primera línea en cáncer escamoso metastásico recurrente empleando CTX a

**Tabla 4.** Estrategias terapéuticas para pacientes que desarrollan radiodermatitis durante el tratamiento con cetuximab más radioterapia (en grado I, la frecuencia de seguimiento es semanal a menos que haya rápida progresión)

	Grado II	Grado III	Grado IV
Seguimiento/ continuidad	Dos veces por semana Continuar tratamiento	Evaluar necesidad de seguimiento diario Monitoreo frecuente en busca de signos de infección local o sistémica En caso de reacciones que ocurren con dosis ≤50 Gy, considerar una breve interrupción	Seguimiento continuo El cetuximab debe ser interrumpido hasta que las reacciones cutáneas sean resueltas a grado II mínimo
Manejo	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descamación seca sin costras: Cremas o ungüentos a base de glucocorticoesteroides por un periodo limitado (1-2 sem) En presencia de signos de infección, antisépticos y antibióticos tópicos; considerarlos para la prevención de reacciones más graves</li> <li>– Descamación húmeda en pliegues: Antiséptico tópico Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>Staphylococcus aureus</i> bajo signo de infección; considerar antibióticos sistémicos en caso de infección más grave Preparaciones de eosina o zinc en pliegues</li> <li>– Descamación seca con costras aisladas no hemorrágicas: Antisépticos tópicos Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>S. aureus</i> bajo signo de infección; considerar antibióticos sistémicos en caso de infección más grave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Descamación húmeda confluyente sin costras: Antiséptico tópico Considerar la aplicación diaria de glucocorticoesteroides tópicos para reducir la inflamación por un periodo limitado (1-2 sem) Antibióticos tópicos contra <i>S. aureus</i> bajo cualquier signo de infección Si la infección aumenta de intensidad, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral Preparaciones de eosina o zinc en pliegues</li> <li>– Descamación húmeda confluyente con costras: Antiséptico tópico Si la infección aumenta de intensidad, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral Considerar desbridar con hidrogeles; evitar trauma para prevenir infecciones Si se emplean mallas protectoras de hidocoloide, el espesor de la malla debe considerarse en la dosimetría de la radioterapia; las mallas de hidrofibra pueden usarse después de completar la radioterapia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>En caso de infección grave, considerar el uso de antibióticos intravenosos en ausencia de respuesta a la terapia oral; hospitalizar al paciente</li> </ul>

Adaptada de Bernier, et al.<sup>44</sup>

dosis semanales convencionales, CDDP a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> el día 1 y 5-FU a dosis de 1000 mg/m<sup>2</sup> al día los días 1 a 4, por un máximo de seis ciclos. La tasa de respuesta global fue del 36%, la tasa de control de la enfermedad fue del 88%, la SVLP de 4.1 meses y la SG de 14.1 meses. Con el mismo protocolo, Guo, et al.<sup>27</sup> exploraron la adición de CTX a QT basada en CDDP y 5-FU en 68 pacientes asiáticos. La tasa de respuesta global fue del 55.9%, incluyendo dos respuestas completas. La SG fue de 12.6 meses y la SVLP fue de 6.6 meses. De Mello et al.<sup>28</sup> evaluaron de manera retrospectiva 121 pacientes que recibieron CDDP mas 5-FU y CTX cada 3 semanas por un máximo de seis ciclos. Los pacientes con enfermedad estable continuaron recibiendo CTX hasta la progresión o la toxicidad inaceptable. La adición de CTX condujo a una SG de 11 meses y una SVLP de 8 meses. La tasa de control fue del 48.9% y la tasa de respuesta global fue del 23.91%. La [tabla 3](#) com-

pila diferentes resultados de estudios con CTX en enfermedad recurrente o metastásica. En resumen, la mayor tasa de respuestas y el mejor control se obtienen en pacientes que reciben la asociación QT/CTX, por lo que esta es la alternativa de elección en la enfermedad recurrente o metastásica.

