



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**TRATAMIENTO CON NIVOLUMAB EN PACIENTES CON CÁNCER  
DE CABEZA Y CUELLO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20  
DE NOVIEMBRE” DEL INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS  
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO: UN ESTUDIO  
RETROSPECTIVO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

**DR. HEBER TOMÁS REYES GARCÍA**

ASESOR DE TESIS:

**DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS**

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. MARIA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ**

CIUDAD UNIVERSITARIA

CIUDAD DE MÉXICO.

OCTUBRE, 2021

FOLIO DIRECCIÓN MÉDICA ISSSTE: 168.2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*En honor y memoria al Dr. Alejandro Juárez.*

# INDICE

RESUMEN .....	4
INTRODUCCIÓN .....	5
ANTECEDENTES .....	6
EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO .....	6
EL MANEJO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	7
INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO .....	10
NIVOLUMAB.....	12
NIVOLUMAB EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	17
JUSTIFICACIÓN .....	17
HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	18
METODOLOGÍA.....	19
PROCEDIMIENTO .....	23
ÉTICA.....	25
RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS .....	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	27
RESULTADOS .....	28
DISCUSIÓN .....	37
BIBLIOGRAFÍA .....	39

## RESUMEN

El cáncer de cabeza y cuello escamoso, relativamente infrecuente, posee un pronóstico desfavorable en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de progresión en aquellos casos irsecables, recurrentes o metastásicos. Una vez progresen a su primera línea de tratamiento basada en platinos con o sin terapia anti-EGFR, las opciones de tratamiento previamente establecidas fueron superadas con la aprobación de nivolumab por el ensayo CheckMate-141 en 2016, con beneficios en sobrevida global y con un favorable perfil de seguridad. Posteriormente esta terapia ha sido documentada como efectiva y segura en estudios de la vida real en diferentes partes del mundo.

Fundamentado en la falta de experiencia en nuestro entorno local, el presente describe la experiencia del uso de nivolumab como terapia en cáncer de cabeza y cuello dentro del ISSSTE en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", evaluando retro-prospectivamente todos los pacientes tratados del año 2019 al 2021 con dicha terapia.

Se sumaron 34 pacientes, caracterizados por tener edad mediana de 69 años, 59% hombres, 52% fumadores, de sitio primario cavidad oral (32%) y etapa clínica IVA (47%); en su mayoría fueron ECOG de 1 (61%), 70% con cirugía previa del tumor primario y 73% recibieron una línea previa de quimioterapia paliativa.

La mediana de ciclos de nivolumab fue de 7 (1-31), habitualmente otorgada en dosis de 3mg/kg (73%); hubo interrupciones por eventos adversos en 23% de casos y suspensión del misma por adversidad en 15% de casos. Se registraron 3 muertes debido a nivolumab, una de ellas por colitis autoinmune y dos por infección de SARS-CoV2.

De la población total, 20 pacientes (59%) tuvieron enfermedad medible objetivamente, de ellos, nivolumab causó respuesta objetiva tumoral en 17% de la población (6 pacientes), duración mediana de respuesta de 3.5 meses (0.6-9.9 meses). Se obtuvo una mediana de sobrevida libre de progresión de 3.9 meses (IC 95% 2.8-5.9) y una sobrevida global de 12.6 meses (IC 95% 7.4-NA).

Hubo una tasa de eventos adversos de cualquier grado por CTCAE versión 5 de 70% (24 pacientes) de los cuales fueron grado 3 o superior en 26% de casos (9 pacientes). Hubo 10 pacientes que registraron un evento adverso autoinmune (30%) de los cuales fueron grado 3 o superior en 2 casos (6%).

Tras progresión a nivolumab, 10 pacientes (29%) pasaron a una terapia subsecuente. Al término del seguimiento en septiembre 2021, 8 pacientes de 34 seguían vivos (25%), de los cuales 3 pacientes continuaban con nivolumab (9%).

Se concluye entonces que nuestra unidad médica cuenta con experiencia en el uso de nivolumab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, con resultados comparables a lo previamente descrito en la literatura médica.

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo de tumores malignos de los sitios de cavidad oral, nasal, faringe y laringe, que poseen el potencial de ser localmente avanzados, teniendo un pronóstico muy limitado pese a manejo óptimo, pues cerca del 65% de los mismos serán recurrentes o metastásicos. El estándar en primera línea para este grupo de paciente serán las terapias basadas en quimioterapias con platinos, sin embargo, una vez se progresa a esta línea de tratamiento, las opciones secundarias son muy limitadas y el pronóstico malo para la vida.

La inmunoterapia con nivolumab ofrece una opción segura y eficaz con tasas de respuesta objetiva tumoral superior al 10% y sobrevida global a un año cercana al 40%, algo nunca visto en segundas líneas de tratamiento de este tipo de cáncer. No hay información publicada del uso de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello, histología escamosa, en población mexicana, por ende, el objetivo del presente es describir el perfil de seguridad y eficacia de este tratamiento en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Se presentan ahora los resultados de un estudio retrospectivo, longitudinal y descriptivo incluyendo todo paciente con cáncer de cabeza y cuello escamoso, que progresó o recurrió después de una primera línea de tratamiento basada en platino y que fuera tratado con nivolumab.

# **ANTECEDENTES**

## **EL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO**

Cáncer es un término genérico que agrupa diversas enfermedades que pueden afectar cualquier parte del cuerpo humano, surgiendo de la transformación de células normales a células tumorales por diversos factores de riesgo, llevando a la rápida creación de células anormales que crecen fuera de sus limitantes, invadiendo sitios cercanos o a distancia, involucrando estructuras vitales y poniendo en riesgo la vida del enfermo. Al 2018 el cáncer es la segunda causa principal de muertes a nivel mundial, habiendo sido responsable de cerca de 9.6 millones de muertes. (1)

El término de cáncer de cabeza y cuello comprende tumores malignos que surgen del labio, cavidad oral, faringe, laringe, fosas nasales, senos paranasales y glándulas salivales. (2) Habitualmente surgen de las células que recubren las superficies de las mucosas del tracto aerodigestivo, involucrando tejidos blandos, huesos craneofaciales, estructuras nerviosas y vasculares. (3)

El cáncer de cabeza y cuello comprende el 3% de todos los casos incidentes de cáncer a nivel mundial, sumando 890,000 nuevos casos en el 2018, esto a la par de 430,000 muertes aproximadamente debido a esta enfermedad. (4) Estos cánceres son asociados principalmente al tabaquismo (fumado o masticado) y consumo de alcohol en adultos de edad media y avanzada, sin embargo ha surgido una mayor asociación a infección del VPH en cánceres escamosos orofaríngeos que poseen una incidencia en aumento, presentándose en adultos jóvenes de países desarrollados. (5) Otros virus asociados con cáncer de cabeza y cuello son el VIH y el de Epstein-Barr, este último fuertemente asociado con cáncer nasofaríngeo. (6) Actualmente la incidencia posee una predilección por presentarse más en hombres con razón 2:1 o hasta 4:1 al compararse con mujeres. (7)

