



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Máster

### **EFFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA MÁS CETUXIMAB (BIO-RADIOTERAPIA) EN TUMORES DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS**

Autor

**ELISA QUÍLEZ BIELSA**

Directores

**JULIO JOSÉ LAMBEA SORROSAL**

**MARÍA NIEVES GALÁN CERRATO**

**MÁSTER DE INICIACIÓN A LA INVESTIGACIÓN EN MEDICINA**

**Facultad de Medicina Zaragoza**

**Curso 2015-2016**

## INDICE

1	<u>INTRODUCCIÓN</u> .....	1
1.2	<u>ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA</u> .....	5
1.3	<u>TRATAMIENTO CON CETUXIMAB</u> .....	7
2	<u>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</u> .....	11
2.1	<u>HIPÓTESIS</u> .....	11
2.2	<u>OBJETIVOS</u> .....	11
3	<u>PACIENTES Y MÉTODOS</u> .....	12
3.1	<u>DISEÑO DEL ESTUDIO</u> .....	12
3.2	<u>ENTORNO</u> .....	13
3.3	<u>PACIENTES</u> .....	13
3.3.1	<u>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</u> .....	13
3.3.2	<u>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</u> .....	13
3.4	<u>METODOLOGÍA</u> .....	14
3.5	<u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u> .....	19
4	<u>RESULTADOS</u> .....	20
4.1	<u>ANÁLISIS DESCRIPTIVO</u> .....	20
4.1.1	<u>DATOS EPIDEMIOLÓGICOS</u> .....	20
4.1.2	<u>DATOS CLÍNICOS</u> .....	21
4.1.3	<u>DATOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO</u> .....	23
4.1.4	<u>DATOS RELACIONADOS CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO</u> .....	27
4.1.5	<u>DATOS RELACIONADOS CON EL PROCESO ONCOLÓGICO</u> .....	28
4.2	<u>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA</u> .....	30
5	<u>DISCUSIÓN</u> .....	36
6	<u>CONCLUSIONES</u> .....	42
7	<u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> .....	43

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad según el informe anual editado por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) podemos observar un aumento global en la incidencia de cáncer en España en ambos géneros. (Tabla 1).

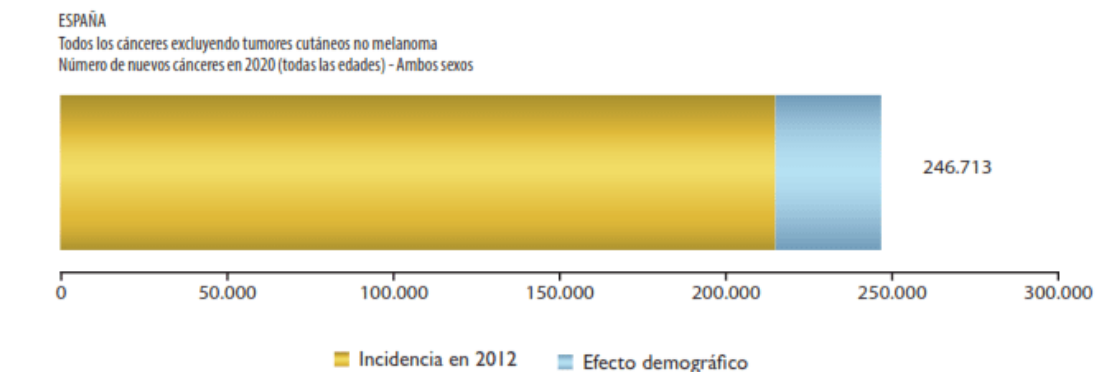
Teniendo en cuenta las previsiones demográficas proporcionadas por las Naciones Unidas, se calcula que en 2020 se diagnosticarán 246.713 casos nuevos de cáncer en España, 97.715 en mujeres y 148.998 en varones. Este incremento de casos nuevos se produce fundamentalmente en la población mayor de 65 años. (Tabla 1 y Figura 1)

**Tabla 1: Estimación de la incidencia de cáncer (excluyendo tumores cutáneos no melanoma) en España en 2012 y predicción para 2020, distribución por grupos de edad y sexo.**

Año	Número estimado de nuevos casos	Hombre	Mujer	Ambos sexos
2012	Todas las edades	128.550	86.984	215.534
	< 65 años	46.202	39.225	85.427
	> = 65 años	82.348	47.759	130.107
2020	Todas las edades	148.998	97.715	246.713
	< 65 años	54.031	43.251	97.282
	> = 65 años	94.967	54.464	149.431

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.1.2016

Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial, Naciones Unidas.

**Figura 1: Estimación de la incidencia de cáncer para 2020.**

GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.1.2016

Las predicciones poblacionales fueron realizadas por el proyecto GLOBOCAN a partir de la revisión 2012, perspectivas población mundial, Naciones Unidas.

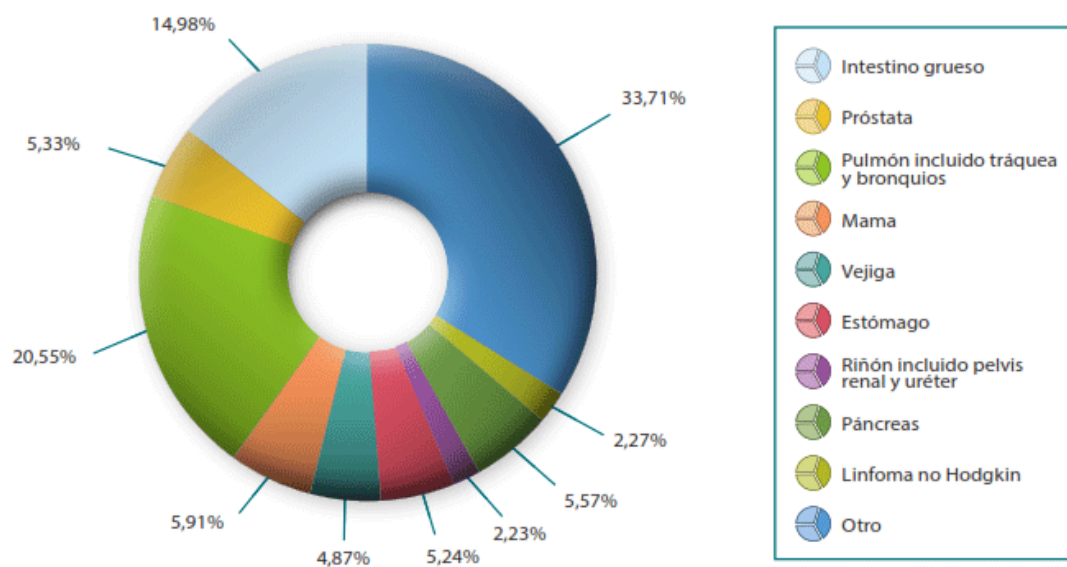
Respecto a la mortalidad por cáncer en España en el año 2012 fue de 102.762 fallecimientos (63.579 casos en varones y 39.183 en mujeres).

Teniendo en cuenta las estimaciones poblacionales de las Naciones Unidas, se calcula que en 2020 117.859 personas fallecerán por cáncer en España (73.424 varones y 44.435 mujeres).

De acuerdo con los datos de la Red Española de Registros de Cáncer, **el cáncer es ya la segunda causa de muerte después de las enfermedades del aparato cardio-circulatorio en la población general española y la primera causa de muerte en varones en España.**

En 2012, 3 de cada 10 muertes en varones y 2 de cada 10 en mujeres en España fueron a causa del cáncer.

Los tumores responsables del mayor número de fallecimientos en 2012 en España en la población general fueron el cáncer de pulmón (21.118 muertes) y el cáncer de colon (14.700 muertes), seguidos del cáncer de mama (6.075 muertes), cáncer de páncreas (5.720 casos) y de próstata (5.481 muertes) (Figura 2)(1).

**Figura 2: Estimación de la mortalidad por tipo de tumor en España para el año 2012.**

Las estimaciones fueron proporcionadas por IARC a través del proyecto EUCAN.

## CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los tumores de cabeza y cuello constituyen un amplio grupo de tumores localizados en diferentes regiones anatómicas del área cérvico-facial. Dichas regiones comprenden 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 salivares. Dentro de esta clasificación se excluyen los tumores de la piel, cerebrales y tiroideos.

En conjunto son la quinta neoplasia más frecuente en la población mundial.

Representan aproximadamente el 5% de los cánceres de los varones y el 2% de las mujeres (2).

La incidencia europea del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) se estimó en 139.500 casos en 2012, con 68.000 muertes provocadas ese mismo año (3).

Su frecuencia depende de la localización anatómica a la que nos refiramos. En Europa, el tumor más frecuente es el de laringe (40% del total) seguido del de orofaringe, cavidad oral y nasofaringe.

Es un tumor predominantemente masculino; su distribución por sexos en España es de 10 a 1 para el varón, aunque en los últimos años debido al aumento del hábito tabáquico en la mujer este cociente se está viendo modificado.

La edad media de aparición es por encima de los 50 años, aunque los tumores de nasofaringe y glándulas salivares pueden aparecer antes.(2)

### **Causas y factores de riesgo**

En términos generales los hábitos poco saludables y algunas enfermedades son los causantes de los tumores de cabeza y cuello. Podemos considerar que este tipo de tumores tienen una etiología fundamentalmente ambiental (externa).

Sus principales factores de riesgo son:

1. Tabaco: aumenta el riesgo de tumores de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe. La duración y magnitud del consumo está directamente relacionado con el riesgo
2. Alcohol: multiplica el riesgo de cáncer de laringe por 5 respecto a la población general. El riesgo aumenta si se asocia al consumo de tabaco.

Aunque estos dos factores son los más frecuentemente implicados en el origen de estos tumores, existen otros:

3. Dieta: el déficit de vitaminas, fundamentalmente A y C, puede contribuir al inicio de estos tumores; también la ingesta de grasas saturadas.
4. Higiene bucal: la escasa higiene bucal y las zonas de roce de las prótesis dentales mal ajustadas.
5. Infecciones: la infección por el virus de Epstein-Barr (carcinoma de cavum); la infección laríngea por el virus del papiloma humano (carcinoma de células escamosas); la infección por Papilomavirus 16 y 18 y otros tipos (relacionada con tumores de cavidad oral y orofaringe, especialmente en mujeres no fumadoras y no bebedoras).
6. Irradiación: los trabajadores al aire libre que están expuestos a radiaciones ultravioletas, presentan una mayor incidencia de cáncer de labio inferior.

En la mayoría de los países del mundo la asociación entre el hábito de tabaco y el consumo de alcohol siguen siendo las causas más importantes como factores etiológicos. Son los principales factores de riesgo asociados con el carcinoma e células escamosas de cabeza y

cuello debido a sus efectos citotóxicos y mutagénicos en los epitelios expuestos del tracto digestivo superior (5).

