



ARTÍCULO ORIGINAL

Gefitinib concurrente con quimiorradiación en el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado



Surendra Kumar Saini*, Shely Srivastava y Awadhesh Kumar Dixit

Departamento de Radioterapia y Oncología, J.K. Cancer Institute, Kanpur, Uttarpradesh, India

Recibido el 1 de enero de 2016; aceptado el 17 de febrero de 2016

Disponible en Internet el 21 de mayo de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimiorradiación;
Gefitinib;
Cáncer de cabeza y
cuello localmente
avanzado

Resumen

Antecedentes: La quimiorradiación es el tratamiento de referencia para el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo localmente avanzado, aunque solo unos cuantos pacientes sobreviven a largo plazo. Los novedosos agentes terapéuticos que actúan sobre los receptores EGFR han demostrado beneficios de supervivencia en el entorno paliativo y de radiosensibilización en estudios preclínicos. Comparamos la quimiorradiación concurrente basada en cisplatino frente a la quimiorradiación basada en cisplatino y gefitinib en pacientes con cáncer oro e hipofaríngeo locorregionalmente avanzado.

Métodos: Pacientes de entre 18 y 70 años de edad con carcinoma epidermoide oro-hipofaríngeo localmente avanzado (estadios III y IV, M0) fueron asignados aleatoriamente a radioterapia con cisplatino concurrente a 100 mg/m² los días 1, 23 y 43, o a radioterapia con cisplatino concurrente a la misma dosis más gefitinib 250 mg al día iniciado 2 semanas antes de comenzar la radioterapia y hasta el final de la misma. Los criterios principal y secundario de valoración fueron la supervivencia libre de progresión y global, respectivamente.

Resultados: De un total de 67 pacientes asignados aleatoriamente, a 32 se les administró cisplatino con radiación (brazo I) y a 35 cisplatino más gefitinib con radiación (brazo II). Las tasas de respuesta global (completa y parcial) fueron del 62 y el 71.42% en los brazos I y II, respectivamente, sin que se registraran diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.605$). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 24 meses en el brazo I, en tanto que en el brazo II fue de 35 meses ($p = 0.2877$), proporción de riesgo (HR) = 0.688; IC del 95%: 0.3346-1.4150). La mediana de supervivencia global fue de 31 meses en el brazo I y de 37 meses en el brazo II ($p = 0.4344$, HR = 0.7542; IC del 95%: 0.3661-1.5539). La enfermedad proliferativa mostró una tendencia hacia la significación en términos de respuesta, aunque no pudo alcanzar el nivel de significación ($p = 0.086$). No se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en el perfil de toxicidad de los 2 brazos.

* Autor para correspondencia. Department of Radiotherapy and Oncology, G G Govt Hospital and MP Shah Medical College, Jamnagar 361008, Gujarat, India.

Correo electrónico: drsuresaini@gmail.com (S.K. Saini).

Conclusión: La combinación de gefitinib y cisplatino es bien tolerada en concurrencia con radiación, pero no presenta ningún efecto sorprendente sobre la tasa de respuesta, la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global, aunque se observaron resultados alentadores en la tasa de respuesta en la morfología proliferativa.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chemoradiation;
Gefitinib;
Locally advanced
head neck cancer

Gefitinib with concurrent chemoradiation in locally advanced head and neck cancer

Abstract

Background: Chemoradiation is standard treatment in locally advanced oropharyngeal and hypopharyngeal cancer but only few surviving for long term. Novel therapeutic agents targeting EGFR receptors demonstrated survival benefit in palliative setting and radiosensitization in preclinical studies. We compared cisplatin based concurrent chemoradiation with cisplatin and gefitinib based chemoradiation in patients with locoregionally advanced oro-hypo pharyngeal cancer.

Methods: Patients of oro-hypo pharyngeal squamous cell carcinoma with age between 18 and 70 and with locally advanced (stage III and IV, M0) were randomly assigned to receive either radiation with cisplatin 100 mg/m² on d1, 23 and 43 or radiation with cisplatin in same dose plus gefitinib 250 mg daily started two week before commencing radiotherapy till the end of radiation treatment. Primary and secondary end points were progression free and overall survival, respectively.