En México al año 2018, el registro CANCER TODAY de la OMS, reportó 5126 casos nuevos con 2130 muertes por cánceres de cabeza y cuello, sumando el 2% de todas las incidencias y muertes por cáncer en el país. (8) Posteriormente se publicó una evaluación retrospectiva de 10 años de experiencia en el tratamiento interdisciplinario de cáncer de cabeza y cuello en el Centro Médico Nacional "20

de Noviembre” del ISSSTE, sumando 451 pacientes, 85% hombres de mediana de edad 66 años, con subsitio más afectado la glotis en 84% de los casos, seguido de la supraglotis con 13%, la hipofaringe con 2%, 88% con desempeño funcional ECOG 1 y 2, 28% diagnosticándose en etapas tempranas y 72% en etapas avanzadas. (9)

La vía aerodigestiva esta delineada por células epiteliales escamosas que varían en grosor y queratinización, se relacionan de tejido estromal de soporte y tejido linfoide. Los carcinomas escamosos de esta vía pueden surgir en cualquier subsitio previamente mencionado, específicamente la mayoría de los tumores asociados al VPH surgirán de la cavidad oral, principalmente de las amígdalas, mientras que los no asociados al VPH surgirán de la laringe en mayor frecuencia. (6) Aunque los carcinomas escamosos de cabeza y cuello suelen poseer una morfología moderadamente diferenciada (similar al epitelio normal de la vía aerodigestiva), existen variantes histológicas como la basaloide, la fusiforme y la papilar. (3)

Aunque no suelen detectarse rutinariamente, los cánceres de cabeza y cuello se conocen que surgen de lesiones premalignas bien descritas: leucoplaquia y eritroplaquia, que consisten en displasias epiteliales con potencial invasivo. (3) El proceso en que las lesiones premalignas se desarrollan en cáncer se llama tumorigenesis. Este proceso involucra alteraciones genéticas como mutaciones en los genes que involucran la vía TP53, en hasta 50% de los casos y Rb en hasta 80% de los casos; lo anterior hará que las displasias escamosas acumulen mutaciones, ganen potencial invasor y formen tumores clínicamente manifiestos. Lo anterior es diferente en tumores asociados a infección por VPH, donde TP53 no suele ser alterado genéticamente, más bien está inhibido por el péptido viral E6. (6)

## EL MANEJO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de cabeza y cuello se presenta con una variedad de síntomas dependiendo del sitio del que surgen y las estructuras que afectan, por ejemplo, los tumores primarios de laringe suelen causar alteraciones en la voz, mientras que los cánceres faríngeos causan disfagia y dolor de garganta; aquellos tumores nasaofaríngeos podrán causar obstrucciones respiratorias, sangrado nasal o dolor de oído. En etapas avanzadas los tumores serán manifiestos a la exploración física al evaluar la cavidad nasal, oral o al palpar la cara y cuello. (10)

Tras sospecha clínica, se deberá realizar evaluación imagenológica que suele realizarse con TAC de cara, cuello, ocasionalmente RMI, el primero usado rutinariamente para evaluar la actividad tumoral y estadificación, el segundo para definir correlación tumoral con estructuras cercanas y/o evaluación del sistema nervioso central. (10) El papel del PET-CT permite definir lesiones sospechosas que no pudieron definir si son tumorales o no con los estudios previos, o bien, definir la extensión de la enfermedad en caso de metástasis permitiendo a su vez evaluar respuestas tumorales por metabolismo en etapas avanzadas. Finalmente, el cáncer de cabeza y cuello será confirmado tras obtención de biopsia tumoral o de ganglios linfáticos metastásicos sospechosos, sea quirúrgicamente o guiado por estudios de imagen (USG o TAC). (2)

La extensión de la enfermedad y el sitio primario tumoral definirá el manejo del paciente con cáncer de cabeza y cuello, el cual suele ser multidisciplinario involucrando especialistas diversos como radio-oncólogos, oncólogos médicos, cirujanos de cabeza y cuello, cirujanos oncólogos, cirujanos maxilofaciales, nutriólogos, psicólogos y médicos paliativistas. (2) La AJCC ha definido las etapas clínicas del cáncer de cabeza y cuello, describiendo extensamente las características tumorales, ganglionares y de metástasis a distancia que definen pacientes con etapas tempranas (etapa clínica I a II, habitualmente) de aquellos con etapas avanzadas localmente (etapa clínica III) o a distancia (etapa IV). (11)

El manejo multidisciplinario será el estándar de manejo, pues se ha asociado con mejor sobrevida y mejores resultados funcionales, permitiendo identificar poblaciones de pacientes que según su extensión tumoral, resecabilidad o desempeño funcional, serán candidatos o no a terapias combinadas, cirugías definitivas o radioterapia definitiva. Considerando lo anterior es el motivo por el cual el manejo multidisciplinario es preferible de realizarse en centros de alto volumen de pacientes especializados en cáncer de cabeza y cuello. (12)

Para los 30 a 40% de los pacientes que se diagnosticarán con enfermedad temprana, o etapa clínica I a II, la cirugía o la radioterapia serán terapias definitivas que pueden otorgar tasas de sobrevida global de hasta 90% a 5 años. La selección de una u otra serán dependientes del sitio anatómico afectado, los recursos disponibles y la decisión del paciente. (4) En etapas así de tempranas existen opciones invasivas que incluyen resecciones tumorales en block, cirugía

mínimamente invasiva transoral (microcirugía), cirugía robótica, entre otros. Mientras tanto la terapia definitiva con radioterapia se ha desarrollado a tal grado de ser altamente efectiva en tejidos tumorales con mínima morbilidad asociada por afección radioactiva de tejidos blandos circundantes, con modalidades que incluyen fraccionamiento alterno, radioterapia de intensidad modulada, terapia con rayos de protones o braquiterapia. (5)

Más del 60% de pacientes serán diagnosticados con tumores escamosos avanzados de cabeza y cuello, incluyendo las etapas III y IV; suelen caracterizarse de tumores voluminosos que invaden localmente estructuras vitales, o bien, que han hecho metástasis a ganglios regionales o sitios distantes. Este grado de la enfermedad suele tener pobre pronóstico con tasa de sobrevida global menor a 50% a 5 años. (13) Estos casos no suelen ser candidatos a cirugías radicales por la morbilidad que condicionan, sin embargo suelen ser tratados con manejos multimodales que involucran el uso de quimioterapia o terapias blanco, solas o combinadas con radioterapia, existiendo la opción de haber cirugías amplias continuadas, incluyendo la frecuente disección radical de cuello, con adyuvancia basada en radioterapia o quimiorradioterapia con tal de disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad, el cual puede ser tan alto como hasta del 50% sin adyuvancia. (4)

Hoy en día existe la alternativa de usar quimiorradioterapia como terapia definitiva en pacientes que no podrían resecarse o cuya morbilidad asociada en caso de operarse sería inaceptable, por ende, volviéndose un estándar de tratamiento en tumores avanzados escamosos de cabeza y cuello el uso de radioterapia con cisplatino a dosis de 100mg por superficie corporal trisemanal, con alternativa de dosificar el cisplatino a manera semanal con mejor perfil de seguridad. (2)

Una alternativa desarrollada en búsqueda de disminuir la intensidad de la quimioterapia, un enfoque utilizado principalmente en tumores asociados a VPH, es de utilizar la terapia blanco anti-EGFR cetuximab en conjunto con radioterapia en una modalidad llamada bio-radioterapia. Basado en el ensayo fase 3 RTOG 1016, este enfoque logra beneficios en control locorregional y sobrevida, aunque no alcanzando los que lograría cisplatino con radioterapia. (5)

