

PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN HEAD AND NECK CANCER

J.B. Vermorken, R. Mesia, F. Rivera, E. Remenar, A. Kawecki, S. Rottey, J. Erfan, D. Zabolotnyy, H.R. Kienzer, D. Cupissol, F. Peyronnet

New Engl J Med 2008;359 (11): 1116-27.

Este artículo describe un ensayo fase tres, randomizado, de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello enfermedad avanzada o recurrente, que compara cisplatino más 5fluoruracilo frente al mismo esquema más cetuximab en primera línea.

Las células del carcinoma de cabeza y cuello, con frecuencia expresan EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), y cetuximab, un anticuerpo monoclonal de EGFR, se ha mostrado efectivo en pacientes que han progresado al tratamiento con cisplatino. También se ha visto que aumenta la respuesta al añadirlo a cisplatino en primera línea, comparado con cisplatino en monoterapia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los pacientes incluidos debían ser mayores de 18 años, con enfermedad recurrente o metastásica confirmada histológicamente o citológicamente, con al menos una lesión medible, con un Karnofsky de 70 o más, con una adecuada función hematológica hepática y renal y con tejido

tumoral disponible para el análisis de la expresión de EGFR. Los criterios de exclusión incluían cirugía o irradiación en las 4 semanas previas, quimioterapia previa excepto como parte de un tratamiento multimodal para enfermedad localmente avanzada finalizado más de 6 meses antes, carcinoma de nasofaringe u otros tratamientos antitumorales concomitantes.

Los pacientes se randomizaron en una proporción 1:1 a recibir cisplatino 100mg/m² o carboplatino área bajo la curva 5 el día 1, más una infusión de 5 fluoruracilo a dosis de 1000mg/m² cada 24 horas por 4 días cada 21 días, o el mismo tratamiento añadiendo cetuximab (con una dosis de carga de 400mg/m²) 250mg/m² administrado de forma semanal. El máximo de ciclos de quimioterapia permitida fue de 6. En el grupo de cetuximab, éste se dejaba de mantenimiento hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El objetivo primario del ensayo era supervivencia global y los objetivos secundarios supervivencia libre de progresión, mejor respuesta global (respuesta completa o parcial que persista al

menos 4 semanas), control de enfermedad (respuesta completa, parcial o enfermedad estable), tiempo hasta el fallo del tratamiento y duración de la respuesta.

El análisis de eficacia se hizo por intención de tratar.

RESULTADOS

Se randomizaron 442 pacientes en 81 centros de 17 países europeos. 222 se asignaron al grupo de quimioterapia más cetuximab y 220 al grupo de quimioterapia sola. Los dos grupos estaban bien balanceados.

Un total de 100 pacientes recibieron cetuximab de mantenimiento tras finalizar los 6 ciclos de quimioterapia, con una mediana de duración de 11 semanas.

La mediana de supervivencia global fue de 10,1 meses en el grupo de cetuximab y 7,4 meses en el grupo de quimioterapia sola (IC 95%, 0,64-0,99; p=0,004).

THERAPY PLUS CETUXIMAB NECK CANCER

rade, M. Benasso, I. Vynnychenko, D. De Raucourt, C. Bokemeyer, A. Schueler, N. Amellal, R. Hitt.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 5,6 meses en el grupo de cetuximab y 3,3 en el de quimioterapia sola (IC 95%, 0,43-0,67; $p < 0,001$).

También se observó un aumento significativo en la respuesta global (36% frente a 20% $p < 0,001$), en el control de enfermedad (81% frente a 60% $p < 0,001$) y en el tiempo hasta el fallo del tratamiento (4,8 meses frente a 3 meses $p < 0,001$). La duración de la respuesta no difirió de forma significativa entre ambos grupos. Entre los 100 pacientes que recibieron cetuximab de mantenimiento, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 12 semanas desde el inicio del mantenimiento y no hubo respuestas durante este periodo.

El estudio mostró que el índice Karnofsky de los pacientes influía en la supervivencia global de forma que un Karnofsky ≥ 80 redujo el riesgo de muerte un 49% (HR 0,51; IC 95%, 0,37-0,69; $p < 0,001$). No hubo sin embargo diferencias significativas en supervivencia entre pacientes con enfermedad recurrente o enfermedad metastásica de inicio. Tampoco hubo una asociación

entre aparición de rash y una mayor supervivencia.

Con respecto al análisis por subgrupos, el beneficio de añadir cetuximab fue evidente en la mayoría de subgrupos analizados. Fue estadísticamente significativo en el subgrupo de mayores de 65 años, de pacientes con Karnofsky ≥ 80 , en el subgrupo de pacientes tratados con cisplatino, en el de los pacientes con tumor primario en la cavidad oral, en el de pacientes con tumores bien o moderadamente diferenciados y en el de pacientes cuyo tumor tenía un porcentaje de células con expresión de EGFR $> 40\%$.

Con respecto a la seguridad, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de efectos adversos grado 3 ó 4. Hubo un 9% de episodios de reacciones cutáneas grado 3 en el grupo de cetuximab y 4 episodios de reacciones relacionadas con la infusión de este fármaco.

En ambos grupos hubo que suspender el tratamiento por toxicidad en aproximadamente el 20% de los pacientes.

DISCUSIÓN

Este ensayo muestra que la adición de cetuximab al tratamiento estándar de quimioterapia en primera línea en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello avanzado, aumenta en 2,7 meses la mediana de supervivencia global y disminuye el riesgo relativo de muerte un 20%. Además, se observó una prolongación de la supervivencia libre de progresión de 2,3 meses, un aumento del 83% de la tasa de respuesta y una reducción del 41% del riesgo de fallo del tratamiento.

El beneficio se observó en la mayoría de los subgrupos analizados.

En el artículo comentan que es llamativo que la mejor tasa de respuesta observada en el estudio (20%), es menor que la que habitualmente se observa al emplear cisplatino y la explicación que encuentran, es que aproximadamente un tercio de los pacientes recibió carboplatino.

Por último comentan que el cetuximab no afectó a la tolerancia al tratamiento.