Results: Out of total 67 patients randomized, 32 received cisplatin with radiation (arm I) and 35 received cisplatin plus gefitinib with radiation (arm II). Overall response rates (complete and partial) were 62% and 71.42% in arm I and arm II, respectively, with no statistically significant difference ($P=.605$). The median progression free survival was 24 months for arm I while it was 35 months for arm II ($P=0.2877$, hazard ratio [HR]=0.688, 95% CI 0.3346-1.4150). The median overall survival was 31 months for arm I and 37 months for arm II ($P=.4344$, HR=0.7542, 95% CI 0.3661-1.5539). Proliferative disease showed trend towards significance in terms of response but could not reach the level of significance ($P=.086$). No statistically significant difference was found in toxicity profile of two arms.

Conclusion: Gefitinib and cisplatin combination is well tolerated concurrently with radiation but does not have impressive effect on response rate, progression free survival and overall survival, but encouraging result was seen in response rate in proliferative morphology.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de cabeza y cuello constituye el 5% de todos los cánceres a nivel mundial y es la sexta neoplasia maligna más común¹. Es la neoplasia maligna más frecuente en varones de la India y da cuenta del 23% de todos los cánceres². El cáncer de cabeza y cuello también constituye el 6% de todos los cánceres en las mujeres. La prevalencia desproporcionadamente más elevada de cáncer de cabeza y cuello en relación con otras neoplasias malignas en la India se debe al uso de tabaco en formas diversas, al consumo de alcohol y a las precarias condiciones socioeconómicas.

La quimiorradiación es el tratamiento de referencia para el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo localmente avanzado, con una supervivencia relativa a 5 años del 36.5 y el 26.8% (datos de SEER). Aproximadamente, entre el 50 y el 60% de los pacientes presenta recurrencia local de la enfermedad dentro de un periodo de 2 años y entre el 20 y el 30% de los sujetos afectados desarrolla enfermedad metastásica^{3,4}. En

los pacientes con enfermedad avanzada, la supervivencia no ha mejorado significativamente en los últimos 25 años a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y de radiación, así como en la quimioterapia. La investigación en biología molecular y anticuerpos monoclonales, la cual ha llevado al desarrollo de novedosos agentes terapéuticos que interactúan con vías biológicas selectivas en la célula cancerosa, ha generado recientemente considerable atención tras su utilización exitosa en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Los estudios clínicos se han concentrado en los antagonistas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR]) y han revelado que la activación del EGFR promueve una multitud de vías de señalización importantes relacionadas con el desarrollo y la progresión del cáncer, y de manera importante, con la resistencia a la radiación⁵⁻⁷. Dado que la radioterapia (RT) desempeña un papel integral en el manejo del cáncer de cabeza y cuello de histología epidermoide, la inhibición de la vía del EGFR podría mejorar los esfuerzos

en la curación del cáncer. La cuestión a entender ahora es cuándo la aplicación de dichos inhibidores del EGFR es pertinente en un paciente en lo individual y cómo y cuándo deben combinarse estos fármacos con radiación y quimioterapia. El valor pronóstico-predictivo de la expresión del EGFR en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) se ha mostrado en varios estudios, entre ellos un análisis correlativo de los pacientes incorporados a un estudio fase III llevado a cabo por el Grupo Oncológico de Radioterapia⁸. En teoría, el bloqueo del receptor EGFR debería derivar en una inhibición del crecimiento tumoral y sensibilización a la radiación. El trabajo consignado en el presente artículo constituye un esfuerzo para recopilar información sobre la combinación de gefitinib con cisplatino y radiación en el cáncer orofaríngeo e hipofaríngeo, y encontrar si este novedoso agente puede ser incorporado al tratamiento convencional.