Por otro lado en este tipo de tumores no se ha establecido claramente la influencia de los factores genéticos.

## **1.2. ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA**

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadios III o IV sin metástasis a distancia, Mo) se asocia con un alto riesgo de recidiva local y metástasis a distancia (5). En estos casos el pronóstico es mucho peor que en los estadios precoces (estadios I y II), de manera que sólo el 30-40% de los pacientes suele sobrevivir más allá de 5 años; y la principal causa de muerte es la recidiva loco-regional (6).

Actualmente esta compleja entidad requiere la colaboración de un equipo multidisciplinario que incluya la presencia de un oncólogo médico y un oncólogo radioterápico, así como de un cirujano maxilofacial, otorrinolaringólogo y un neurorradiólogo (7).

El tratamiento estándar se basa en tratamientos loco-regionales como la cirugía o radioterapia (RT) radical. Escoger uno u otro depende de la localización de la enfermedad, déficit nutricional previsto y/o decisión del propio paciente. Sin embargo, debemos tener en cuenta que el tratamiento quirúrgico puede causar morbilidad considerable, incluyendo la pérdida de funciones importantes como la deglución y fonación. Por esta razón, desde hace varios años, el enfoque terapéutico en pacientes con cáncer de cabeza y cuello se ha modificado en busca de la modalidad combinada más adecuada para la preservación de función de órgano (deglución y fonación) y optimización de las posibilidades de control de la enfermedad a largo plazo (8). Estas estrategias de modalidad combinada incluyen la quimiorradioterapia (QT-RT) concomitante en tumores resecables (9); la quimioterapia (QT) de inducción (la adición de la quimioterapia antes de la cirugía y/o RT) y la terapia secuencial (quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia concurrente) (10) (11) (12) (13) (14) (15) (16).

La QT como parte del tratamiento de los estadios localmente avanzados se ha incorporado en los últimos 15 años. Un meta-análisis (17) demostró que la única forma de conseguir

incrementar la supervivencia frente a un tratamiento loco-regional único es mediante la utilización de tratamientos concomitantes. En estos momentos el tratamiento estándar en tumores localmente avanzados en los que no se indica cirugía consiste en la quimiorradioterapia concomitante basada en derivados del platino. El esquema de QT más utilizado es el cisplatino (CDDP) a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 22 y 43 de la RT (18) (19) (20).

### **El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello**

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pertenece a la familia ErbB de receptores tirosina quinasas (RTK). Estas proteínas trans-membrana se activan después de la unión con factores de crecimiento peptídicos de la EGF-familia de proteínas.

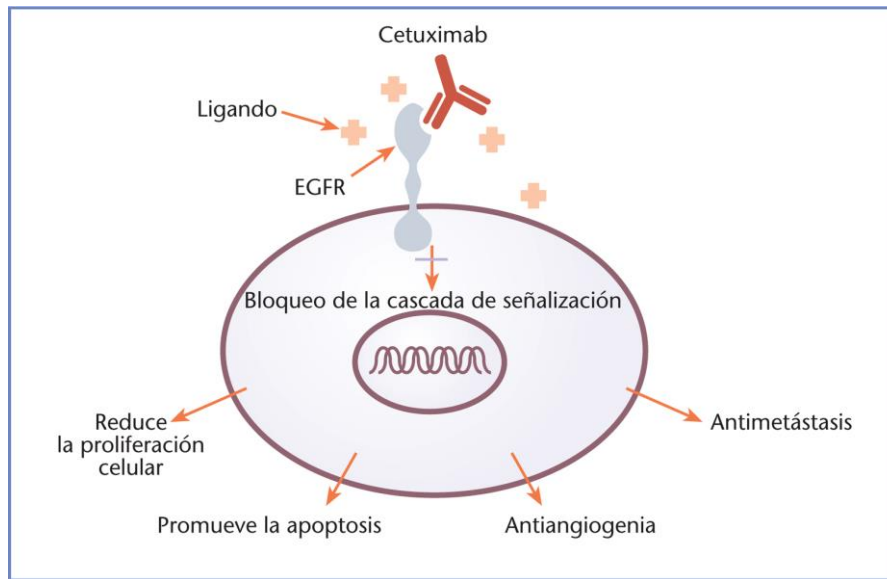
La evidencia sugiere que el EGFR está implicado en la patogénesis y progresión de diferentes tipos de carcinoma. Los péptidos de EGFR y similares al EGF son a menudo sobreexpresados en carcinomas humanos, y, en vivo y en estudios in vitro han demostrado que estas proteínas son capaces de inducir la transformación celular (21).

Más del 90% de los tumores de cabeza y cuello presentan sobreexpresión del gen del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cuya presencia está asociada con un peor pronóstico, menor supervivencia y menor respuesta a la radioterapia.

El CECC es un tumor particularmente dependiente de la vía EGFR, lo que hace prever que los tratamientos diseñados frente a esta diana pueden tener una alta eficacia terapéutica (18).

Cetuximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR). Bloquea la unión de los ligandos endógenos al EGFR, lo que provoca la inhibición de la función del receptor. También estimula la internalización del EGFR, retirando al receptor de la superficie celular e impidiendo así su interacción con el ligando (Imagen 1)(22)



**Imagen 1: Cetuximab: mecanismo de acción**

Cetuximab está indicado en el tratamiento de pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia; así como en la enfermedad recurrente y/o metastásica en combinación con quimioterapia basada en platino (7).

### 1.3. TRATAMIENTO CON CETUXIMAB

Actualmente en aquellos pacientes con enfermedad localmente avanzada que no sean candidatos a recibir el tratamiento estándar basado en quimiorradioterapia concomitante o no hayan tolerado la quimioterapia con derivados del platino, puede utilizarse el esquema con Cetuximab y radioterapia (Bio-Radioterapia).

Esta indicación vino dada tras la publicación del estudio fase III randomizado de Bonner y col., en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) en el año 2006 (23).

En este estudio, 424 pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado se randomizaron para comparar la combinación de cetuximab y RT frente a RT sola (tratamiento estándar aceptado por la FDA cuando se inició el estudio en 1999). Un total de 208 pacientes recibieron la combinación con cetuximab y RT; y 212 pacientes recibieron RT sola. La elección del esquema de tratamiento dependía de cada centro participante. Ambas

ramas de tratamiento estuvieron bien balanceadas en relación a los principales factores pronósticos. La mediana de seguimiento fue de 38 meses, con un seguimiento mínimo de 24 meses. La combinación de cetuximab y RT proporcionó una mejoría significativa de la supervivencia (56% frente al 45% a 3 años) y del control locorregional de la enfermedad (50% frente al 41% a 2 años) (Figuras 3 y 4). La mediana del control loco-regional fue de 24,5 meses para el tratamiento combinado y 15 meses para la RT sola ( $p=0,005$ ) [HR: 0,68 (0,52-0,891)]. La mediana de supervivencia fue de 49 meses para el tratamiento combinado y 29 meses para la RT sola ( $p=0,02$ ) [HR: 0,74 (0,56-0,97)].

Tras el estudio de Bonner puede afirmarse que la combinación de cetuximab y RT es superior al tratamiento con RT sola con un nivel de evidencia Ib (grado de recomendación A).

Figura 3: Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global en ambos grupos de tratamiento

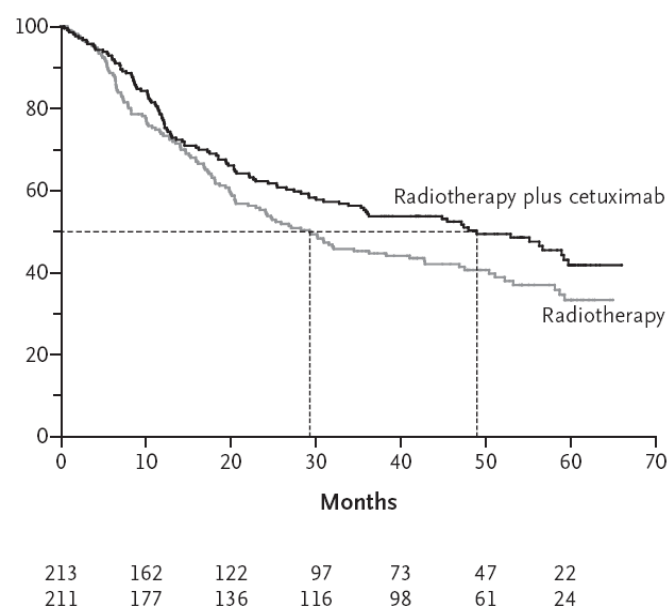
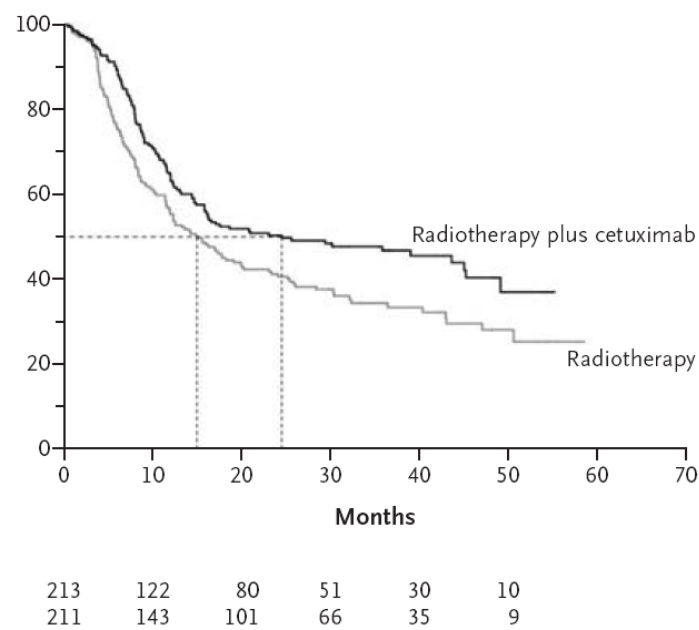


Figura 4: Estimación de Kaplan-Meier del control locorregional en ambos grupos de tratamiento



**Perfil de toxicidad de Cetuximab**

Varios estudios han demostrado que Cetuximab no incrementa de forma significativa los efectos adversos se utiliza en combinación con radioterapia o esquemas de quimioterapia combinada.

El efecto adverso más característico y asociado con mayor frecuencia durante el tratamiento con cetuximab es la erupción cutánea acneiforme, que típicamente se presenta en cara, parte superior de tronco y espalda. Se ha descrito en más del 80% de los casos. (24).

El inicio de la erupción suele producirse en las 3 primeras semanas de tratamiento y suele desaparecer tras 4 semanas de su finalización (25).

Otras toxicidades relacionadas con Cetuximab incluyen: reacciones de hipersensibilidad (incluso graves en más del 1% de los casos incluyendo reacciones anafilácticas e incluso la muerte en algunos casos), diarrea y alteraciones electrolíticas como hipomagnesemia grave (24).