Finalmente se ha desarrollado el uso de quimioterapia de inducción previo quimiorradioterapia definitiva, con objetivo de mejorar beneficios en pacientes con

tumores avanzados de cabeza y cuello, sin embargo, con resultados conflictivos que limitan su uso a pacientes con enfermedad voluminosa o localmente avanzada con alto riesgo de recaída, que tolerarían terapias basadas en platinos y/o con enfermedades sintomáticas que ameritan control a la brevedad. (4) La quimioterapia de inducción se recomienda sea con el esquema intensificado basado en cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel. (2)

Pese a manejos óptimos y avances en diagnóstico y tratamiento, más del 65% de pacientes con cáncer de cabeza y cuello, histología escamosa, harán enfermedad recurrente y/o metastásica. Esta población de pacientes podrá intentar someterse a terapias de salvamiento con cirugía o radioterapia, que en caso de no poderse realizar poseen un pronóstico tan limitado como el de la enfermedad metastásica a distancia. (4) El estándar de tratamiento basado en quimioterapia es una combinación de platinos, taxanos y antifolatos, habitualmente cisplatino, docetaxel y 5-fluorouracilo, siempre y cuando el paciente pueda tolerar dicho tratamiento; éste estándar no está aprobado para aquellos que progresaron o recurrieron pese al uso de estos medicamentos en el contexto local como terapia definitiva o adyuvante. (5) El estándar ha sido mejorado con la adición de cetuximab, como descrito en el ensayo EXTREME, mejorando la sobrevida global en hasta 10 meses con la adición de la terapia anti-EGFR, cetuximab, superando el estándar basado solo en quimioterapia con mediana de 7.4 meses de sobrevida global. (2)

Las terapias en líneas posteriores, cuando el paciente progresara o recurriera pese a estos estándares de tratamiento en primera línea, solían ser con monoterapias, entre ellas el uso de cetuximab como monoterapia (de no haberse usado antes), con limitados resultados en cuanto a sobrevida libre de progresión y sobrevida global. (2) (4) Y sin mejores opciones disponibles, el manejo de estos pacientes tuvo un cambio significativo con la llegada de la inmunoterapia en cáncer de cabeza y cuello.

## INMUNOTERAPIA EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Uno de los principales mecanismos por el cual las células tumorales pueden proliferarse, invadir o metastatizar, es aquel con el que evitan las funciones citotóxicas supresoras de tumores por parte del sistema inmune innato, que usualmente es mediado por linfocitos tipo T o NK (*natural killer*). Un mecanismo descrito para inhibir la actividad citotóxica mediada por células es la sobreexpresión y activación del PD-1, un receptor que la célula tumoral puede expresar y relacionarse con el ligando PD-L1 de los linfocitos T; la expresión es

variable entre diferentes tumores o subtipos histológicos. En el sentido fisiológico normal, el PD-L1 es un punto de control (*checkpoint*) que regula la actividad citotóxica celular, habitualmente evitando la autoinmunidad. (14)

Por ende, ha surgido el principio de modificar la respuesta inmune hacia las células tumorales, el cual se ha nombrado *inmunoterapia*. Al momento la inmunoterapia mediante inhibidores de *checkpoint* inmunes (o puntos de control), entre ellos PD-1 o PD-L1, además de CTLA-4, se ha posicionado en la oncología como una valiosa opción terapéutica para los pacientes de diferentes cánceres. Sin embargo, al desarrollar inmunoterapias se ha comprendido que sólo se benefician algunos tipos de tumores, principalmente aquellos que sobreexpresan el PD-L1, poseen inestabilidad microsatelital o son previamente tratados con radioterapia o quimioterapia; lo anterior refleja la importancia no sólo de las células tumorales, sino del microambiente tumoral que las rodea, pudiendo distinguir tumores con infiltración inflamatoria inmune de aquellos que son “ignorados” por el sistema inmune. (15)

Los tumores escamosos de cabeza y cuello suelen considerarse “fríos” al no poseer marcada infiltración tumoral por los mecanismos ya descritos de evasión inmune. Los tumores de este tipo suelen ser infiltrados por células T reguladoras en conjunto con linfocitos T citotóxicos CD8 positivos, especialmente en tumores asociados a VPH. Los *checkpoint* inmunes (CTLA-4 y PD-1/PD-L1) se han asociado fuertemente al escape tumoral de la actividad citotóxica del sistema inmune en carcinomas escamosos de cabeza y cuello, especialmente aquellos asociados a VPH. (16) También se ha descrito que los cánceres escamosos de cabeza y cuello poseen altas cargas mutacionales tumorales, que en conjunto con sobreexpresión de PD-L1, son características predictivas de responder a inmunoterapia. (17)

Originalmente desarrollados en cáncer de pulmón y melanoma, nivolumab y pembrolizumab son inmunoterapias que inhiben el PD-1 cuya farmacología, efectividad y seguridad han sido bien descritas. Otras inmunoterapias disponibles con inhibidores de PD-L1: atezolizumab, avelumab y durvalumab; o el inhibidor de CTLA-4 ipilimumab, que en diferentes contextos suele usarse en conjunto con nivolumab. De estos medicamentos, nivolumab y pembrolizumab se encuentran aprobados para su uso terapéutico en cáncer de cabeza y cuello de histología escamosa. (14)

Previo al desarrollo de inmunoterapias, una vez que el paciente progresara o recurriera pese a quimioterapia basada en platinos, las opciones terapéuticas de segunda línea consistían en cetuximab, taxanos o metotrexato, con respuestas objetivas del 4 al 14% y mediana de supervivencia libre de progresión de hasta 3 meses. La primera inmunoterapia en demostrar beneficios en tasa de respuesta objetiva en esta población fue pembrolizumab, con el ensayo fase Ib KEYNOTE-012, logrando hasta 16% de respuesta tumoral en aquellos carcinomas escamosos de cabeza y cuello PD-L1 sobreexpresado en 1% o más, refractarios a platinos. Poco después nivolumab fue demostrado como efectivo. (17)

Pembrolizumab, aun sin aprobación en México para cáncer de cabeza y cuello, en Europa y Estados Unidos ha logrado aprobación para uso en segunda línea después de fracasar a terapias con platinos según resultados de ensayo KEYNOTE-040 logrando tasa de respuesta objetiva tumoral de 15%, supervivencia global mediana de 8.4 meses con cociente de riesgo de 0.80 y siendo mejor en población que sobreexpresó PD-L1 sobre el 50% donde el cociente de riesgo fue de 0.53. Además, los ensayos KEYNOTE-012 y KEYNOTE-055 validaron su uso en pacientes refractarios a varias líneas de tratamiento incluyendo también cetuximab. Así mismo, pembrolizumab se encuentra aprobado por la FDA, con o sin quimioterapia, como primera línea en pacientes con cáncer escamoso de cabeza y cuello en tumores que sobreexpresen PD-L1 con un puntaje combinado sobre 1 en terapia combinada y sobre 20 como monoterapia. (18)

## NIVOLUMAB

La inmunoterapia nivolumab fue desarrollada por el laboratorio Medarex y Ono Pharmaceutical, luego llevado al mercado por Bristol-Myers Squibb. En 2012 se hizo pública su caracterización, siendo publicado en 2012 por el Dr. Changyu Wang y su equipo de trabajo el análisis in-vitro de un anticuerpo IgG4 kappa de masa molecular de 146 kilodaltones, humanizado transgénico y de origen murino, selectivo a PD-1, evitando su unión con el ligando PD-L1 con alta afinidad y especificidad, mejorando reactividad de linfocitos T aun en concentraciones bajas, siempre y cuando hubiera un estímulo al receptor. (19)