**Pregunta 5: En la enfermedad localmente avanzada y recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab es predecible y manejable?**

Aunque en los pacientes tratados con CTX/RT la intensidad de la dermatitis es mayor y de aparición más temprana en comparación con la RT sola, los tiempos de resolución son menores, las tasas de cumplimiento con el tratamiento son mayores y generalmente no persisten secuelas cutáneas,

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación. © Permanyer México 2017

**Tabla 5.** Algunas consideraciones en la educación al paciente con radiodermatitis asociada a radioterapia con cetuximab

Antes de la CTX/RT	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Lavar la piel no más de dos veces al día (mañana y noche), usar agua tibia y jabón con pH neutro o con jabón no alcalino.</li> <li>– Afeitarse en húmedo con rasuradora previamente desinfectada; se aconseja máquina eléctrica.</li> <li>– Utilizar diariamente crema hidratante en toda la superficie corporal, sin perfumes ni colorantes.</li> <li>– No usar fibras sintéticas, cuellos altos, bufandas ni joyería.</li> <li>– Evitar el uso de lociones y perfumes.</li> </ul>
Durante la CTX/RT	<p>Adicional a las recomendaciones antes de la biorradioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– No tocar la piel del área afectada, salvo para la higiene y el tratamiento diarios, lavando las manos antes del procedimiento.</li> <li>– Realizar las manipulaciones suavemente, con especial consideración sobre la zona afectada.</li> <li>– Aplicar los productos de tratamiento después de la radioterapia o en la noche, según sea el caso, y nunca antes.</li> <li>– Evitar la exposición al sol desde el inicio del tratamiento.</li> <li>– Evitar fumar.</li> <li>– Se recomienda ingerir abundantes líquidos (siempre que no exista contraindicación).</li> <li>– No aplicar ningún producto para la piel sin recomendación médica.</li> <li>– Evitar los tintes de cabello durante el tratamiento.</li> <li>– Evitar rascarse o frotarse la superficie de la piel, especialmente en la zona de las lesiones.</li> <li>– Evitar retirar las costras y las escamas.</li> <li>– Consultar al especialista si las reacciones cutáneas persisten o empeoran.</li> </ul>
Después de la CTX/RT	<p>Adicional a las recomendaciones antes de la biorradioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Evitar la exposición al sol hasta un mínimo de 3 meses después de finalizar el tratamiento; usar protector solar.</li> <li>– Evitar los tintes de cabello hasta 2 meses después de finalizar el tratamiento.</li> </ul>

CTX: cetuximab; RT: radioterapia.

como cicatrices. En resumen, la información disponible actualmente permite concluir que la dermatitis asociada a biorradioterapia es un evento predecible, manejable y reversible, cuyo correcto manejo no afecta la continuidad de la terapia ni su desenlace clínico. Russi, et al.<sup>43</sup> y Bernier, et al.<sup>44</sup> exponen consideraciones de manejo y educación a los pacientes que se resumen en las tablas 4 y 5.

### **Pregunta 6: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que existen diferencias entre el perfil de toxicidad de la quimiorradioterapia y el de la biorradioterapia?**

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> compararon la eficacia y la seguridad de la QT de inducción seguida por QTRT o CTX/RT con el objetivo de preservar la laringe. No hubo diferencias de mucositis de grado 3 o 4 entre los grupos, pero el grupo de CTX/RT presentó mayores reacciones cutáneas de grado 3 o 4. En el grupo de QTRT se observó más toxicidad renal y hematológica, así como disminución de la actividad funcional, conduciendo a una mayor modificación del protocolo por toxicidad aguda (57 vs. 34%). En relación a la toxicidad tardía (mínimo 6 meses después de finalizado el tratamiento), la QTRT produjo mayor disfunción renal (22.4 vs. 0%). Taberna, et al.<sup>45</sup> identificaron la QTRT como un factor de riesgo de toxicidad tardía moderada (*odds ratio* [OR]: 0,292; intervalo de confianza [IC]: 0,125-0,680;  $p = 0,004$ ) y grave (OR: 0,299; IC:

0,0909-0,999;  $p = 0,05$ ) en comparación con CTX/RT. En resumen, los pacientes tratados con QTRT con CDDP presentan mayores tasas de toxicidad crónica, grave e irreversible en comparación con los pacientes tratados con CTX/RT.