Métodos

Pacientes

El presente estudio con asignación aleatoria se llevó a cabo en el J.K. Cancer Institute, el cual es el centro más grande en el estado de Uttarpradesh en la India. Los criterios de elegibilidad consistieron en tener una edad superior a los 18 años y hasta los 70 años y presentar carcinoma epidermoide de orofaríngeo e hipofaríngeo, confirmado mediante análisis histológico o citológico. Todos los pacientes presentaban enfermedad locorregionalmente avanzada (estadio III o IV sin metástasis a distancia) sin tratamiento previo, un estado funcional de 1 o menos en la escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) y pruebas funcionales hematológicas, renales y hepáticas adecuadas. Los pacientes debían ser médicamente aptos para la administración de quimiorradiación concurrente. Solo se incluyó a los pacientes que otorgaron su consentimiento para participar en el estudio y para la publicación de los datos. Las evaluaciones iniciales incluyeron anamnesis, exploración física, evaluación dental, análisis hematológico y bioquímico, electrocardiografía, estudios de resonancia magnética o tomografía computarizada de la cabeza y el cuello, y radiografía de tórax. Cuando fue indicado o requerido, se llevaron a cabo otras investigaciones. El estudio fue aprobado por el comité de ética del GSVM Medical College de Kanpur.

Diseño del estudio

Tras la verificación de la elegibilidad, los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en grupos de estudio en los que fueron tratados con radiación más cisplatino concurrente 100 mg/m² los días 1, 22 y 43 o con radiación concurrentemente con cisplatino y gefitinib 250 mg al día por vía oral iniciado 2 semanas antes de comenzar la RT y administrado diariamente hasta completar la RT. La RT se administró en dosis convencionales de 2 Gy por fracción, 5 días a la semana hasta un total de 70 Gy irradiando la enfermedad primaria y las linfadenopatías macroscópicas. La irradiación ganglionar programada se efectuó utilizando 50-60 Gy dependiendo del riesgo. Durante la quimiorradiación, los pacientes fueron monitoreados clínicamente y con

pruebas de laboratorio y estudios de imagen cuando fue necesario.

El criterio principal de valoración, la supervivencia libre de progresión (SLP), se definió como el tiempo entre la asignación aleatoria y la progresión, la recidiva o el fallecimiento, lo que ocurriera primero. En los casos en que la progresión, la recidiva o el deceso no ocurrieron antes de la fecha de corte, los datos fueron censurados al momento de la última evaluación válida antes de la fecha de corte. Los criterios de valoración secundarios fueron la supervivencia global (SG) y los efectos tóxicos. Todos los pacientes recibieron medicación antiemética y de apoyo adecuada durante la quimioterapia.

La evaluación de la respuesta se llevó a cabo tras 4-6 semanas de la conclusión de la quimiorradioterapia y de ahí en adelante se llevó un seguimiento en intervalos de 1 a 3 meses. Cualquier sospecha de lesiones residuales o recurrentes se confirmó mediante biopsia con aguja o escisional. La evaluación de la respuesta se clasificó de conformidad con los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) como respuesta completa (RC), respuesta parcial, enfermedad estable y enfermedad progresiva. A los pacientes con enfermedad residual o recurrente se les ofreció quimioterapia de rescate o posible intervención quirúrgica o tratamiento paliativo. Los pacientes se evaluaron semanalmente a fin de detectar efectos de toxicidad durante la radiación y posteriormente en cada visita de seguimiento, y se calificaron de conformidad con los Criterios de Morbilidad por Radiación Aguda y Crónica del Grupo Oncológico de Radioterapia (Radiation Therapy Oncology Group [RTOG]). Las toxicidades que aparecieron después de 6 meses se consideraron toxicidades tardías, en tanto que las que se presentaron durante el tratamiento o hasta 6 meses tras el tratamiento se consideraron toxicidades agudas.

Análisis estadístico

Para las variables categóricas se utilizaron la prueba de χ^2 y la prueba exacta de Fisher, en tanto que para las variables continuas se compararon la media y la desviación estándar utilizando la prueba *t* para muestras independientes con un intervalo de confianza (IC) del 95%. En todas las pruebas se aplicó un nivel de significación de 0.05 bilateral. Los datos del tiempo transcurrido hasta el evento de interés se describieron mediante el uso de curvas de Kaplan-Meier. Se calcularon IC para las medianas de SLP y de SLP. Los intervalos del tiempo transcurrido hasta los eventos de interés se compararon entre grupos con la prueba del orden logarítmico.