Nivolumab es de aplicación intravenosa, disuelto en una solución opalescente, estéril y sin preservadores, contenido en un vial de aplicación única a concentración de 10mg por mililitro en conjunto con manitol, ácido pantético,

polisorbato 80, cloruro de sodio y agua como excipientes. Una vez administrado, nivolumab es degradado proteolíticamente mediante endocitosis no específica, principalmente en hígado o en el sistema reticuloendotelial, teniendo una vía de metabolismo y de farmacodinámica no caracterizada. No se espera interactúe con citocromos o glicoproteínas. En cuanto a farmacocinética, nivolumab posee una distribución amplia geométrica de 8 litros, vida media de eliminación de 26 días y concentración estable alcanzada a 12 semanas dándose a 3mg/kg bisemanales, con exposición aumentada linealmente en caso de elevar la dosis, lo anterior independiente de edad, raza, peso, tamaño tumoral, función renal o deterioro leve hepático. (20)

Nivolumab logró su primera aprobación para tratamiento de melanoma irresecable o metastásico en julio del 2014 en Japón, siendo la primera terapia inhibidora de PD-1 en recibir aprobación de uso en todo el mundo. Posteriormente la FDA lo aprobó en diciembre del 2014 para usarse en Estados Unidos y en 2015 la EMA lo autorizó para su uso en Europa. (21) (22) (23)

Nivolumab a octubre del 2020 se encuentra aprobado por la FDA para melanoma metastásico, cáncer de pulmón de células no pequeñas o células pequeñas, cáncer renal de célula clara (con ipilimumab), linfoma de Hodgkin, carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico pese a terapia con platinos, cáncer colorrectal, cáncer de esófago y carcinoma hepatocelular. Su administración es para 30 minutos a dosis que varían de 1 a 3mg/kg trisemanal o 240mg (dosis total) cada dos semanas o 480mg cada cuatro semanas. El medicamento deberá diluirse para concentraciones de 1 a 10mg/mL (sin exceder volumen de 160mL), administrándose en una vía con un filtro con poros de 0.2-1.2 micrometros de tamaño. (24)

En México nivolumab fue aprobado por COFEPRIS para su uso en el 2016, incluyéndose en el cuadro básico por el Diario Oficial de la Federación que en su segunda actualización del 2017 lo determinó indicado para cáncer de pulmón células no pequeñas, melanoma, linfoma de Hodgkin clásico y cáncer de cabeza y cuello tipo escamoso, recurrente o metastásico con progresión después de la terapia basada en platino. (25) Posteriormente en 2019 la COFEPRIS extendió autorización para su uso en cáncer renal y cáncer de vejiga. (26)

Los pacientes tratados con nivolumab se recomienda tengan perfiles basales hepáticos, renales y tiroideos, con evaluación periódica subsecuente cada 6 semanas; además se recomienda evaluar niveles séricos de glucosa, perfil serológico de hepatitis B. Durante el tratamiento se deberá monitorizar cambios laboratoriales o clínicos sugerentes de eventos adversos como insuficiencia suprarrenal hipofisitis, hipotiroidismo o hipertiroidismo. (27)

En cuanto a efectos adversos, nivolumab puede causar en más del 10% de los pacientes fatiga, cefalea, hiperglicemia, hiponatremia, cambios en niveles de la hormona tirotrópica, diarrea, anemia, linfocitopenia, prurito, infecciones de vías respiratorias altas, reacciones febriles o reacciones infusionales, entre otros. Los eventos adversos serios descritos son los relacionados con autoinmunidad como insuficiencia suprarrenal, toxicidad dermatológica, diabetes mellitus tipo 1, colitis severa, hipofisitis o toxicidad pulmonar (neumonitis intersticial). Las adversidades leves o moderadas son suspensión hasta la recuperación clínica del paciente, mientras que las severas ameritan suspensión permanente del medicamento. Las adversidades inmunes son también tratadas con esteroides en la mayoría de los casos. (24)

#### NIVOLUMAB EN CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Publicado originalmente en el 2016, el ensayo CheckMate-141 fue un ensayo fase 3, aleatorizado, desenmascarado internacional que evaluó el uso de nivolumab como terapia paliativa en aquellos pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello, recurrente o metastásico pese a terapia basada con platinos (dada en contexto adyuvante, inducción, quimiorradioterapia o para tratar enfermedad metastásica). El brazo comparador fue quimioterapia de elección del investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab) y las dosis de nivolumab fueron a 3mg/kg bisemanal, dado hasta la progresión, muerte o toxicidad inaceptable. El ensayo incluyó pacientes de subsitios como cavidad oral, faringe y laringe, con enfermedad medible y sin metástasis cerebrales.

Habiendo sumado cerca de 361 pacientes, con una mediana de seguimiento de 6 meses aproximadamente, la sobrevida global mediana fue de 7.5 contra 5.1 meses dando un cociente de riesgo de 0.70 con significancia estadística, obteniendo tasas a 1 año de 36% contra 16%. En sobrevida libre de progresión la mediana no tuvo diferencia significativa con 2 contra 2.3 meses, aunque al evaluar las curvas se nota una separación tardía con tasa a 6 meses de 19% contra 9.9%.

Las tasas de respuesta objetiva tumoral mediante criterios de RECIST v1.1 fue de 13% y 5.8% comparando nivolumab y la quimioterapia de elección.

Aunque no fueron objetivos principales del ensayo, la población que sobreexpresó PD-L1 en más del 1% (el 57% de todos los casos) tuvieron mayor beneficio en sobrevida con un cociente de riesgo de morir de 0.55, a comparación de aquellos con PD-L1 negativo que fue de 0.89. A su vez, nivolumab tuvo mejor perfil de seguridad con una tasa de eventos adversos grado 3 a 4 (según el compendio CTCAE) con tasa de 13% contra 35%.

Al final se concluye que nivolumab es efectivo en cáncer de cabeza y cuello escamoso, recurrente o progresivo a terapia basada en platinos, sin importar nivel de expresión de PD-L1 o estado de VPH con un mejor perfil de seguridad que la quimioterapia. (28) En 2017 se publicaron análisis en calidad de vida del ensayo original CheckMate-141, encontrando que nivolumab a comparación de quimioterapia aumenta el tiempo a que se deteriore la calidad de vida de los pacientes en mediana de hasta 7 contra 3 meses. (29)

A un plazo mayor de seguimiento de 24 meses del ensayo CheckMate-141, nivolumab siguió demostrando beneficios en sobrevida global con medianas de 7.7 contra 5.1 meses a comparación de quimioterapia de elección, con un cociente de riesgo de 0.68, tasas a 2 años de 16% contra 6%, sin diferencias entre subgrupos, incluyendo la expresión de PD-L1. (30)

Actualizaciones posteriores demostraron mayores beneficios en cuanto a tiempo sin síntomas o sin toxicidad por terapias (mediana de 3.8 contra 2.7 meses), tiempo sin recaída (mediana de 4 contra 3.3 meses), beneficios en mayores de 65 años de edad (tasa a 12 meses de 34% contra 20% de sobrevida global) y beneficios aun cuando se usó previamente cetuximab (mediana de SG de 8.2 contra 4.9 meses, cociente de riesgo de 0.52). (31) (32) (33)