### **Pregunta 7: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que el perfil de toxicidad del cetuximab permite su uso como terapia de mantenimiento a largo plazo?**

Bajo el esquema EXTREME, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o 4 fue similar entre los grupos comparados (CTX/QT y QT sola), con excepción de reacciones cutáneas (9 vs. 1%), hipomagnesemia (5 vs. 1%) y sepsis (4 vs. 1%) con efectos mayores asociados al CTX<sup>31</sup>. En resumen, en la enfermedad recurrente o metastásica, la toxicidad producida por el CTX no es una limitante para el tratamiento de mantenimiento.

### **Pregunta 8: En la enfermedad localmente avanzada, ¿la adición de cetuximab a la radioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?**

Curran, et al.<sup>46</sup> evaluaron la calidad de vida de los pacientes del estudio de Bonner empleando los criterios de la European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30, y de

cabeza y cuello QLQ-C35, al inicio del tratamiento y los meses 1, 4, 8 y 12. De 424 pacientes, 213 recibieron RT sola y 211 recibieron RT-CTX. La CTX/RT mejoró el control locorreional ( $p = 0.005$ ) y la SG ( $p = 0.03$ ) en comparación con la RT sola, sin diferencias significativas en la calidad de vida. En resumen, la adición de CTX no afecta la calidad de vida.

**Pregunta 9: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente la calidad de vida del paciente?**

Mesía, et al.<sup>47</sup> examinaron el impacto del tratamiento en la calidad de vida de los pacientes que participaron en el estudio de Vermorken, de acuerdo con los criterios de la EORTC (cuestionarios de calidad de vida QLQ-C30, y de cabeza y cuello QLQ-C35). De 442 pacientes asignados aleatoriamente, 291 completaron los cuestionarios. El estudio concluyó que la adición de CTX a la QT basada en platinos y 5-FU no deteriora la calidad de vida; de hecho, se demostró un mejor estado global de calidad de vida/salud ( $p = 0.041$ ), sin diferencia en la escala de funcionamiento social, y mayor control del dolor y de los problemas de deglución. En resumen, la adición de CTX a la QT no solo no disminuye la calidad de vida, sino que la mejora al disminuir la intensidad de los síntomas causados por la neoplasia.

**Pregunta 10: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera las tasas de cumplimiento de la terapia con cetuximab concomitante con radioterapia más favorables respecto a la quimiorradioterapia?**

En el estudio de Bonner, et al.<sup>4</sup>, el 90% de los pacientes recibieron todas las dosis planeadas (ocho dosis). Igualmente, un aspecto importante a destacar en el estudio de Lefebvre, et al.<sup>13</sup> son las tasas de cumplimiento, pues el porcentaje de pacientes que completaron la dosis inicial planeada fue del 43% en el grupo de QTRT y del 71% en el grupo con CTX/RT. El protocolo fue modificado debido a toxicidad aguda en el 57% de los pacientes con QTRT y en el 34% de los que recibieron CTX/RT. Otro estudio cuyo objetivo fue la preservación de la laringe, empleando QT neoadyuvante con docetaxel, CDDP y 5-FU, seguido de CTX/RT o QTRT, reveló mayores tasas de cumplimiento con CTX/RT (79.5%) respecto a QTRT con CDDP (51.7%)<sup>48</sup>. En contraste, se ha observado que el número de pacientes que reciben CDDP disminuye con el tiempo de tratamiento; con un esquema de QTRT (CDDP 100 mg/m<sup>2</sup> c/3 sem) se obtuvieron tasas de cumplimiento del 88, el 66 y el 49% en el primero, el segundo y el tercer ciclo de tratamiento, respectivamente<sup>49</sup>. En resumen, las tasas de apego al tratamiento con CTX son mayores que con QT.