Resultados

La mediana de edad en el brazo I fue de 54 años, en tanto que en el brazo II fue de 50 años. La mayoría de los pacientes fueron masculinos, incluidos 30 pacientes de 32 en el brazo I y 34 de 35 en el brazo II. Seis pacientes (18.75%) eran no fumadores en el brazo I, en tanto que en el brazo II 9 pacientes (25.71%) eran no fumadores. Veintiún pacientes (65.62%) mostraron un estado funcional ECOG de 0 en el brazo I y 25 pacientes (71.43%) lo hicieron en el brazo II. El

Tabla 1 Características basales de la población de estudio

	Brazo I (32)	Brazo II (35)	Valor p
Edad (años)			
Mediana (rango)	54 (37-67)	50 (38-65)	0.356
Sexo			0.603
Masculino	30	34	
Femenino	2	1	
Tabaquismo			0.566
Sí	26	26	
No	6	9	
ECOG			0.798
0	21	25	
1	11	10	
Localización			1.00
Orofaringe	18	19	
Hipofaringe	14	16	
Estadio			1.00
III	10	12	
IV	22	23	
Estado tumoral			1.00
T1	0	1	
T2	6	7	
T3	13	12	
T4	13	15	
Estado ganglionar			1.00
N0	3	4	
N1	9	7	
N2	13	16	
N3	7	8	

cociente de orofaringe a hipofaringe en los brazos I y II fue de 1.28 y 1.19, respectivamente. La mayoría de los pacientes en ambos grupos presentaba enfermedad en estadio IV, entre ellos 22 pacientes (68.75%) en el brazo I y 23 (65.71%) en el brazo II. Todos los parámetros de los pacientes, incluido el estadio tumoral y ganglionar, resultaron equiparables y no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos (tabla 1).

Las tasas de respuesta global (completa y parcial) fueron del 62 y el 71.42% en los brazos I y II, respectivamente, sin que se registrara ninguna diferencia estadísticamente significativa (0.605). Lo mismo se observó con las respuestas parcial y completa al ser comparadas por separado. La enfermedad proliferativa mostró una tendencia hacia la significación, aunque no pudo alcanzar dicho nivel (tabla 2). En el caso de los pacientes que sobrevivieron en el brazo I, la mediana de duración del seguimiento fue de 22 meses (rango 13-42 meses), en tanto que en el brazo II fue de 23 meses (rango 12-45 meses). La mediana de SLP fue de 24 meses en el brazo I, en tanto que en el brazo II ascendió a 35 meses ($p=0.2877$, proporción de riesgo (*hazard ratio* [HR]): 0.688; IC del 95%: 0.3346-1.4150). La SLP a 1 y 2 años fue del 61.4 y el 44.3% en el brazo I, mientras que en el brazo II fue del 72.4 y el 54.3%, respectivamente, sin que se registraran diferencias estadísticas significativas ($p > 0.05$) (fig. 1). La mediana de SG fue de 31 meses en el brazo I y de 37 meses en el brazo II ($p=0.3130$; HR: 0.6952; IC del 95%: 0.3358-1.4390). La SG a 1 y 2 años fue del 75.6 y el 62.7% en el brazo II y del 85.4 y el 68.8% en el grupo II, sin que se detectaran diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$; fig. 1). Se observó una tendencia hacia la separación de las 2 curvas de SG hasta aproximadamente los 25 meses, aunque posteriormente se perdió. Es posible que esto refleje el efecto del tratamiento paliativo.

Las toxicidades agudas se consideraron tolerables en ambos grupos y, salvo las toxicidades específicas de gefitinib (diarrea y exantemas), no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 3). Las reacciones adversas agudas más frecuentemente encontradas fueron mucositis, dermatitis por radiación y disfagia. La mayoría de ellas fueron de grados 1 y 2 y se atendieron en el entorno ambulatorio. Los efectos tóxicos tardíos registrados fueron xerostomía, fibrosis subcutánea y edema laríngeo.