Con los resultados del CheckMate-141 nivolumab fue aprobado en diferentes países del mundo, que dio pauta a bases de datos con las que se pudo evidenciar su eficacia fuera de ensayos clínicos. Estas experiencias “del mundo real” incluyen países como Estado Unidos al 2017, que, de una base de datos de 416 pacientes tratados con inmunoterapia, 217 con nivolumab, logró un promedio de duración del

tratamiento de 3.9 meses previa suspensión (por progresión, muerte o intolerancia). (34) Una base de datos similar de Corea del Sur, con 29 pacientes, tuvo resultados similares en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, con 3.7 y 6.8 meses de mediana respectivamente, incluyendo también tumores nasofaríngeos (este subgrupo tuvo medianas de sobrevida libre de progresión de 3.7 meses y sobrevida global de 6.8 meses). (35)

En Japón, tres bases de datos, sumando retrospectivamente 100, 52 y 93 pacientes tratados con nivolumab para cáncer escamoso de cabeza y cuello, como segunda línea, encontraron tasas de respuesta objetiva de cerca de 13 a 21%, mediana de sobrevida libre de progresión de 3 a 4 meses y sobrevida global mediana de 9.6 meses; tasas a 1 año de sobrevida libre de progresión de 26.2 a 37% y de sobrevida global de 36 a 40%. (36) (37) (38)

Recientemente en el congreso de ASCO 2020 se presentaron resultados preliminares de una base de datos retrospectiva de Alemania, sumando datos de 311 pacientes tratados hasta noviembre del 2019: nivolumab como segunda línea logró una mediana de duración de 4.6 meses, sobrevida global a un año de 43%. (39) Estas experiencias de la vida real han reflejado, o incluso superado, lo descrito por el ensayo original CheckMate-141.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Nivolumab como tratamiento para el cáncer de cabeza y cuello fue incluido en el 2017 en el Cuadro Básico de Medicamentos e Insumos del sector salud público en México, incluyendo el ISSSTE. Considerando que los estudios evaluando la eficacia y seguridad de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello, fuera de ensayos clínicos, son limitados, ninguno se ha realizado en población mexicana, de lo cual surge la relevancia del presente protocolo de investigación.

Se plantea entonces la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el perfil de seguridad y eficacia del uso de nivolumab como tratamiento para cáncer de cabeza y cuello escamoso que ha progresado o recurrido después de una terapia basada en platinos en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE?

## **JUSTIFICACIÓN**

El uso de inhibidores de checkpoint inmunes para el tratamiento de neoplasias malignas tiene menos de una década de desarrollo terapéutico, menos de 5 años en el ISSSTE. Al momento la información de su uso, eficacia y seguridad en población mexicana es muy limitada, inexistente en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello de mexicanos. Conocerle permitirá detectar variantes en cuanto a la tolerancia y respuesta tumoral que tiene la población tratada en nuestro centro.

Mediante el desarrollo de un protocolo como el presente se podrán hacer comparaciones con las experiencias del resto del mundo o los ensayos pivotaes que establecieron a nivolumab como tratamiento en cáncer de cabeza y cuello, permitiendo verificar su utilidad como terapia paliativa en una población que inherentemente tiene opciones muy limitadas después de haber progresado a platinos. En un futuro la información a recabar también podrá servir como fundamento para posteriores ensayos clínicos o evaluaciones de nivolumab en el ISSSTE o en otras instituciones mexicanas de salud.

Al contar con evidencia de la experiencia que los médicos oncólogos del ISSSTE tienen con el uso de inmunoterapias en neoplasias de difícil manejo como el cáncer de cabeza y cuello, se fundamenta su mayor apoyo e inversión en el instituto, no sólo en este cáncer, si no en el resto que puedan recibir

inmunoterapia, todo con el fin de beneficiar pacientes que pudieran quedarse sin opciones terapéuticas o ser candidatos a terapias menos tóxicas y más efectivas.

## **HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

Al ser un estudio descriptivo, una hipótesis no forma parte del diseño del protocolo, sin embargo, con fines académicos se formula la siguiente:

Se posee experiencia sobre la eficacia de nivolumab como terapia del cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente o progresivo después de una terapia basada en platinos, en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE. Además, el perfil de seguridad de nivolumab como terapia en cáncer de cabeza y cuello de histología escamosa es seguro y favorable, como descrito previamente.

Por ende, se formula el siguiente objetivo general: describir el perfil de seguridad y eficacia del uso de nivolumab para tratar el cáncer de cabeza y cuello, histología escamosa, como segunda línea de tratamiento tras uso de terapia basada en platinos, en el contexto metastásico, recurrente o progresivo, en pacientes tratados por el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Lo anterior da pauta a los siguientes objetivos específicos:

- Conocer la frecuencia y severidad de eventos adversos por el uso de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello, como segunda línea de tratamiento.
- Calcular la mediana de cantidad de ciclos de nivolumab tolerados previa progresión, muerte o presencia de eventos adversos que ameritaron la suspensión del tratamiento.
- Evaluar la eficacia mediante el cálculo de sobrevida libre de eventos, sobrevida libre de progresión y sobrevida global con el uso de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello.
- Conocer las características poblacionales de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con nivolumab, entre ellas las demográficas (edad, sexo), las oncológicas (sitio del primario tumoral, sitio de metástasis, etapa clínica, ECOG) y las terapéuticas (tratamiento previamente recibido).

## **METODOLOGÍA**

Estudio observacional retrospectivo, longitudinal y descriptivo - la población del estudio son los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, de histología escamosa, tratados con nivolumab en el contexto paliativo por enfermedad metastásica, recurrente o progresiva a terapia estándar, dentro del universo de trabajo que son los pacientes del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, que comienzan tratamiento de enero del 2019 a abril del 2021.

El tiempo de obtención prospectiva de información corresponderá a los meses de marzo hasta septiembre del año 2021, correspondiendo a seis meses.

El tiempo de análisis de la información será de julio a septiembre del 2021, tres meses.

Los criterios de inclusión son:

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello, en todos sus subsitios, tratados con nivolumab y atendidos en nuestro Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Los criterios de exclusión:

- Pacientes cuyo expediente clínico o registros de auxiliares diagnósticos no estén disponibles o no cuenten con la información suficiente para evaluar el objetivo principal.
- Pacientes cuyo tratamiento con nivolumab sea otorgado fuera del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE

Por ser una revisión descriptiva de toda la población tratada con nivolumab por cáncer de cabeza y cuello en nuestra unidad hospitalaria, no requiere cálculo del tamaño de muestra.