**Pregunta 11: En la enfermedad recurrente o metastásica, ¿considera que la adición de cetuximab a la quimioterapia afecta negativamente las tasas de cumplimiento?**

En el estudio EXTREME<sup>31</sup>, el 84% de los pacientes que recibieron CTX después de la dosis inicial de carga registraron una

IDR del 80% o más, y el 82% de los pacientes reportaron una IDR igual en la fase de mantenimiento. Los pacientes en el grupo de CTX recibieron en promedio cinco ciclos de QT, y los pacientes del grupo de QT sola recibieron cuatro ciclos. Para el 89% de los pacientes en el grupo de CTX y el 86% en el grupo de QT sola, la IDR fue del 80% o más. La duración promedio con CTX fue de 18 semanas. De manera semejante, el estudio GORTEC<sup>36</sup> reportó una IDR del 80% o más en el 84% de los pacientes, y el 79% iniciaron la fase de mantenimiento. Durante esta fase, la IDR para CTX estuvo cerca de 100%, y la duración media de la fase de mantenimiento fue de 4.6 ± 4.5 meses. Un paciente fue tratado con CTX durante el mantenimiento por un periodo mayor de 22 meses. En resumen, las tasas de apego fueron semejantes con la QT en los dos grupos, sugiriendo que la adición de CTX no afectó la tolerabilidad del tratamiento estándar.

**Pregunta 12: ¿Considera que los pacientes tratados con biorradioterapia tienen mayor posibilidad de rescate quirúrgico y menores complicaciones posoperatorias?**

Lefebvre, et al.<sup>13</sup> identificaron que la cirugía de rescate solo fue posible en los pacientes sometidos a CTX/RT posterior a QT de inducción. León, et al.<sup>50</sup> registraron la respuesta clínica y las complicaciones quirúrgicas después de la cirugía de rescate por recaída tras QTRT (n = 154) o CTX/RT (n = 33). Los pacientes tratados con RT/CTX presentaron una media de edad y una puntuación ECOG mayores en relación con los pacientes tratados con QTRT. El 37.2% de los pacientes con QTRT y el 61.5% con CTX/RT fueron a cirugía de rescate. El análisis multivariado demostró que la variable con más peso asociada a rescate quirúrgico fue el tratamiento inicial. La frecuencia de las complicaciones posoperatorias fue más alta entre los que recibieron QTRT (62.5%) que en los tratados con CTX/RT (12.5%). La SG a 5 años después de la cirugía de rescate fue del 26.0% para los pacientes que recibieron QTRT y del 70.0% para los que recibieron CTX/RT. En resumen, los pacientes con recurrencia después de CTX/RT fueron mejores candidatos a cirugía de rescate que los que habían sido tratados con QT/RT, con una menor tasa de complicaciones posoperatorias y mejor SG.

**Pregunta 13: En la enfermedad localmente avanzada, ¿considera que el uso de cetuximab concomitante con radioterapia es costo-benéfico?**

En carcinomas locorreionalmente avanzados, el esquema CTX concomitante con RT es costo-efectivo. Brown, et al.<sup>5</sup> estimaron el costo-efectividad de CTX/RT en comparación con RT sola. Análisis económicos independientes se llevaron a cabo en Bélgica, Francia, Italia, Suiza y el Reino Unido, y el modelo económico se basó en datos de pacientes extraídos del estudio Bonner. Los costos específicos de atención de cada país provinieron de fuentes oficiales. Paneles de expertos clínicos estimaron los recursos y validaron las suposiciones empleadas para extrapolar los costes y los resultados de salud. En el análisis, el costo incremental por año de vida ajustado por calidad (AVAC) para los pacientes que

© Penhane/et/México 2017. Sin contar con el consentimiento previo por escrito del lector, no podrá reproducirse ni fotocopiarse ninguna parte de esta publicación.

recibieron CTX/RT en comparación con los tratados con RT sola en todos los países fue de 7538-10.836 euros. Este análisis de costo-efectividad indicó que la adición de CTX ofrece una buena alternativa de valor/precio respecto a la RT sola.