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. HIPÓTESIS

- Justificación: tras la aprobación de Cetuximab en tumores de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado son muchos los pacientes que han sido tratados con este esquema de tratamiento combinado conocido como Bio-Radioterapia. A día de hoy todavía no se ha determinado que dicha estrategia sea superior al tratamiento estándar con derivados del platino. En la actualidad el uso de la Bio-Radioterapia está indicado cuando existe contraindicación para la utilización de cisplatino.  
Es nuestro interés hacer un estudio exploratorio de los resultados en términos de efectividad de esta estrategia terapéutica en nuestro centro.
- La **hipótesis** que se plantea trata de valorar la efectividad del tratamiento con Cetuximab y radioterapia en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado en nuestro centro y comparar con los resultados publicados.

### 2.2. OBJETIVOS

- **OBJETIVO PRINCIPAL:**
  - ✓ Determinar control locorregional definido como la ausencia de progresión o enfermedad locorregional.
- **OBJETIVOS SECUNDARIOS:**
  - ✓ Determinar supervivencia global (SG), supervivencia libre de progresión (SLP), tasa de respuestas (TR) y perfil de toxicidad.
  - ✓ Valorar el impacto de la toxicidad en la supervivencia.

### 3. PACIENTES Y MÉTODOS

#### 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

- Tipo de estudio: unicéntrico, observacional y retrospectivo de una serie de 73 casos sucesivos de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, tratados con radioterapia y Cetuximab semanal concomitante (bio-radioterapia).
- Período: 8 años comprendido desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2015.
- Tamaño de la muestra (N): se calculó por conveniencia.

La selección de pacientes se realizó a partir de la base de datos de pacientes tratados por el Servicio de Oncología Radioterápica, de los cuáles se escogieron aquellos que habían recibido tratamiento combinado con Cetuximab.

Tras cumplimentar la solicitud de autorización para la realización de proyectos de Investigación dentro del Sector Zaragoza III y recibir la correspondiente autorización de la dirección del centro, se solicitó al servicio de Archivos las historias clínicas de los pacientes seleccionados previamente.

Los datos clínicos se obtuvieron de manera retrospectiva a través de la revisión manual de historias clínicas y los datos recogidos en la historia clínica electrónica. Para los datos relacionados con el tratamiento se utilizó el programa informático Dominion Gestión de Pacientes Ambulantes, en el apartado de Cistostáticos del Servicio de Oncología; utilizado para la prescripción médica, preparación farmacéutica, administración, gestión y registro de dichos tratamientos oncológicos.

### **3.2. ENTORNO**

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de la ciudad de Zaragoza. Se trata de un centro de Atención Especializada y Hospital de Referencia del Sector Sanitario Zaragoza III, que cuenta con 802 camas. Este centro recibe población urbana de Zaragoza ciudad y ciertos barrios, y población rural de las comarcas de las Cinco Villas, Zaragoza, Ribera Alta del Ebro, Campo de Cariñena, Valle del Alagón, Campo de Borja, Tarazona y el Moncayo, Calatayud, Campo de Daroca, Valdejalón y Aranda.

### **3.3. PACIENTES**

#### **3.3.1 CRITERIOS INCLUSIÓN**

- Pacientes  $\geq 18$  años de edad.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)  $\leq 2$ .
- Diagnosticados de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadio III/IV Mo) demostrado histológicamente y tratados con cetuximab semanal y radioterapia combinada en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza.
- Función renal, hepática y hematopoyética conservada.
- Firma de consentimiento informado por escrito para recibir tratamiento oncológico.

#### **3.3.2 CRITERIOS EXCLUSIÓN**

- Pacientes  $<18$  años.
- Pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello con enfermedad recurrente y/o metastásica.
- Pacientes tratados con cetuximab en un contexto diferente.
- Paciente con dos o más tumores sincrónicos.
- Denegación de consentimiento informado por escrito para recibir tratamiento oncológico.

### 3.4. METODOLOGÍA

#### • DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las variables epidemiológicas estudiadas incluyeron:

- Edad: en el momento del diagnóstico (variable cuantitativa discreta).

Para el análisis posterior de los datos, se establecieron dos grupos de edad (variable cualitativa):

- Menores de 65 años
  - Mayores o igual a 65 años
- Sexo: femenino o masculino (variable cualitativa dicotómica).
  - Historia de tabaquismo: tanto fumador activo como exfumador (variable cualitativa dicotómica).

#### • DATOS CLÍNICOS

Las variables clínicas estudiadas que se incluyeron fueron:

- Estado Funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (Tabla 2)

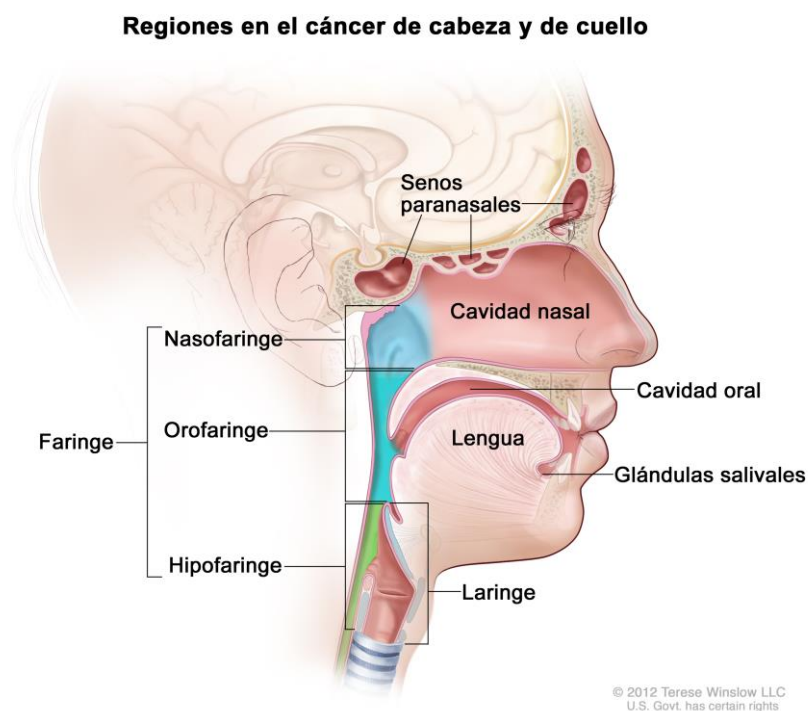
**Tabla 2: Escala de estado general (performance status) del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)**

Estado Funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	
ECOG 0	Paciente totalmente asintomático. Trabajo y actividades normales
ECOG 1	Paciente con síntomas. Trabajo y actividades normales
ECOG 2	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para realizar esfuerzos pesados.
ECOG 3	Paciente con síntomas. Necesita ayuda para el cuidado personal. Encamado
ECOG 4	Encamado el 100% del día. Incapaz de realizar actividades de autocuidado
ECOG 5	Paciente moribundo o que morirá en horas



- Año del diagnóstico.
- Localización del tumor: (Figura 5) definido como la región anatómica dónde se origina el tumor primitivo. Las localizaciones posibles son: senos paranasales, faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe y/o cavidad oral.

**Figura 5: Regiones anatómicas en el cáncer de cabeza y cuello**



- Tipo histológico de tumor: resultado definitivo registrado en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Estadio TNM: para su clasificación por estadios se ha utilizado el sistema de la Unión Internacional contra el Cáncer (UICC) basado en el TNM.
  - ✓ T: se refiere al tamaño tumoral y la invasión local en superficie o profundidad y en relación con las estructuras adyacentes afectadas.
  - ✓ N: afectación de los ganglios linfáticos regionales.
  - ✓ M: presencia de metástasis a distancia.

Al tratarse de pacientes con enfermedad localmente avanzada, se ha determinado el estadio final según el TNM de la tumoración diferenciado en:

- ✓ Estadio III
- ✓ Estadio IV

- **DATOS RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO**

Las variables relacionadas con el tratamiento que se han estudiado son:

- Fecha de inicio del tratamiento.
- QT inducción (en su caso nº de ciclos y esquema de tratamiento): la quimioterapia de inducción es la adición de QT antes del inicio del tratamiento combinado con radioterapia y Cetuximab.

En este caso se han recogido pacientes que la han recibido, así como el nº de ciclos completados y el esquema de quimioterapia utilizado en cada caso.

- Nº dosis de Cetuximab recibidas: referido al número de dosis de Cetuximab recibidas por cada paciente (variable cuantitativa discreta).

Cetuximab se administra en perfusión endovenosa una vez a la semana mientras dure el tratamiento con radioterapia en este caso. La primera dosis es de 400 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> de superficie corporal mientras que las dosis semanales posteriores son de 250 mg de cetuximab por m<sup>2</sup> cada una. Este tratamiento debe ser interrumpido ante aparición de toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad.

- Perfil de toxicidad: definida según los criterios del National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) (26). Se establecen 5 grados para cada efecto adverso:
  - ✓ Grado 1: Efecto adverso leve
  - ✓ Grado 2: Efecto adverso moderado

- ✓ Grado 3: Efecto adverso severo
- ✓ Grado 4: Efecto adverso que implica riesgo para la vida
- ✓ Grado 5: Muerte relacionada con el efecto adverso

Se han recogido los posibles efectos adversos desde el inicio de tratamiento, bien relacionados con QT de inducción en su caso, tratamiento con Cetuximab y/o radioterapia local.

- Toxicidades severas (Grado 3-4) que han requerido ingreso hospitalario durante el tratamiento

- **DATOS RELACIONADOS CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO**

Las variables en relación con el seguimiento que se estudiaron son:

- Evaluación de respuesta radiológica: realizada al finalizar tratamiento combinado según los resultados radiológicos observados en TC.

Para ello se han utilizado los criterios de respuesta al tratamiento de tumoraciones sólidas (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, RECIST Versión 1.1) (27). Siguiendo estos criterios, ante lesiones diana, el tipo de respuesta puede ser:

- ✓ **Respuesta completa (RC)** que corresponde a la desaparición de la enfermedad medible y evaluable, sin que aparezcan nuevas lesiones, ausencia de síntomas y normalización de marcadores durante al menos 4 semanas.
- ✓ **Respuesta parcial (RP)** cuando la suma de los diámetros de las lesiones diana se reduce al menos 30%.
- ✓ **Progresión de la enfermedad (PR)** cuando aumenta 20%, se produce un incremento absoluto de al menos 5 mm (en la suma de los diámetros de las lesiones diana) o aparecen nuevas metástasis o progresan las lesiones no diana.