La variable independiente que determina la inclusión de pacientes para su evaluación es la siguiente:

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operacional
Uso de Nivolumab	Consiste en la aplicación de al menos una dosis de nivolumab como terapia de	Variable cualitativa nominal, determinada por el uso registrado de

	segunda línea o posterior en cáncer de cabeza y cuello escamoso que progresó o recurrió después de platino	nivolumab como tratamiento
--	--	----------------------------

La variable independiente que determina la inclusión de pacientes para su evaluación es la siguiente:

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operacional
Uso de Nivolumab	Consiste en la aplicación de al menos una dosis de nivolumab como terapia de segunda línea o posterior en cáncer de cabeza y cuello escamoso que progresó o recurrió después de platino	Variable cualitativa nominal, determinada por el uso registrado de nivolumab como tratamiento

Con fines de corroborar la hipótesis principal del protocolo de investigación, se definen las siguientes variables dependientes:

Variables Dependientes Principales	Definición conceptual	Definición operacional
Cantidad de Eventos Adversos	Según CTCAE en su versión 5, es la cantidad de eventos adversos clínicos o paraclínicos asociados a la intervención oncológica implementada. Disponible en línea. (40)	Variable cuantitativa discreta, determinada por la cantidad de eventos adversos registrados asociados a nivolumab.
Severidad de Eventos Adversos	Según CTCAE en su versión 5, es la severidad de eventos adversos clínicos o paraclínicos asociados a la intervención oncológica implementada. Disponible en línea. (40)	Variable cualitativa ordinal, usualmente categorizada del 1 al 5 donde eventos adversos grado 1 son menores o asintomáticos, grado 2 son moderadamente severos, grado 3 son severos, grado 4 son potencialmente letales y grado 5 son eventos letales.
Cantidad de ciclos recibidos de nivolumab	Es la cantidad registrada de ciclos recibidos exitosamente de cada paciente incluido.	Variable cuantitativa discreta, que consiste la suma de todas las

		aplicaciones de nivolumab que cada paciente recibió.
Motivos de suspensión de nivolumab	Es el motivo registrado por el que el tratamiento de nivolumab fue detenido permanentemente.	Variable cualitativa nominal, incluye motivos de suspensión como toxicidad inaceptable, decisión del paciente, progresión tumoral o muerte.
Dosis empleada de nivolumab	Es la cantidad de nivolumab administrado en cada ciclo completado a los pacientes registrados, determinado en miligramos por kilogramo o en dosis absoluta (plana) en su debido caso. Incluye el registro de variaciones individuales de dosis.	Variable cuantitativa discreta, registrando en cada ciclo de cada paciente incluido la dosis empleada de nivolumab, tanto la dosis total aplicada como la indicada según peso.
Respuesta objetiva tumoral	En los casos donde la enfermedad sea evaluable radiográficamente, son criterios estandarizados que determinan la respuesta tumoral al tratamiento dado. Son determinados por los criterios RECIST en su versión 1.1. (41)	Variable cualitativa ordinal, dependiendo de los criterios la respuesta objetiva puede ser progresión, respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable.
Sobrevida libre de Eventos	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el tratamiento comienza y transcurre sin eventos adversos para el paciente, incluyendo eventos tóxicos por nivolumab que ameritan su suspensión, progresión tumoral o la muerte.	Variable cuantitativa discreta, registrándose en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de nivolumab y la aparición de un evento adverso para el paciente.
Sobrevida libre de progresión	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el tratamiento comienza y transcurre hasta el momento en que se registra en cada caso individual la progresión tumoral.	Variable cuantitativa discreta, registrándose en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de nivolumab y la fecha en que se registra progresión tumoral.
Sobrevida global	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el paciente vive	Variable cuantitativa discreta, registrándose

	desde el inicio de nivolumab hasta la muerte por cualquier causa, inclusive después del inicio de líneas posteriores de tratamiento.	en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de nivolumab y la fecha en que se registra la muerte del paciente incluido.
--	--	---

Las siguientes variables secundarias tienen el propósito de describir las características de la población de pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con nivolumab en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”:

Variables Dependientes Secundarias	Definición conceptual	Definición operacional
Tipo de líneas previas de tratamiento recibidas	Se define como las modalidades de tratamientos previamente recibidas con fines curativos o paliativos dirigidos hacia el cáncer de cabeza y cuello que se incluye por tratarse con nivolumab.	Variable cualitativa nominal, que incluye opciones terapéuticas como quimioterapia basada en platinos, terapias anti EGFR, quimiorradioterapia, cirugía, etcétera.
Cantidad de líneas previas de tratamiento recibidas	Se define como la cantidad de tratamientos previamente recibidos con fines curativos o paliativos dirigidos hacia el cáncer de cabeza y cuello que se incluye por tratarse con nivolumab.	Variable cuantitativa discreta, que es la suma de todas las líneas previas recibidas antes del inicio de nivolumab.
Sitio del primario tumoral	Es el sitio registrado de donde el cáncer de cabeza y cuello tiene su origen o comienzo, durante el padecimiento oncológico del paciente registrado.	Variable cualitativa nominal, que incluye subsitios de la cabeza y el cuello como la cavidad oral, faringe, laringe o también primario desconocido escamoso de cabeza y cuello.
Sitio de metástasis	En los casos donde aplique, consiste en el o los sitios donde se presenta actividad	Variable cualitativa nominal, que incluye sitios metastásicos

	metastásica fuera del sitio primario tumoral.	ganglionares, viscerales a distancia o huesos.
Etapa clínica	Es el estado de evolución de la enfermedad registrado en cada caso individual al inicio de nivolumab.	Variable cualitativa nominal dicotómica, que incluye las opciones de extensión de la enfermedad entre avanzada metastásica o localmente avanzada.
Edad del paciente	Es la edad cronológica registrada de cada caso incluido al inicio de nivolumab.	Variable cuantitativa discreta, registrada en años como medida de tiempo.
Sexo del paciente	Es la categoría fenotípica y genotípica en cuanto al sexo registrada de cada paciente incluido.	Variable cualitativa nominal dicotómica, que incluye las calificaciones de masculino y femenino.
ECOG	Es la clasificación estandarizada que determina el desempeño funcional del paciente, según sea registrado en cada caso individual de los pacientes incluidos.	Variable cualitativa ordinal, que en escala de 0 a 45 refleja el estado de asintomático (0), sintomático pero funcional (1), discapacitado parcialmente (2), discapacitado moderadamente (3), totalmente discapacitado (4) o muerto (5).

## PROCEDIMIENTO

Basado en registros del departamento de farmacia se obtuvo un listado retrospectivo de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con nivolumab durante el periodo de tiempo 2019-2021 con fecha de corte del 30 de abril del 2021, permitiendo evaluación de las variables dependientes a lo largo del tiempo referido y hasta el 31 de agosto del 2021 que será el corte límite de recolección de la información. Se evaluó cada caso individual y aplicaron los criterios de inclusión y exclusión ya definidos. Tras ello en julio-septiembre del

2021 se realizó el análisis de la información. La información personal de cada paciente fue censurada para su protección de identidad.

Del listado de los pacientes se obtuvieron los expedientes clínicos, registros de laboratorio y registros de estudios de imagenología y medicina nuclear del archivo clínico, registrando en una base de datos la información correspondiente a cada variable dependiente.

Para el análisis de la información se utilizó el software Microsoft Office Excel 365 y SPSS en su última versión 27.0, hecho por IBM, para el registro y análisis estadístico de las variables dependientes de cada paciente individual registrado.

Una vez obtenida la información se realizaron evaluaciones estadísticas incluyendo cálculo de medianas para las variables dependientes: líneas de tratamiento sistémico previo, edad del paciente, cantidad de ciclos recibidos de nivolumab, sobrevida libre de progresión y sobrevida global; se evaluaron porcentajes de la población registrada en cuanto al sexo del paciente, ECOG; sitio tumoral del primario o metástasis, tipos de terapias previas, etapa clínica, expresión de PD-L1, la respuesta objetiva tumoral y los efectos adversos registrados según su tipo y su severidad basado en escala CTCAE versión 5.