Otro estudio de farmacoeconomía apoya el uso de CTX concomitante con RT<sup>52</sup>. Para estimar el costo incremental en el mundo real por AVAC con el esquema CTX/RT en comparación con la RT sola como primera línea terapéutica, se construyó un modelo de Markov con las siguientes clasificaciones: vivos sin progresión, vivos con progresión y fallecidos. Las probabilidades de transición al mes se estimaron a partir de datos de ensayos clínicos y de datos retrospectivos del mundo real en dos centros holandeses de cáncer de cabeza y cuello (2007-2010, n = 141). Los costos incrementales por AVAC ganado oscilan entre 14.624 y 38.543 euros, y las curvas de aceptabilidad para los diferentes escenarios muestran probabilidades entre 0,76 y 0,87 para CTX/RT, siendo rentable en comparación con la RT sola. En resumen, los resultados actuales muestran que el tratamiento combinado de CTX/RT es una opción de tratamiento costo-efectiva para los pacientes con CE-CC localmente avanzado<sup>52</sup>.

## Nota

En las diferentes instituciones del sector de la salud en México, la disponibilidad heterogénea de diversas terapias complica el tratamiento de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, tanto en primera como en segunda línea. La mayor experiencia se ha obtenido de los pacientes con enfermedad localmente avanzada irreseccable no aptos para QTRT y en el intento de rescate de los pacientes con enfermedad persistente o metastásica no candidatos a otros tratamientos. Es por esto que la opinión interinstitucional difiere en relación a la disponibilidad y al momento idóneo de su utilización. El presente consenso se basó en las recomendaciones mundiales según la evidencia científica actualizada.

## CONCLUSIONES

El CTX es una alternativa en el tratamiento del cáncer originado en las mucosas del área de la cabeza y el cuello. En la enfermedad locorregionalmente avanzada, el CTX asociado a RT es superior a la RT sola, sin un incremento importante de la toxicidad y con menor morbilidad que la asociación QTRT. El tratamiento con CTX/RT ofrece similares SG y control locorregional que la asociación QTRT, con menor toxicidad, mayor apego a la terapia y, en caso de ser necesaria la cirugía de rescate, esta se logra con más frecuencia y con menor morbilidad que en los pacientes tratados con QTRT.

En los pacientes tratados con intento de preservación orgánica, principalmente con cáncer laríngeo en los que está indicado, por extensión de la neoplasia, la laringectomía total, la asociación de CTX y RT en aquellos que presentan respuesta completa a la QT de inducción ofrece resultados similares a la QTRT, con menor toxicidad, mayor apego a la terapia y más posibilidad de rescate quirúrgico en caso necesario. La biorradioterapia es una opción como tratamiento inicial en los pacientes en quienes es posible prever una recurrencia tumoral (conservación de órgano; cavidad oral e hipofaringe, principalmente), con el objeto de facilitar el rescate quirúrgico, de ser necesario, y por la menor morbilidad.

En la enfermedad recurrente o metastásica, la adición de CTX a la terapia basada en platino es la que mayor número de respuestas ofrece, sin afectar la tolerabilidad del tratamiento ni la calidad de vida de los pacientes, por lo que se considera el tratamiento de elección.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Merck Serono financió la junta del 2 de mayo de 2016.