- ✓ **Enfermedad estable (EE)** significa que no hay suficiente reducción o suficiente incremento para considerar o una respuesta completa o una progresión de la enfermedad.
- Existencia de recaída y/o progresión durante el tratamiento o seguimiento clínico: (variable cualitativa dicotómica).
- Lugar de la recaída: en aquellos casos en los que se confirma, región anatómica en la que se objetiva dicha recidiva de la enfermedad. Puede tratarse de una recaída:
  - ✓ Local
  - ✓ A distancia
  - ✓ Local y a distancia al mismo tiempo
- **DATOS RELACIONADOS CON EL PROCESO ONCOLÓGICO:**
  - Control locorregional: definido como la ausencia de progresión o enfermedad locorregional.
  - Supervivencia global (SG): definida como el período de tiempo que transcurre desde la fecha del consentimiento informado hasta la fecha de muerte o último contacto.
  - Supervivencia libre de progresión (SLP): definida como el período de tiempo que transcurre desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa.
  - Tasa de supervivencia global (SG) a los 3 años: porcentaje de pacientes vivos después de 3 años del diagnóstico. Dicha tasa ha sido calculada con los pacientes diagnosticados entre 2008 y 2012, que corresponden a un total de 56 pacientes. Los pacientes diagnosticados a partir del año 2013 han sido excluidos para el cálculo de dicha tasa por no haber podido completar el período de seguimiento de al menos 3 años hasta el momento de la realización del estudio.

- Tasa de respuesta objetiva (TR): proporción de pacientes con reducción del tamaño tumoral en una cantidad predefinida y durante un periodo de tiempo mínimo. Se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial (28).

### 3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de todas las variables recogidas tanto epidemiológicas, clínicas, relacionadas con el tratamiento, en relación con el seguimiento clínico de la enfermedad y aquellas relacionadas con el proceso oncológico.

Las variables cualitativas nominales se expresaron mediante frecuencias y valores absolutos con gráficos y tablas explicativas. Las variables cualitativas ordinales se representaron en tablas y gráficos con porcentajes de los valores absolutos

Para el contraste de hipótesis se aplicaron los test estadísticos de la *t de Student* para las variables cuantitativas y la  $\chi^2$  para las variables cualitativas.

Se consideró resultado significativo aquellas OR que no contenían el 1 en su intervalo de confianza y aquellas con una  $p < 0,05$ .

Para el análisis de las curvas de supervivencia (Control locorregional y SG) se ha utilizado el método de Kaplan y Meier.

Todos los análisis estadísticos fueron obtenidos a través del programa IBM SPSS Statistics versión 22.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA y las tablas y gráficos se realizaron con el programa de Microsoft Office Excel versión 97-2003 y Microsoft Power Point versión 97-2003.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En este estudio se han incluido 73 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadios III/IV Mo), que habían sido tratados con radioterapia y Cetuximab semanal concomitante (bio-radioterapia), durante un período de 8 años (1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2015).

#### 4.1.1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS

##### EDAD, SEXO E HISTORIA DE TABAQUISMO

La edad mediana de los pacientes incluidos en el estudio fue de 67 años, con una edad mínima de 40 años y edad máxima de 85 años.

Los pacientes con edad menor a 65 años fueron 34 (47%) y aquellos con edad igual o superior a los 65 años fueron 39 (53%).

En cuanto al sexo 68 pacientes eran varones (93%) y 5 eran mujeres (7%). (Tabla 3)

**Tabla 3: Características epidemiológicas**

Características	N=73 (%)
<b>EDAD, mediana (rango)</b>	67 (40-85)
<b>Grupo EDAD (años)</b>	
<65	34 (47)
≥65	39 (53)
<b>SEXO</b>	
Varón	68 (93)
Mujer	5 (7)

El 100% de los participantes tenían historia de tabaquismo (fumadores activos o exfumadores) en el momento del diagnóstico.

#### 4.1.2. DATOS CLÍNICOS

##### ECOG

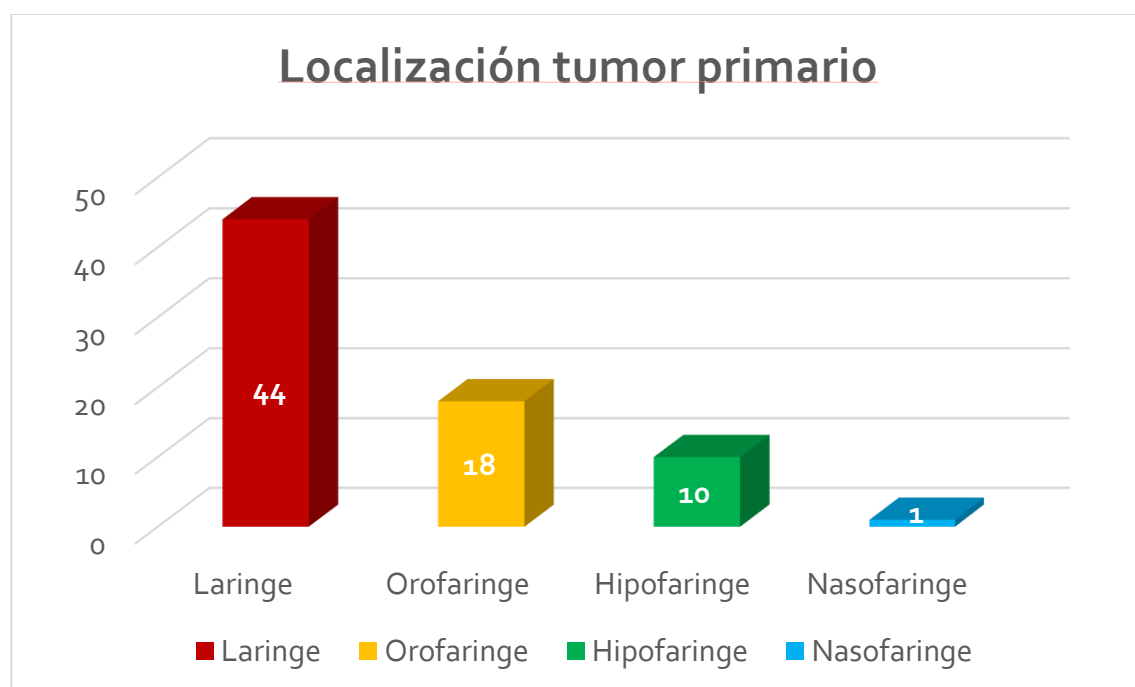
Respecto al estado funcional, de los 73 pacientes participantes, 51 casos (70%) tenían un ECOG 0 y los 22 restantes (30%) tenían un ECOG 1 al inicio de tratamiento.

##### LOCALIZACIÓN, HISTOLOGÍA Y ESTADIO DEL TUMOR PRIMARIO

El 100% de los pacientes presentaron un cáncer de cabeza y cuello de estirpe epidermoide (carcinoma escamoso).

Entre las localizaciones del tumor primario se encontraban: laringe, orofaringe, nasofaringe e hipofaringe. Los datos obtenidos respecto a la localización fueron: tumor primario de laringe en 44 pacientes en total (60%), orofaringe en 18 pacientes (25%), hipofaringe en 10 pacientes (14%) y nasofaringe en 1 paciente registrado (1%) (Figura 6).

Figura 6: Localización del tumor primario



El estadiaje tumoral: 24 pacientes (33%) tenían un estadio III al diagnóstico y 49 pacientes (67%) un estadio IV.

En la tabla siguiente (Tabla 4) se detallan todas las características generales de los pacientes del estudio.

**Tabla 4: Características generales de los pacientes del estudio**

CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES (N=73) %	
<b>EDAD</b>	
Mediana	67
Rango	40-85
<b>SEXO</b>	
Varón	68 (93 %)
Mujer	5 (7 %)
<b>ECOG</b>	
0	51 (70 %)
1	22 (30%)
<b>FUMADOR</b>	
Si	73 (100 %)
No	0 (0 %)
<b>LOCALIZACIÓN TUMOR PRIMARIO</b>	
Laringe	44 (60 %)
Orofaringe	18 (25 %)
Nasofaringe	1 (1 %)
Hipofaringe	10 (14 %)
<b>ESTADIO</b>	
III	24 (33 %)
IV	49 (67 %)



#### 4.1.3. DATOS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

##### QT INDUCCIÓN (QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN)

Un total de 53 pacientes (73%) recibieron QT de inducción previo al inicio de tratamiento combinado. Hubo 20 pacientes (27%) que iniciaron tratamiento con bioterapia sin haber recibido ningún ciclo de inducción.

Los pacientes del estudio que fueron tratados previamente con QT de inducción recibieron una mediana de 2 dosis completas.

Los esquemas de QT de inducción que recibieron los pacientes se detallan en la siguiente tabla (Tabla 5):

**Tabla 5: Esquema de QT inducción**

QT DE INDUCCIÓN (esquema)	N=53
TPF con Carboplatino	8 (15%)
TPF con Cisplatino	23 (43%)
Carboplatino – Taxol	19 (36%)
Otros	3 (6%)

##### TRATAMIENTO CON CETUXIMAB

Los pacientes recibieron una mediana de 7 dosis semanales de Cetuximab concomitante con radioterapia.