Discusión

Las estrategias de tratamiento combinado se han convertido en el tratamiento de referencia para los pacientes con CECC localmente avanzado (CECCLA). Varios estudios fase III con asignación aleatoria y metaanálisis documentaron un beneficio de supervivencia y/o conservación del órgano con la adición de quimioterapia a la RT como tratamiento

Tabla 2 Respuesta al tratamiento y supervivencia

	Brazo I	Brazo II	Valor p
Respuesta			
Global	20 (62%)	25 (71.42%)	0.605 ^a
Completa	10 (31%)	15 (42.86%)	0.466 ^a
Parcial	10 (31%)	10 (28.57%)	0.978 ^a
Enfermedad proliferativa	21 (65.62%)	24 (68.57%)	0.997 ^a
Respuesta global	14	22	0.086 ^b
Supervivencia libre de progresión (mediana)	24	35	0.2877 ^c
Supervivencia global (mediana)	31	37	0.5375 ^c

^a El valor p se calculó por medio de la prueba de Fisher.

^b El valor p se calculó por medio de la prueba de la χ^2 .

^c El valor p se calculó por medio de la prueba del orden logarítmico.

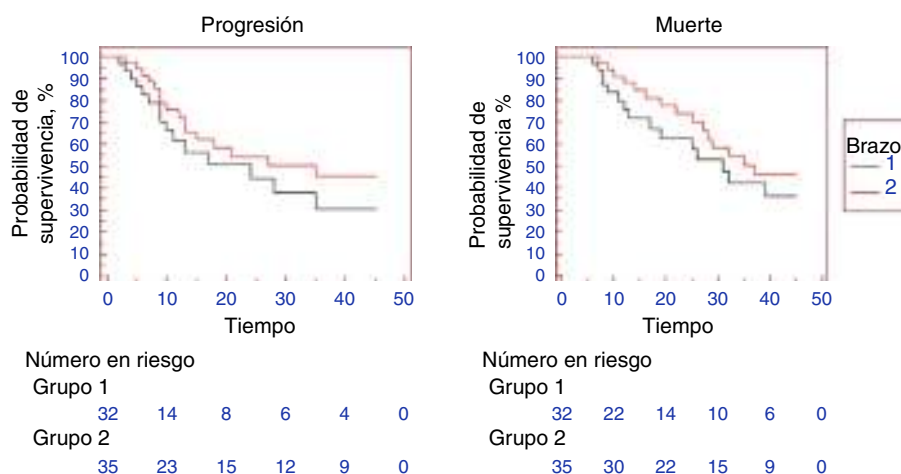


Figura 1 Supervivencia libre de progresión y global. Estimada con el método de Kaplan-Meier.

primario. Se han investigado múltiples agentes quimioterapéuticos, de los cuales cisplatino fue el más ampliamente utilizado y fue considerado el tratamiento de referencia para los pacientes con CECCLA. La nueva terapia dirigida contra el receptor EGFR ha mostrado respuesta y beneficios en el entorno paliativo. El presente estudio se realizó con el objeto de observar cualquier ventaja en términos de respuesta y supervivencia derivada de la adición del nuevo agente gefitinib a cisplatino, un compuesto de uso más bien generalizado, como pauta de quimiorradioterapia. Las ventajas de la quimiorradiación concurrente sobre la radiación sola en los entornos tanto definitivo como posoperatorio en el cáncer de cabeza y cuello, utilizando cisplatino como la quimioterapia de sostén, se han comprobado en muchos estudios con asignación aleatoria a gran escala y metaanálisis⁹⁻¹¹. El estudio «Metaanálisis de quimioterapia en cáncer de cabeza y cuello» (*Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer* [MACHNC]), el cual involucró 63 estudios con asignación aleatoria y datos de casi 11,000 pacientes individuales a fin de evaluar las repercusiones en la supervivencia derivadas de la adición de quimioterapia en la enfermedad locorregional, mostró que la adición de