Al obtener resultados de las variables analizadas, las frecuencias y medianas han sido enlistadas en tablas, además, los resultados de sobrevida global o sobrevida libre de progresión fueron calculados y graficados según protocolo de Kaplan-Meyer con fines descriptivos.

## ÉTICA

Este estudio ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 3 de febrero de 1983. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguardó al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en la base de datos Microsoft Excel y SPSS, con acceso al mismo sólo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente ha sido publicado.

El presente se considera investigación sin riesgo con base en el artículo 17 fracción I: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## **RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS**

Se utilizaron recursos humanos que involucran al personal médico de Oncología Médica del ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, además de recursos materiales básicos para recolección y análisis de la información obtenida de cada paciente incluido, incluyendo materiales de equipos de computación, papelería y accesos a registros electrónicos médicos – el software a usar es accesible mediante los servicios otorgados por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al momento de la redacción del presente no se poseen conflictos de interés por reportar.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Año	2020		2021								
Mes	nov-20	dic-20	ene-21	feb-21	mar-21	abr-21	may-21	jun-21	jul-21	ago-21	sep-21
1. Registro y autorización											
2. Registro de pacientes											
3. Obtención de información											
3.1. Generación de base de datos											
4. Análisis de los datos											
4.1. Verificación de resultados											
4.2. Verificación de conclusiones											
5 Redacción final											

## RESULTADOS

De enero 2019 a marzo 2021 se sumaron en registros hospitalarios la cantidad 88 pacientes, de los cuales 34 pacientes cumplieron criterios de inclusión y exclusión al ser tratados con nivolumab como tratamiento en cáncer de cabeza y cuello.

Las características de los pacientes se describen en la tabla 1. En resumen, la población tuvo una edad mediana de 69 años (rango 48-84), siendo hombres en el 59% y mujeres 41%, fumadores el 52% de la población. Los principales sitios tumorales fueron cavidad oral (32%), lengua (29%), laringe (20%) y faringe (8%). Dos pacientes (6%) tuvieron PDL1 determinado como positivo. Al diagnóstico, el 47% de los pacientes fueron clasificados por TNM AJCC versión 8 como etapa clínica IVA, mientras que 14% fueron etapa IVB. La mayoría de los pacientes se clasificaron según ECOG como categoría 1 (61%) pero hubo hasta 9% de pacientes ECOG de 3 y 20% de ECOG de 2. De interés nutricional, 26% de pacientes tuvieron preservación de vía digestiva con gastrostomía, la albumina mediana fue de 4 (rango de 2.3 hasta 4.7) y el IMC promedio fue de 22 (rango 15 a 32). Cerca de 70% de pacientes tuvieron cirugía del tumor primario previamente, 32% recibieron radioterapia como monoterapia, 17% quimiorradioterapia y 38% biorradioterapia. La mayoría de los pacientes tuvieron una línea previa de quimioterapia paliativa (73%) y hubo uso previo del anticuerpo anti-EGFR cetuximab en 50% de la población.

Variable	Nivolumab n=34
Edad, mediana (rango)	69 (48-84)
Sexo, n(%)	
Masculino	20 (58.8)
Femenino	14 (41.2)
Tabaquismo, n(%)	18 (52.9)
VPH, n(%)	
Positivo	2 (5.9)
Desconocido	32 (94.1)
Sitio del primario, n(%)	
Cavidad oral	11 (32.4)
Lengua	10 (29.4)
Orofaringe	3 (8.8)
Laringe	7 (20.6)
Otro	3 (8.8)
Histología, n(%)	
Carcinoma de células escamosas	33 (97.1)
Mucinoso	1 (2.9)
PDL1, n(%)	

Desconocido	32 (94.1)
Positivo	2 (5.9)
Estadio al diagnóstico, n(%)	
I	4 (11.8)
II	3 (8.8)
III	6 (17.6)
IVA	16 (47.1)
IVB	5 (14.7)
ECOG, n (%)	
0	3 (8.8)
1	21 (61.8)
2	7 (20.6)
3	3 (8.8)
Albumina mg/dl, mediana (rango)	4 (2.3-4.7)
Traqueostomía, n(%)	9 (26.5)
Gastrostomía, n(%)	9 (26.5)
Cirugía al primario, n(%)	24 (70.6)
Radioterapia previa, n(%)	11 (32.4)
Quimiorradioterapia, n(%)	6 (17.6)
Biorradioterapia, n(%)	13 (38.2)
Líneas previas de quimioterapia, n(%)	
0	2 (2.9)
1	25 (73.5)
2	6 (17.7)
3	2 (5.9)
Cetuximab previo, n(%)	17 (50)

Tabla 1. Características de la población.

Nivolumab fue otorgado en una mediana de ciclos de 7 (rango 1 a 31), dosificándose a dosis fija (o plana) de 240mg bisemanales en 8 pacientes (25%) y a 3mg/kg en 25 pacientes (73%). Hubo un paciente tratado con dosis mensual de 6mg/kg y otro paciente cuyo tratamiento bisemanal se modificó a dicha dosis, ambos casos en el contexto de la pandemia SARS-CoV2. Hubo 6 pacientes que tuvieron interrupción temporal del tratamiento por desabasto. La dosis mediana otorgada fue de 175mg (rango de 100 a 400),

En cuanto a la eficacia de nivolumab, 20 pacientes (59%) pudieron evaluarse objetivamente, encontrando 1 respuesta completa (2.9%), 5 respuestas parciales (14%) y 6 enfermedades estables (17%). 8 pacientes progresaron al tratarse con nivolumab (23%), mientras que 6 pacientes tuvieron respuesta objetiva tumoral (17%) con una duración mediana de respuesta de 3.5 meses (0.6-9.9). Lo anterior se resume en la Tabla 2. De interés, el paciente con respuesta completa fue reportado como positivo para PD-L1 en células infiltrantes tumorales del 20% y

dicha respuesta se documentó tras dos ciclos cumplidos de nivolumab; un segundo caso con PD-L1 del 80% no pudo ser evaluado objetivamente – por limitaciones en acceso a biomarcadores, no hubo información del estado de PD-L1 de los demás pacientes.

Característica	Pacientes (n=34)
Ciclos de Nivolumab, mediana (rango)	7 (1-31)
Dosis de Nivolumab (mg), mediana (rango)	175 (100-400)
Mejor respuesta, n(%)	
Respuestas completas (RC)	1 (2.9)
Respuestas parciales (RP)	5 (14.7)
Enfermedad estable (EE)	6 (17.7)
Progresión de la enfermedad (PE)	8 (23.5)
No evaluable	14 (41.2)
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP)	6 (17.6)
Duración de la respuesta meses, mediana (rango)	3.5 (0.6-9.9)
Interrupción de nivolumab, n(%)	14 (41.2)
Reinicio de nivolumab, n(%)	13 (38.2)
Suspensión de nivolumab, n(%)	30 (88.2)
Tratamiento subsecuente, n(%)	
Cirugía	0 (0)
Radioterapia	1 (2.9)
Quimioterapia	10 (29.4)
Cetuximab	8 (23.5)

Tabla 2. Características del tratamiento

Se obtuvo una mediana de sobrevida libre de progresión de 3.9 meses (IC 95% 2.8-5.9), una mediana de sobrevida global de 12.6 meses (IC 95% 7.4-NA). Estas variables se describen por curvas de Kaplan Meier en los Gráficos 1 y 2.