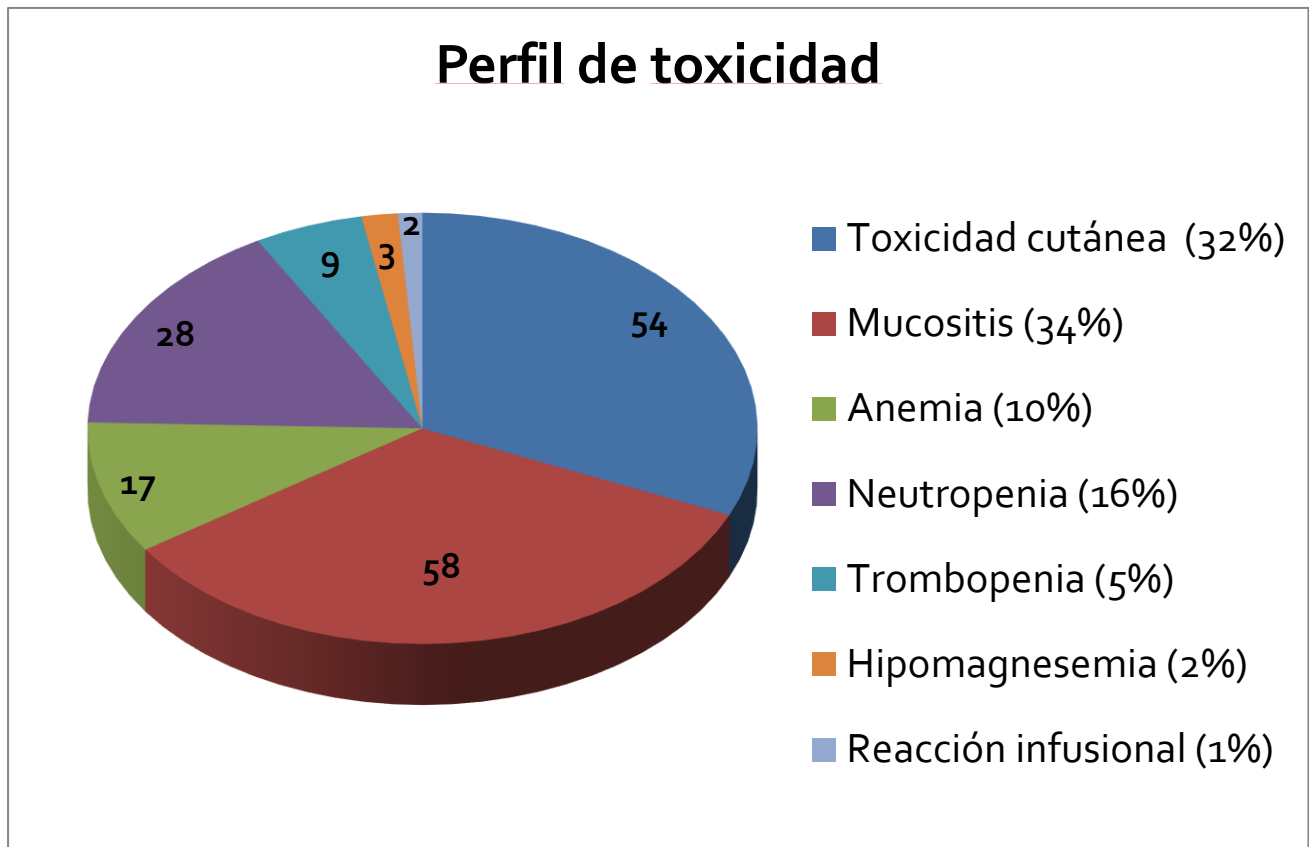
##### PERFIL DE TOXICIDAD

###### ▪ EFECTOS ADVERSOS (Todos los grados)

En combinación con radioterapia en la región de cabeza y cuello las reacciones adversas del tratamiento con Cetuximab notificadas fueron (Figura 7):

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo (erupción acneiforme, radiodermatitis, sequedad cutánea, dermatitis...): 54 pacientes (32%).
- Mucositis: 58 pacientes (34%).
- Alteraciones hematológicas: apareció anemia en 17 pacientes (10%), neutropenia (febril o afebril) en 28 pacientes (16%) y trombopenia en 9 pacientes (5%).
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hipomagnesemia en 3 pacientes (2%).
- Reacción infusional: 2 pacientes (1%).

Figura 7: Perfil de toxicidad del tratamiento: valor absoluto y porcentaje



### ▪ EFECTOS ADVERSOS SEVEROS (Grados 3-4)

Se notificaron 52 casos de reacciones adversas severas (Grado 3 y 4), pudiendo haber sido registradas más de una toxicidad en el mismo paciente (Figuras 8 y 9). En este sentido se notificaron:

- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: 15 pacientes (29%); 13 G3 y 2 G4.
- Mucositis: 19 pacientes (36%); 12 G3 y 7 G4.
- Alteraciones hematológicas:
  - Anemia en 3 pacientes (6%); 3 G3
  - Neutropenia (febril o afebril) en 12 pacientes (23%); 5 G3 y 7 G4.
  - Trombopenia en 3 pacientes (6%); 2 G1 y 1 G4.

Dos pacientes tuvieron que discontinuar el tratamiento por presentar reacción infusional severa tras la primera dosis de Cetuximab.

Durante el tratamiento, 27 pacientes (37%) precisaron ingreso hospitalario debido a la toxicidad generada. De éstos 13 pacientes (48%) requirieron tras el alta suspender o modificar el tratamiento combinado.

Ninguna muerte conocida estuvo relacionada con la toxicidad del tratamiento.

Figura 8: Perfil de toxicidad severa (reacciones adversas grado 3-4)

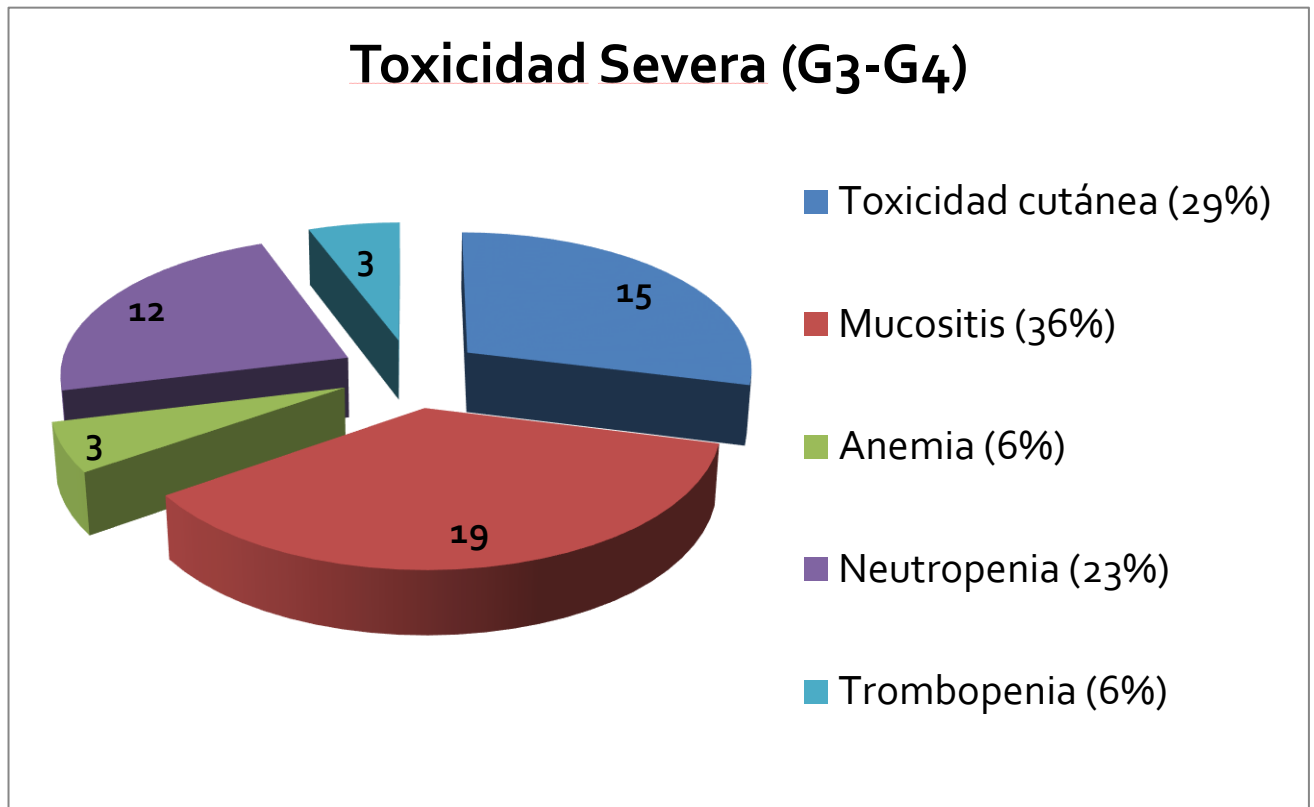
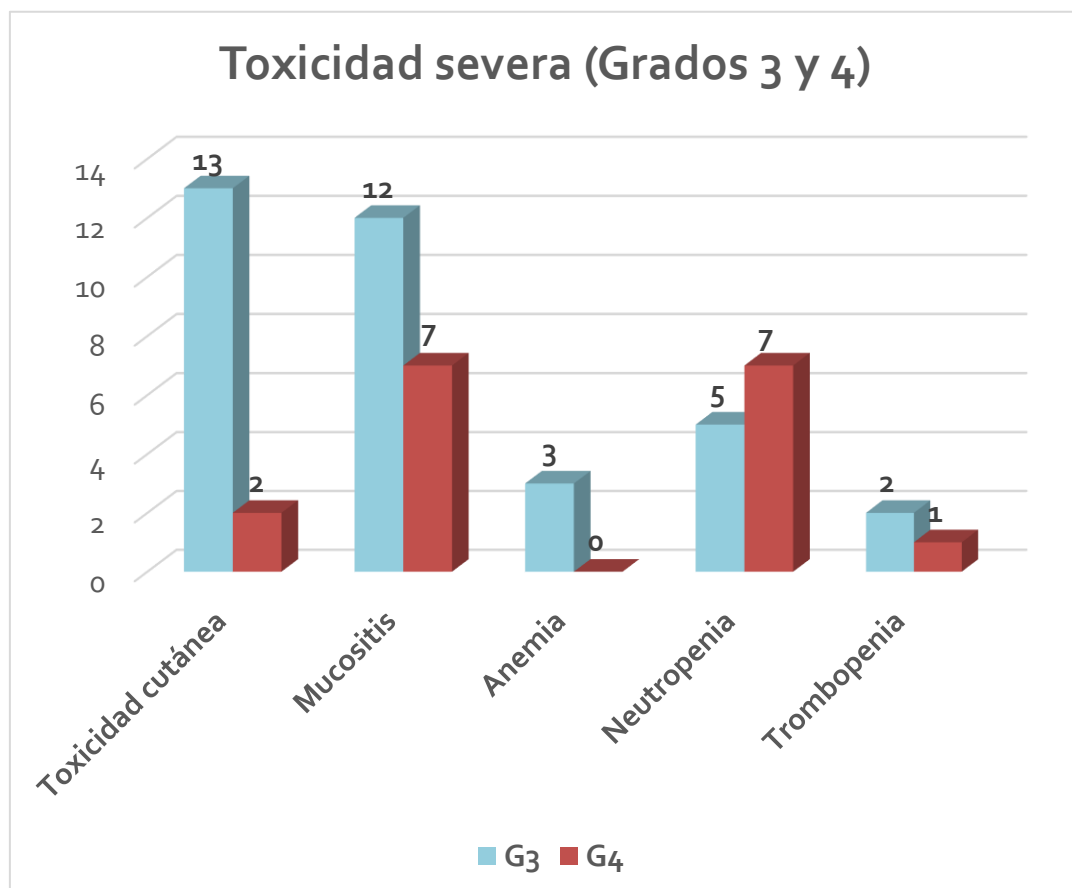


Figura 9: Distribución de reacciones adversas severas



#### 4.1.4. DATOS RELACIONADOS CON EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

##### EVALUACIÓN DE RESPUESTA RADIOLÓGICA

En 57 pacientes (78%) se obtuvo una respuesta completa (RC), en 6 pacientes (8%) hubo una respuesta parcial (RP) y en 8 casos (11%) hubo progresión (PR) de la enfermedad tras finalizar el tratamiento.