quimioterapia a la RT en la enfermedad localmente avanzada mejoró la SG a 5 años en un 8%¹². Un análisis actualizado recientemente en el que se agregaron estudios clínicos con asignación aleatoria de entre 1994 y 2000 arrojó resultados similares¹³. Algunos de los agentes dirigidos más novedosos, los cuales actúan sobre objetivos moleculares específicos responsables del crecimiento maligno, fueron examinados en el entorno recurrente y paliativo con la esperanza puesta en mejorar la supervivencia. En la mayoría de los estudios se utilizaron cetuximab, gefitinib y erlotinib. El papel de estos inhibidores del EGFR en la modalidad de terapia combinada de primera línea para pacientes con cáncer de cabeza y cuello sigue siendo indefinido¹⁴. Bonner et al.^{15,16} demostraron que la combinación de cetuximab y radiación resultó superior a la radiación sola en pacientes con CECC orofaríngeo, hipofaríngeo o laríngeo en estadios III/IV, con mejoras clínica y estadísticamente significativas en la duración del control locorregional y la SLP. Rao et al.¹⁷ compartieron su experiencia con gefitinib en el tratamiento del CECC recurrente con una mejoría sintomática en aproximadamente el 63% de la población de pacientes. Un par de estudios fase II publicados en 2003 evaluaron el papel de gefitinib por vía oral como monoterapia de primera o segunda línea en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico^{18,19}. Estos 2 estudios efectuados por Cohen et al. mostraron una tasa de control de la enfermedad del 53 y el 36%, respectivamente. Los estudios preclínicos sugirieron enfáticamente que la combinación de gefitinib y radiación inhibía por completo la señalización del EGFR corriente abajo y ejercía un efecto fuertemente inhibitorio sobre las vías de la DNA-PKc posteriormente²⁰. Un estudio de la Universidad de Colorado, EE. UU, realizado por Chen et al.²¹ reveló que gefitinib fue bien tolerado con un refuerzo concomitante de RT o quimiorradioterapia concurrente con cisplatino semanal, y la administración prolongada de gefitinib por hasta 2 años a 250mg al día fue también bien tolerada. El presente estudio prospectivo se diseñó para investigar si la adición de gefitinib puede mejorar el resultado de supervivencia en el CECC localmente avanzado, considerando las alentadoras tasas de respuesta y los efectos secundarios mínimos en estudios anteriores. Los 2 grupos mostraron características equiparables en términos de

Tabla 3 Eventos adversos de la quimiorradioterapia (agudos y crónicos)

Reacción	Brazo I Grado 0/I/II + III/IV	Brazo II Grado 0/I/II + III/IV	Valor p
Mucositis	22 + 10	23 + 12	NS ^a
Dermatitis por radiación	26 + 08	25 + 10	
Edema laríngeo	20 + 12	22 + 13	SS ^a
Disfagia	18 + 14	21 + 14	
Xerostomía	25 + 07	27 + 08	
Fibrosis subcutánea	19 + 13	24 + 11	
Exantemas	0 + 0	12 + 2	
Diarrea	31 + 1	32 + 3	

^a El valor p se calculó mediante el uso de la prueba de la χ^2 .

distribución de edad y sexo, tabaquismo, estado funcional, estadio y localización de la lesión primaria. La respuesta global (completa y parcial) se logró en el 62% de los pacientes en el brazo I, que corresponde al grupo de control, lo cual resultó equiparable a lo observado en otros estudios. En el brazo de estudio (brazo II), una proporción superior de pacientes logró una respuesta global (71.42%), pero la diferencia no alcanzó un nivel estadísticamente significativo ($p=0.605$). El 31% de los pacientes alcanzó una RC en el brazo de control, en tanto que 42.86% de los pacientes lograron una RC en el brazo de estudio. Sin embargo, este alentador resultado no pudo validarse con una significación estadística. La adición de gefitinib al régimen de quimiorradioterapia basado en cisplatino fue bien tolerada y las toxicidades en los 2 brazos de tratamiento resultaron equiparables. Las reacciones grado III y IV relacionadas con la radiación más frecuentes fueron mucositis, dermatitis por radiación, xerostomía, edema laríngeo y disfagia, aunque no se registró ninguna diferencia estadísticamente significativa en términos de incidencia (tabla 3). Ninguno de los pacientes interrumpió el tratamiento a causa de reacciones inducidas por radiación, mismas que se manejaron conservadoramente. Asimismo, no se detectó ningún incremento significativo en el desarrollo de toxicidades tardías. Las excepciones a estos hallazgos fueron algunos casos de diarrea y exantemas, los cuales se presentaron con una frecuencia significativamente superior en el brazo que contenía gefitinib. Sin embargo, tanto la diarrea como los exantemas pudieron manejarse adecuadamente y de manera conservadora y no contribuyeron al retraso del tratamiento. Los análisis de la SLP y la SG demuestran una diferencia en la SLP y en la SG pero esto no se pudo validar estadísticamente. Esto puede deberse a la falta de potencia y la pequeña población del estudio. Tanto la SLP como la SG son equiparables a las reportadas en otros estudios^{10-15,22,23}. Se sabe que la mayoría de los CECC sobreexpresan el EGFR, pero el estado mutacional no es un biomarcador predictivo²⁴, de modo que no se solicitó el estudio de la expresión del EGFR en razón del costo considerable que esto involucra.