## BIBLIOGRAFÍA

- Vincenzi B, Schiavon G, Silletta M, et al. The biological properties of cetuximab. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;68:93-106.
- 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;6:2166-74.
- Gerber DE, Choy H. Cetuximab in combination therapy: from bench to clinic. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29:171-80.
- 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.
- 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.
- Dattatreya S, Goswami C. Cetuximab plus radiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck region – an open labelled single arm phase II study. *Indian Cancer.* 2011;48:154-7.
- Okano S, Yoshino T, Fujii M, et al. Phase II study of cetuximab plus concomitant boost radiotherapy in Japanese patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:476-82.
- Kies MS, Holsinger FC, Lee JJ, et al. Induction chemotherapy and cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: results from a phase II prospective trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:8-14.
- Adkins D, Ley J, Trinkaus K, et al. A phase 2 trial of induction nab-paclitaxel and cetuximab given with cisplatin and 5-fluorouracil followed by concurrent cisplatin and radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer.* 2013;119:766-73.
- Charalambakis N, Kouloulis V, Vaja H, et al. Feasibility of induction docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil, cetuximab (TPF-C) followed by concurrent cetuximab radiotherapy for locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2013;3:5.
- Wanebo HJ, Lee J, Burtness BA, et al. Induction cetuximab, paclitaxel and carboplatin followed by chemoradiation with cetuximab, paclitaxel, and carboplatin for stage III/IV head and neck squamous cancer: a phase II ECOG-ACRIN trial (E2303). *Ann Oncol.* 2014;25:2036-41.
- Argiris A, Heron DE, Smith RP, et al. Induction docetaxel, cisplatin and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:5294-300.
- Lefebvre JL, Pointreau Y, Rolland F, et al. Induction chemotherapy followed by either chemoradiotherapy or bioradiation for larynx preservation: the TREMPIN randomized phase II study. *J Clin Oncol.* 2013;31:853-9.
- Keil F, Selzer E, Berghold A, et al. Induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil followed by radiotherapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer.* 2013;49:352-9.
- Rampino M, Bacigalupo A, Russi E, et al. Efficacy and feasibility of induction chemotherapy and radiotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *Anticancer Res.* 2012;32:195-9.
- Mesía R, Rueda A, Vera R, et al. Adjuvant therapy with cetuximab for locally advanced squamous cell carcinoma of the oropharynx: results from a randomized, phase II prospective trial. *Ann Oncol.* 2013;24:448-53.