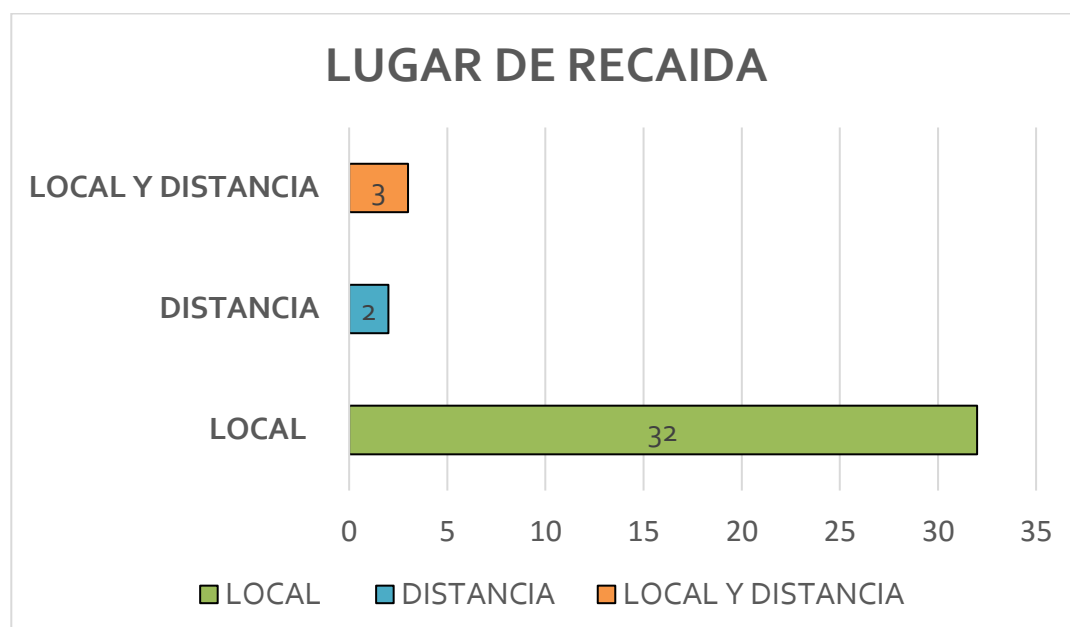
##### RECAÍDA

Durante el seguimiento se objetivó recaída de la enfermedad en 37 pacientes (51%) frente a los 36 pacientes (49%) que no la presentaron durante el período de realización del estudio.

##### LUGAR DE LA RECAÍDA

De los 37 pacientes del estudio en los que hubo recaída de la enfermedad durante el seguimiento ésta se produjo como se muestra en el siguiente gráfico (Figura 10)

Figura 10: Lugar de recaída de la enfermedad



En la siguiente tabla (Tabla 6) se detallan los resultados de la respuesta al tratamiento:

**Tabla 6: Resultados de la respuesta al tratamiento**

Características	N=73
<b>RESPUESTA</b>	
NO*	2 (3%)
RC	57 (78%)
RP	6 (8%)
PR	8 (11%)
<b>RECIDIVA</b>	
SI	37 (51%)
NO	36 (49%)
<b>METÁSTASIS A DISTANCIA</b>	
SI	5 (7%)
NO	68 (93%)
<i>*No evaluación respuesta por EXITUS</i>	

#### 4.1.5. DATOS RELACIONADOS CON EL PROCESO ONCOLÓGICO

##### OBJETIVO PRIMARIO: CONTROL LOCORREGIONAL

- Con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de duración del **control locorregional** (ausencia de progresión o enfermedad locorregional) fue de 18 meses. (Tabla 7 y Figura 8)

##### OBJETIVOS SECUNDARIOS: SG, SLP, TR

- La mediana de **supervivencia libre de progresión (SLP)** fue de 18 meses, con una mediana de **supervivencia global (SG)** alcanzada de 25 meses. (Tabla 7 y Figura 9)
- La tasa de supervivencia global (SG) a los 3 años fue del 48,22%.

- La **tasa global de respuesta objetiva (TR)** (Tabla 8) fue del 89% (80% de RC y 9% de RP). En 2 pacientes no hubo evaluación de respuesta radiológica debido a su fallecimiento durante el tratamiento.

Tabla 7: Supervivencia del estudio

ANALISIS DE SUPERVIVENCIA	Mediana (N=73)
Seguimiento	60 meses
Control locorregional	18 meses
Supervivencia global (SG)	25 meses
Supervivencia libre de progresión (SLP)	18 meses

Tabla 8: Tasa global de respuesta objetiva al tratamiento

TASA GLOBAL DE RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON CETUXIMAB Y RADIOTERAPIA		
RESPUESTA	NUMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Total (RC+RP)	63	89 %
Remisión completa	57	80 %
Remisión parcial	6	9 %

## 4.2. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Figura 8: Estimación de Kaplan-Meier del control locorregional del estudio (con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de control locorregional fue de 18 meses)

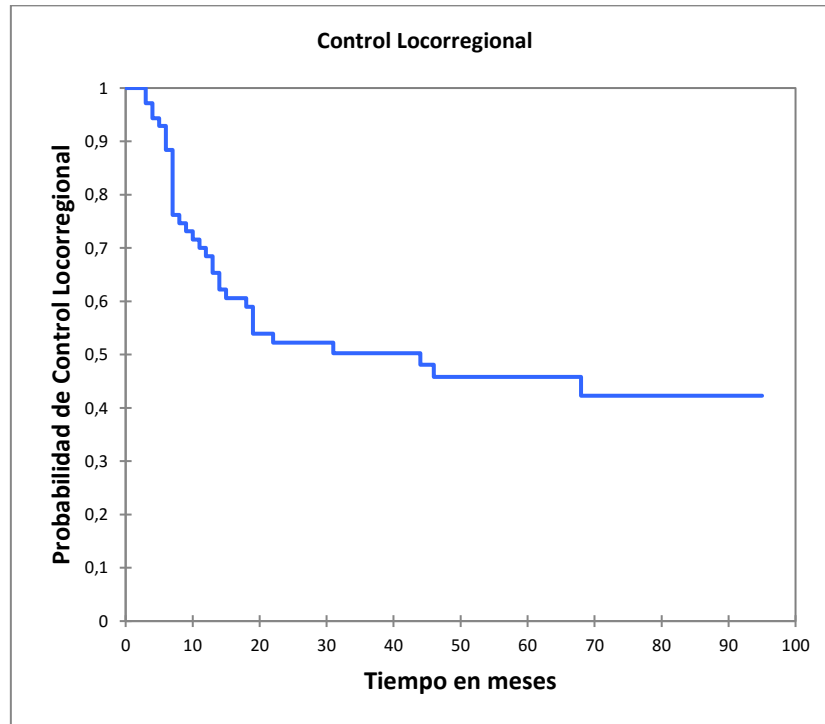
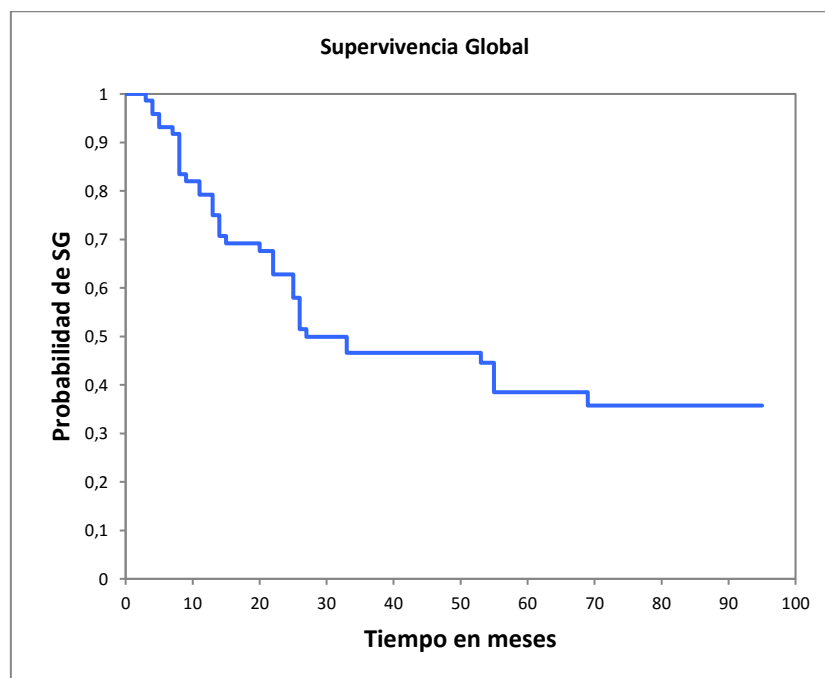


Figura 9: Estimación de Kaplan-Meier de la supervivencia global del estudio (con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de supervivencia global fue de 25 meses)

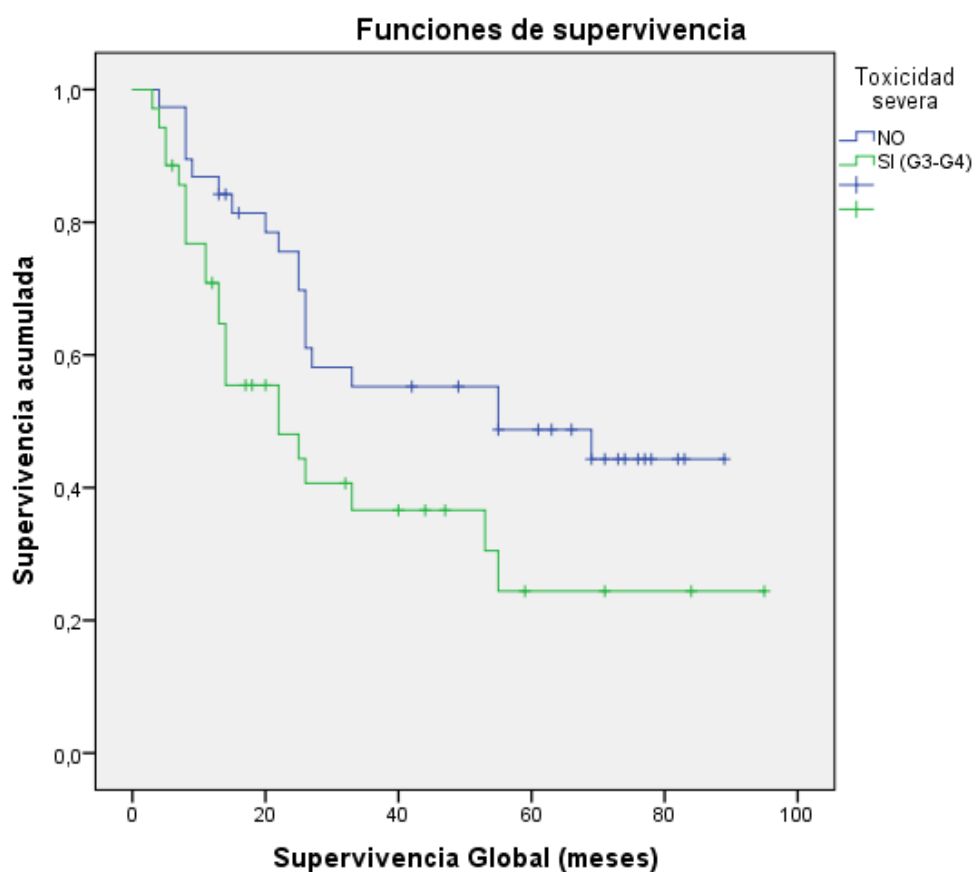




**IMPACTO DE LA TOXICIDAD EN LA SUPERVIVENCIA**

En la Figura 10 y Tablas 9-13 se muestra el impacto del desarrollo de toxicidad severa (grados 3 y 4) durante el tratamiento con la supervivencia global (SG)