Por el momento, podemos comentar que la adición de gefitinib a la quimiorradiación clásica basada en cisplatino es bien tolerada, con resultados alentadores en términos de RC en un subgrupo de pacientes con morfología proliferativa. El presente estudio no pudo encontrar beneficios estadísticamente significativos en la SLP ni en la SG con la adición de gefitinib. Un estudio a mayor escala con la potencia estadística podría encontrar diferencias en términos de supervivencia.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.

Referencias

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69.
- Mishra A, Meherotra R. Head and neck cancer: Global burden and regional trends in India. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:537-50.
- Murar S, Forastiere AA. Head and neck cancer: Changing epidemiology, diagnosis, and treatment. *Mayo Clin Proc*. 2008;83:489-501.
- Colevas AD. Chemotherapy options for patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2006;24:2644-52.
- Gupta AK, McKenna WG, Weber CN, et al. Local recurrence in head and neck cancer: Relationship to radiation resistance and signal transduction. *Clin Cancer Res*. 2002;8:885-92.
- Baumann M, Krause M. Targeting the epidermal growth factor receptor in radiotherapy: Radiobiological mechanisms, preclinical and clinical results. *Radiother Oncol*. 2004;72:257-66.
- Santini J, Formento J, Francoual M, et al. Characterization, quantification, and potential clinical value of the epidermal growth factor receptor in head and neck squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 1991;13:132-9.
- Ang K, Berkey B, Tu X, et al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62:7350-6.
- Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L, Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative Head and Neck Cancer Disease Site Group. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck*. 2001;23:579-89.
- El-Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region. A meta-analysis of prospective and randomized trials. *J Clin Oncol*. 1996;14:838-47.
- Munro AJ. An overview of randomised controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer*. 1995;71:83-91.
- Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Designé L. MACH-NC Collaborative Group: Meta-analysis of chemotherapy on head and neck cancer. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: Three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*. 2000;355:949-55.
- Pignon J-P, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. 2009;92:4-14.
- Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Neoadjuvant chemotherapy/gefitinib followed by concurrent chemotherapy/radiation therapy/gefitinib for patients with locally advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 2009;115:2138-46.
- 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.
- 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.
- Rao R, Anil K, Bansal L, et al. Survival benefit and efficacy of gefitinib in recurrent metastatic head and neck cancer. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2007;28:5-10.
- Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol*. 2003;21:1980-7.
- Cohen EE, Kane MA, List MA, et al. A phase II study of 250 mg gefitinib (ZD1839) monotherapy in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2003;22:502.
- Shintani S, Li C, Mihara M, et al. Enhancement of tumor radioresponse by combined treatment with gefitinib (Iressa, ZD1839),

- an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, is accompanied by inhibition of DNA damage repair and cell growth in oral cancer. *Int J Cancer*. 2003;107:1030–7.
21. Chen C, Kane M, Song J, et al. Phase I trial of gefitinib in combination with radiation or chemoradiation for patients with locally advanced squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:4880–6.
 22. Saarilahti K, Bono P, Kajanti M, et al. Phase II prospective trial of gefitinib given concurrently with cisplatin and radiotherapy in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:269–76.
 23. Cripps C, Winquist E, Devries MC, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy in stages III and IV head and neck cancer. *Curr Oncol*. 2010;17:37–48.
 24. Tan EH, Goh C, Lim WT, et al. Gefitinib, cisplatin, and concurrent radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: EGFR FISH, protein expression, and mutational status are not predictive biomarkers. *Ann Oncol*. 2012;23:1010–6.