17. Granados García M, Chilaca Rosas MF, Lavin Lozano AJ, et al. Cetuximab concomitant with gemcitabine and radiotherapy in advanced squamous cell carcinomas of upper aerodigestive tract: a pilot study. *Clin Transl Oncol.* 2011;13:109-14.
18. Egloff AM, Lee JW, Langer CJ, et al. Phase II study of cetuximab in combination with cisplatin and radiation in unresectable, locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E3303. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5041-51.
19. Harari PM, Harris J, Kies MS, et al. Postoperative chemoradiotherapy and cetuximab for high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck: Radiation Therapy Oncology Group RTOG-0234. *J Clin Oncol.* 2014;32:2486-95.
20. Merlano M, Russi E, Benasso M, et al. Cisplatin-based chemoradiation plus cetuximab in locally advanced head and neck cancer: a phase II clinical study. *Ann Oncol.* 2011;22:712-7.
21. Suntharalingam M, Kwok Y, Goloubeva O, et al. Phase II study evaluating the addition of cetuximab to the concurrent delivery of weekly carboplatin, paclitaxel, and daily radiotherapy for patients with locally advanced squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:1845-50.
22. Kao J, Genden EM, Gupta V, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity-modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer.* 2011;117:318-26.
23. Levy AR, Johnston KM, Sambrook J, et al. Indirect comparison of the efficacy of cetuximab and cisplatin in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Curr Med Res Opin.* 2011;27:2253-9.
24. 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.
25. Vermorken JB, Herbst RS, Leon X, et al. Overview of the efficacy of cetuximab in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in patients who previously failed platinum-based therapies. *Cancer.* 2008;112:2710-9.
26. Yoshino T, Hasegawa Y, Takahashi S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab for the first-line treatment of Japanese patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of a phase II trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43:524-31.
27. Guo Y, Shi M, Yang A, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab first-line for Asian patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: results of an open-label, single-arm, multicenter trial. *Head Neck.* 2015;37:1081-7.
28. de Mello RA, Geros S, Alves MP, et al. Cetuximab plus platinum-based chemotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: a retrospective study in a single comprehensive European cancer institution. *PLoS One.* 2014;9:e86697.
29. Burtneß B, Goldwasser MA, Flood W, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group. 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.
30. Baselga J, Trigo JM, Bourhis 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.
31. 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.
32. Hitt R, Irigoyen A, Cortés-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.
33. Jiménez B, Trigo JM, Pajares BI, et al. Efficacy and safety of weekly paclitaxel combined with cetuximab in the treatment of pretreated recurrent/metastatic head and neck cancer patients. *Oral Oncol.* 2013;49:182-5.
34. Peron J, Ceruse P, Lavergne E, et al. Paclitaxel and cetuximab combination efficiency after the failure of a platinum-based chemotherapy in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Drugs.* 2012;23:996-1001.
35. Knoedler M, Gauler TC, Gruenewald V, et al. Phase II study of cetuximab in combination with docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck after platinum-containing therapy: a multicenter study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Oncology.* 2013;84:284-9.
36. 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;26:1941-7.
37. Jensen AD, Bergmann ZP, Garcia-Huttenlocher H, et al. Cetuximab and radiation for primary and recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) in the elderly and multi-morbid patient: a single-centre experience. *Head Neck Oncol.* 2010;2:34.
38. Balcermpas P, Keller C, Hambek M, et al. Reirradiation with cetuximab in locoregional recurrent and inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck: feasibility and first efficacy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83:e377-83.
39. Heron DE, Rwigema JC, Gibson MK, et al. Concurrent cetuximab with stereotactic body radiotherapy for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a single institution matched case-control study. *Am J Clin Oncol.* 2011;34:165-72.
40. 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;109:281-5.
41. Vargo JA, Ferris RL, Ohr J, et al. A prospective phase 2 trial of reirradiation with stereotactic body radiation therapy plus cetuximab in patients with previously irradiated recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91:480-8.
42. Vargo JA, Kubicek GJ, Ferris RL, et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy +/- cetuximab following salvage surgery in previously irradiated head and neck cancer. *Laryngoscope.* 2014;124:1579-84.
43. Russi EG, Moretto F, Rampino M, et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015;96:167-82.
44. Bernier J, Russi EG, Homey B, et al. Management of radiation dermatitis in patients receiving cetuximab and radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: proposals for a revised grading system and consensus management guidelines. *Ann Oncol.* 2011;22:2191-200.
45. Taberna M, Rullán AJ, Hierro C, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015;51:795-9.
46. Curran D, Giralt 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.
47. Mesia R, Rivera F, Kaweckí 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.
48. Ceruse P, Cosmidis A, Belot A, et al. A pyriform sinus cancer organ preservation strategy comprising induction chemotherapy with docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil, followed by potentiated radiotherapy: a multicenter, retrospective study. *Anticancer Drugs.* 2014;25:970-5.
49. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:1945-52.
50. León X, Agüero A, López M, et al. Salvage surgery after local recurrence in patients with head and neck carcinoma treated with chemoradiotherapy or bioradiotherapy. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42:145-9.
51. Brown B, Diamantopoulos A, Bernier J, et al. An economic evaluation of cetuximab combined with radiotherapy for patients with locally advanced head and neck cancer in Belgium, France, Italy, Switzerland, and the United Kingdom. *Value Health.* 2008;11:791-9.
52. van der Linden N, van Gils CW, Pescott CP, et al. Real-world cost-effectiveness of cetuximab in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272:2007-16.

Este artículo es una publicación de la editorial, no podrá reproducirse ni modificarse en forma alguna sin el consentimiento previo por escrito de la editorial.