**Figura 10: Análisis supervivencia Kaplan Meier**



**Tabla 9: Procesamiento de casos**

**Resumen de procesamiento de casos**

Toxicidad severa	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
NO	38	19	19	50,0%
SI	35	22	13	37,1%
Global	73	41	32	43,8%

Tabla 10: Tabla de supervivencia global

Tabla de supervivencia

Toxicidad severa		Hora	Estado	Proporción acumulada que sobrevive en el tiempo		N de eventos acumulados	N de casos restantes
				Estimación	Error estándar		
NO	1	4,000	SI	,974	,026	1	37
	2	8,000	SI	.	.	2	36
	3	8,000	SI	.	.	3	35
	4	8,000	SI	,895	,050	4	34
	5	9,000	SI	,868	,055	5	33
	6	13,000	SI	,842	,059	6	32
	7	13,000	NO	.	.	6	31
	8	14,000	NO	.	.	6	30
	9	15,000	SI	,814	,063	7	29
	10	16,000	NO	.	.	7	28
	11	20,000	SI	,785	,068	8	27
	12	22,000	SI	,756	,071	9	26
	13	25,000	SI	.	.	10	25
	14	25,000	SI	,698	,077	11	24
	15	26,000	SI	.	.	12	23
	16	26,000	SI	.	.	13	22
	17	26,000	SI	,611	,082	14	21
	18	27,000	SI	,581	,083	15	20
	19	33,000	SI	,552	,084	16	19
	20	42,000	NO	.	.	16	18
	21	49,000	NO	.	.	16	17
	22	55,000	SI	.	.	17	16
	23	55,000	SI	,487	,086	18	15
	24	55,000	NO	.	.	18	14
	25	61,000	NO	.	.	18	13

	26	63,000	NO	.	.	18	12
	27	66,000	NO	.	.	18	11
	28	69,000	SI	,443	,089	19	10
	29	69,000	NO	.	.	19	9
	30	71,000	NO	.	.	19	8
	31	73,000	NO	.	.	19	7
	32	74,000	NO	.	.	19	6
	33	76,000	NO	.	.	19	5
	34	77,000	NO	.	.	19	4
	35	78,000	NO	.	.	19	3
	36	82,000	NO	.	.	19	2
	37	83,000	NO	.	.	19	1
	38	89,000	NO	.	.	19	0
SI	1	3,000	SI	,971	,028	1	34
	2	4,000	SI	,943	,039	2	33
	3	5,000	SI	.	.	3	32
	4	5,000	SI	,886	,054	4	31
	5	6,000	NO	.	.	4	30
	6	7,000	SI	,856	,060	5	29
	7	8,000	SI	.	.	6	28
	8	8,000	SI	.	.	7	27
	9	8,000	SI	,768	,072	8	26
	10	11,000	SI	.	.	9	25
	11	11,000	SI	,709	,078	10	24
	12	12,000	NO	.	.	10	23
	13	13,000	SI	.	.	11	22
	14	13,000	SI	,647	,082	12	21
	15	14,000	SI	.	.	13	20
	16	14,000	SI	.	.	14	19
	17	14,000	SI	,555	,086	15	18
	18	17,000	NO	.	.	15	17

19	18,000	NO	.	.	15	16
20	20,000	NO	.	.	15	15
21	22,000	SI	.	.	16	14
22	22,000	SI	,481	,089	17	13
23	25,000	SI	,444	,090	18	12
24	26,000	SI	,407	,089	19	11
25	32,000	NO	.	.	19	10
26	33,000	SI	,366	,089	20	9
27	40,000	NO	.	.	20	8
28	44,000	NO	.	.	20	7
29	47,000	NO	.	.	20	6
30	53,000	SI	,305	,093	21	5
31	55,000	SI	,244	,092	22	4
32	59,000	NO	.	.	22	3
33	71,000	NO	.	.	22	2
34	84,000	NO	.	.	22	1
35	95,000	NO	.	.	22	0

Tabla 11: Cálculo de media y mediana de supervivencia

## Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Toxicidad severa	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
NO	54,490	5,695	43,328	65,651	55,000	28,195	,000	110,262
SI	38,767	6,633	25,767	51,767	22,000	8,835	4,684	39,316
Global	48,918	4,637	39,830	58,007	27,000	12,870	1,776	52,224

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Tabla 12: Percentiles

**Percentiles**

Toxicidad severa	25,0%		50,0%		75,0%	
	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar	Estimación	Error estándar
NO			55,000	28,195	25,000	6,583
SI	55,000	.	22,000	8,835	11,000	2,228
Global			27,000	12,870	13,000	2,389

Tabla 13: Tabla de comparación

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4,653	1	,031

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Toxicidad severa.

## 5. DISCUSIÓN

Numerosos ensayos clínicos tratan de identificar las estrategias de tratamiento para aumentar la supervivencia de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Cada día son más las terapias y fármacos que surgen como armas terapéuticas utilizadas solas o en combinación a los tratamientos clásicos en esta patología.

Nuestro estudio quiere demostrar la efectividad de una de estas estrategias aprobadas, en concreto el uso de un tratamiento molecular dirigido en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en combinación con radioterapia local concomitante.

Este estudio retrospectivo realizado en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa con 73 pacientes diagnosticados de carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado (estadio III/IV Mo) nos muestra un perfil característico.

El perfil clínico de los pacientes del estudio se caracteriza por sujetos de edad avanzada (mediana de 67 años), varones (93% de los casos), fumadores (100%) con un ECOG 0-1 al inicio de tratamiento.

Estos datos nos revelan al igual que los recogidos en la SEOM que se trata de un tumor predominantemente masculino, dónde el tabaco tiene un papel determinante en la historia de la enfermedad (2).

Respecto a las características del tumor y enfermedad oncológica las localizaciones del tumor primario registradas por orden de frecuencia han sido: laringe, orofaringe, hipofaringe y nasofaringe. La localización del tumor primario más frecuente de los pacientes de nuestro estudio ha sido la laringe (44 pacientes, lo que supone un 60% de los casos). Este resultado es concordante con los estudios epidemiológicos realizados a nivel europeo en los que se deduce que el tumor de cabeza y cuello detectado con mayor frecuencia es la laringe (40% casos). (2) Nuestros datos coinciden con los del resto de países a nivel europeo, sin embargo si trasladamos estos datos al continente americano la localización más frecuente del tumor primario es la orofaringe, como podemos observar también en el estudio de Bonner y col. (23), en el que existe

predominio de dicha localización tanto en el grupo de tratamiento combinado (118 pacientes, 56%) como en el grupo de tratamiento con RT sola (135 pacientes, 63%). Respecto al estadio final, existe predominio del estadio IV con 49 casos, lo que supone un 67% del total. Esto es similar a los datos registrados de Bonner y col. en el que había 161 pacientes (76%) en el grupo de tratamiento con RT sola y 156 pacientes (74%) en el grupo de tratamiento combinado, con un estadio tumoral IV.

El esquema de tratamiento recibido incluyó en su mayoría la utilización de QT de inducción (53 pacientes, 73% del total) con una mediana de 2 ciclos completos, de los que predominó el esquema con TPF (derivado de platino con cisplatino/carboplatino en función de los antecedentes y comorbilidades del paciente), que se utilizó hasta en un 58% de los casos (43% TPF con cisplatino; 15% TPF con carboplatino). Varios ensayos fase III (19) (29) (30) han demostrado la seguridad y superioridad de los esquemas de inducción con la adición de taxanos frente al esquema PF (cisplatino-5-FU) clásico.

La mediana de dosis semanales de Cetuximab recibidas de forma concomitante con radioterapia fue de 7 dosis, muy próxima a las 8 dosis semanales recibidas de mediana en el estudio de Bonner y Col (23).

El perfil de toxicidad demostró que los efectos adversos más frecuentes son similares a los de la radioterapia en la región de cabeza y cuello. Los más frecuentes fueron la mucositis (58 pacientes, 34%), y los trastornos de la piel (54 pacientes, 32%). Estos datos coinciden con el perfil de toxicidad del estudio Bonner y col. en el que ambos grupos de tratamiento presentaron mucositis y toxicidad dermatológica como efectos adversos principales. En concreto hubo 94 casos de mucositis en el grupo de tratamiento con RT sola y 93 casos en el grupo de RT sola; y se registraron 90 casos de radiodermatitis en el grupo de RT sola y 86 casos en el grupo de tratamiento combinado. Otras de las reacciones adversas notificadas en nuestro estudio fueron las alteraciones hematológicas hasta en un 31%: anemia en 17 pacientes (10%), trombopenia en 9 pacientes (5%) y neutropenia febril o afebril en 28 pacientes (16%). La neutropenia se registró principalmente durante el tratamiento con QT de inducción debido a la utilización de fármacos citostáticos más mielotóxicos.

Se notificaron 52 casos de reacciones adversas severas (Grado 3 y 4) de diversa índole, registradas en uno o varios pacientes a lo largo del período de tratamiento. Entre ellas la mucositis y los trastornos de la piel ocupan el mayor papel en la toxicidad severa [19 casos de mucositis (37%) y 15 casos de toxicidad cutánea (29%)], seguido de la neutropenia con 12 casos (23%). Estos resultados coinciden con los obtenidos en el estudio prospectivo fase II de la Universidad de Michigan (30), en el que los pacientes presentaron como efectos adversos grado 3-4 con mayor frecuencia: 45% mucositis y 20% de radiodermitis.

Dos pacientes de nuestro estudio (1%) tuvieron que discontinuar el tratamiento por presentar reacción infusional severa tras la primera dosis de Cetuximab. También se registraron hasta 4 casos de reacciones infusionales (Grados 3-5) tras la primera o segunda dosis en el estudio de Bonner y col que obligaron a discontinuar el tratamiento.

Durante el tratamiento, 27 pacientes (37%) precisaron ingreso hospitalario debido a la toxicidad generada; de los cuales 13 pacientes (48%) requirieron tras el alta suspender o modificar el esquema de tratamiento. Ninguna muerte conocida estuvo relacionada con la toxicidad del tratamiento.

Una vez finalizado el tratamiento la evaluación radiológica demostró en la mayoría de los casos respuesta completa (en concreto así fue en 57 pacientes, 78% casos), y también parcial (6 casos, 8%), lo que demuestra la eficacia de la estrategia terapéutica seleccionada. Este resultado es discretamente superior al que se obtuvo en el estudio de Bonner y Col, con un 74% de tasa de respuesta global en el grupo de tratamiento combinado, frente al 64% obtenido en el grupo de RT sola.

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado (estadios III o IV sin enfermedad a distancia, Mo) se asocia con un alto riesgo de recidiva local y metástasis a distancia (5). Esta afirmación se refleja en nuestro estudio objetivándose recaída en 37 pacientes (51 % del total), de los cuales 32 pacientes presentaron recaída locorregional y sólo 5 casos (7%) desarrollaron durante el seguimiento metástasis a distancia.



Respecto al análisis de supervivencia con una mediana de seguimiento de 60 meses, la mediana de duración del control locorregional, definida como la ausencia de progresión o enfermedad locorregional, fue de 18 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 18 meses con una mediana de supervivencia global (SG) alcanzada de 25 meses. Estos resultados en conjunto son inferiores a los publicados en el estudio de Bonner y col. del grupo de tratamiento de Cetuximab y radioterapia, en el que la mediana de control locorregional fue de 24.4 meses y la mediana de SG fue de 54 meses.

La tasa de supervivencia global (SG) a los 3 años de nuestro estudio fue del 48,22%. Este resultado se encuentra dentro del rango obtenido en el estudio de Bonner y col. en el que la combinación de Cetuximab y RT proporcionó una mejoría significativa de la supervivencia (56% frente al 45% a 3 años) frente a la RT sola.

En nuestro análisis de supervivencia coinciden los datos de control locorregional y supervivencia libre de progresión (SLP), ambos de 18 meses. Esto se explica debido a que la mayoría de las recaídas se producen locorregionalmente, en concreto un 86% de las recaídas en nuestro estudio. Sólo 2 pacientes del estudio presentaron recaída a distancia (lo que supone un 5% del total de las recaídas) y 3 pacientes (8%) presentaron recaída local y a distancia al mismo tiempo.

La tasa global de respuesta objetiva (TR) fue del 89% (80% de RC y 9% de RP). Estos resultados son similares a los obtenidos en un ensayo clínico fase Ib/IIa realizado en la Universidad de Alabama (31), en los que se obtuvieron 13 (87%) respuestas completas. Dichos resultados fueron los que más tarde dieron paso al estudio fase III de Bonner y col. (23).

En 2 pacientes de nuestro estudio no hubo evaluación de respuesta radiológica debido a su fallecimiento durante el tratamiento, por lo que la tasa global de respuesta objetiva al tratamiento se ha calculado respecto a 71 pacientes en los que sí se realizó el estudio radiológico de valoración de respuesta.

En conjunto los resultados de nuestro estudio sugieren que las tasas de supervivencia son menores en comparación con los estudios publicados y controles históricos registrados.

La justificación de estos resultados puede explicarse por las diferencias en la metodología y población estudiada. En nuestro caso hemos realizado un estudio observacional retrospectivo, mientras que los estudios publicados son estudios prospectivos.

Existen importantes diferencias en cuanto al tamaño muestral; en el estudio de Bonner y col. se incluyeron 424 pacientes, frente a los 73 pacientes (una quinta parte) que forman nuestro estudio. Por otro lado en nuestro estudio partimos de una población inicialmente seleccionada para recibir tratamiento con Cetuximab y radioterapia. La edad avanzada, comorbilidades y la existencia de contraindicaciones y/o limitaciones para recibir tratamiento estándar con cisplatino son algunas de las condiciones que se han tenido en cuenta para elegir esta terapia.

No ocurrió así en el estudio de Bonner y col. en el que se partía de sujetos no seleccionados con un perfil de características epidemiológicas y clínicas muy variado, que fueron randomizados indistintamente en los dos grupos de tratamiento.

Tras valorar el impacto de la toxicidad en los pacientes de nuestro estudio se ha observado que los pacientes que desarrollan una o varias toxicidades severas (Grado 3-4) a lo largo del tratamiento tienen mayor riesgo de muerte durante el seguimiento, de manera estadísticamente significativa (con un valor de  $p=0.031$ ), lo que influye directamente en la supervivencia global (SG).

Este dato puede explicarse debido a que la toxicidad implica reducción de dosis y/o discontinuación del tratamiento que puede generar secuelas y reflejarse finalmente en la supervivencia de los pacientes. Es posible que el incremento de toxicidad provocada condicione mayores tasas de mortalidad por la comorbilidad de los pacientes.

En este sentido un estudio demostró que en los pacientes que habían recibido QT-RT concomitante en carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, la principal causa de muerte no relacionada con la enfermedad durante el primer año, es la toxicidad relacionada con el tratamiento (32).

## LIMITACIONES

Las limitaciones de este estudio incluyen el hecho de que se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo con un pequeño número de pacientes (N=73). De esta manera los resultados obtenidos no pueden considerarse representativos para su aplicación a una población más amplia.

Por otro lado se trata de una población inicialmente seleccionada para recibir un tratamiento dirigido, al estar contraindicado o no ser candidatos al tratamiento estándar con cisplatino. Partimos de un sesgo de selección, en concreto el sesgo de inclusión, lo que podría provocar una falta de validez del estudio.

## 6. CONCLUSIONES

- Durante un período de 8 años se han seleccionado 73 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no candidatos a recibir tratamiento estándar con derivados del platino, en los que se ha planteado Cetuximab en combinación con radioterapia (Bio-Radioterapia) como estrategia terapéutica.
- Todos los pacientes del estudio presentaban historia de tabaquismo como dato epidemiológico registrado y principal factor etiológico del cáncer de cabeza y cuello.
- El perfil de toxicidad de Cetuximab es similar al de la radioterapia sola sobre la región de cabeza y cuello destacando como efectos adversos más frecuentes y severos la mucositis y los trastornos de la piel.
- El tratamiento con Cetuximab y radioterapia (Bio- radioterapia) en nuestro centro presenta una modesta efectividad en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado, no despreciable en población seleccionada no candidata a recibir el tratamiento estándar aprobado en la actualidad.
- La supervivencia global (SG) de nuestra muestra se relaciona con la gravedad de los efectos secundarios derivados del tratamiento de manera estadísticamente significativa.
- En el futuro se deben realizar más estudios dirigidos a mejorar la eficacia de los tratamientos en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en población no candidata a recibir el tratamiento estándar con cisplatino, incluyendo la combinación de Cetuximab con otros agentes quimioterápicos eficaces en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello.

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El Cáncer en España 2016 [Internet]. [cited 2016 Aug 17]. Available from: <http://www.seom.org/en/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105460-el-cancer-en-espana-2016>
2. Tumores cabeza y cuello - O.R.L. [Internet]. [cited 2016 Aug 17]. Available from: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/tumores-orl/orl>
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
4. Magrini SM, Buglione M, Corvò R, Pirtoli L, Paiar F, Ponticelli P, et al. Cetuximab and Radiotherapy Versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):427–35.
5. Pezzuto F, Buonaguro L, Caponigro F, Ionna F, Starita N, Annunziata C, et al. Update on Head and Neck Cancer: Current Knowledge on Epidemiology, Risk Factors, Molecular Features and Novel Therapies. *Oncology*. 2015;89(3):125–36.
6. Forastiere A, Koch W, Trotti A, Sidransky D. Head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2001 Dec 27;345(26):1890–900.
7. WC500029119.pdf [Internet]. [cited 2016 Aug 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000558/WC500029119.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf)
8. 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 Jun 13;324(24):1685–90.
9. Traynor AM, Richards GM, Hartig GK, Khuntia D, Cleary JF, Wiederholt PA, et al. Comprehensive IMRT plus weekly cisplatin for advanced head and neck cancer: the University of Wisconsin experience. *Head Neck*. 2010 May;32(5):599–606.
10. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winkquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2009 May;20(5):921–7.
11. Urba SG, Moon J, Giri PGS, Adelstein DJ, Hanna E, Yoo GH, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):88–95.
12. Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M, Bardet E, Leemans CR, Geoffrois L, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 2009 Feb 4;101(3):142–52.

13. Rapidis AD, Trichas M, Stavrinidis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. *Oral Oncol.* 2006 Aug;42(7):675–84.
14. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 Jul;21(7):1515–22.
15. Haddad R, O'Neill A, Rabinowitz G, 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;
16. Hitt R, Grau JJ, López-Pousa A, Berrocal A, García-Girón C, Irigoyen A, et al. A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as treatment of unresectable head and neck cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2014 Jan;25(1):216–25.
17. Pignon J-P, 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 J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 2009 Jul;92(1):4–14.
18. RMN\_TESIS.pdf [Internet]. [cited 2016 Aug 17]. Available from: [http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/65489/1/RMN\\_TESIS.pdf](http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/65489/1/RMN_TESIS.pdf)
19. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1695–704.
20. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhasker S. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2010 Nov;21(11):2272–7.
21. Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene.* 2006 Jan 17;366(1):2–16.
22. Carretero Colomer M. Cetuximab. *Offarm.* :126–30.
23. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006 Feb 9;354(6):567–78.
24. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: is there a silver lining? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Aug 1;23(22):5235–46.

25. Mesía R, Vilajosana E, Lozano A, Esteller L, Silvia V. Management of Cutaneous Toxicity and Radiation Dermatitis in Patients with Squamous Cancer of the Head and Neck Undergoing Concurrent Treatment with Cetuximab and Radiotherapy. *J Cancer Sci Ther.* 2009;1(1):028–33.
26. Dueck AC, Mendoza TR, Mitchell SA, Reeve BB, Castro KM, Rogak LJ, et al. Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol.* 2015 Nov;1(8):1051–9.
27. recist\_guideline.pdf [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: [http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/recist\\_guideline.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/docs/recist_guideline.pdf)
28. AETSA\_2009-12\_VariableSubrogadas.pdf [Internet]. [cited 2016 Aug 20]. Available from: [http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA\\_2009-12\\_VariableSubrogadas.pdf](http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/contenidos/nuevaaetsa/up/AETSA_2009-12_VariableSubrogadas.pdf)
29. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and Fluorouracil Alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2007 Oct 25;357(17):1705–15.
30. Phase II prospective trial of cetuximab and radiotherapy for locally advanced, squamous cell carcinomas of the head and neck in patients >70 years old or with comorbidities not-eligible for platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. [cited 2016 Aug 18]; Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/content/163134-176>
31. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2001 Jul 1;19(13):3234–43.
32. Argiris A, Brockstein BE, Haraf DJ, Stenson KM, Mittal BB, Kies MS, et al. Competing causes of death and second primary tumors in patients with locoregionally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2004 Mar 15;10(6):1956–62.