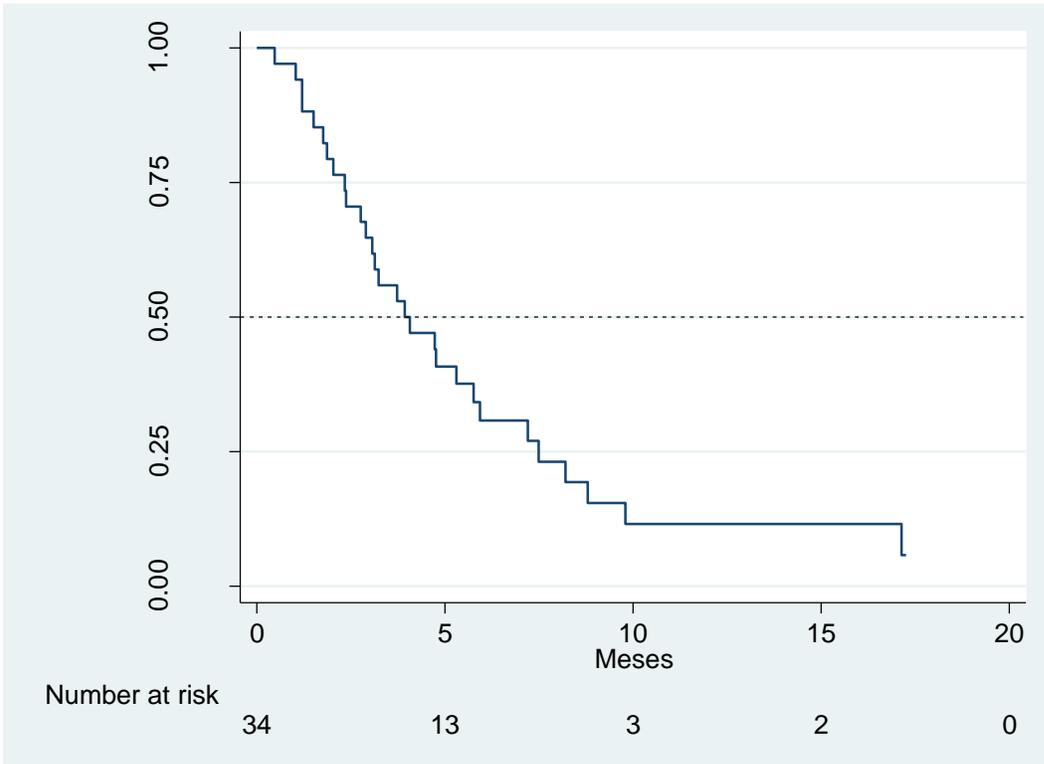


Grafico 1. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de progresión.  
 Mediana de SLP 3.9meses (IC 95% 2.8-5.9)

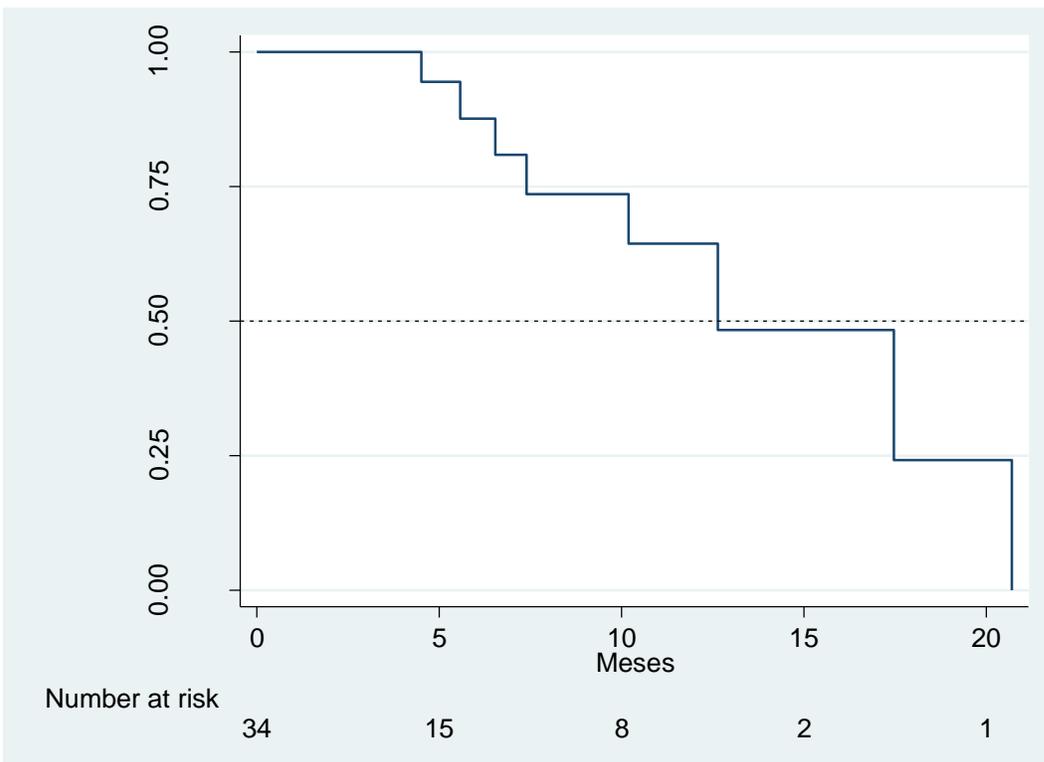


Grafico 2. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia global de la cohorte.

Mediana de SG 12.6 meses (IC 95% 7.4-NA)

No hubo un algún subgrupo estudiado que tuviera diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resultados de sobrevida global o sobrevida libre de progresión. Pacientes con diversos tratamientos previos, tabaquismo, IMC, albumina sérica, edad, desempeño funcional por ECOG, entre otras variables, tuvieron similares resultados como es descrito en la Tabla 3 y el Gráfico 3.

Variable	HR	IC 95%	p
	Edad	0.99	0.93-1.06
Sexo	1.87	0.40-8.78	0.425
Tabaquismo	0.55	0.12-2.51	0.438
IMC	1.16	0.91-1.48	0.223
VPH	-	-	-
PDL1	3.49	0.36-33.83	0.280
Estadio al diagnostico	1.04	0.23-4.70	0.955
ECOG	1.76	0.19-15.86	0.614
Albumina	1.24	0.22-6.93	0.806
Traqueostomía	0.98	0.17-5.51	0.985
Gastrostomía	0.80	0.09-7.17	0.842
Cirugía previa	0.31	0.05-1.89	0.206
Radioterapia previa	1.86	0.40-8.55	0.428
Quimiorradioterapia	0.44	0.05-3.97	0.468
Biorradioterapia	0.66	0.12-3.44	0.619
Quimioterapia de inducción	2.42	0.27-21.89	0.431
Cetuximab previo	1.24	0.28-5.59	0.774
Líneas previas	1.55	0.14-2.60	0.508
Ciclos de nivolumab	0.97	0.89-1.05	0.441
Mejor respuesta	1.12	0.42-2.98	0.824
Sitio primario	0.50	0.23-1.05	0.068
Evento autoinmune	1.17	0.25-5.40	0.843

Tabla 3. Análisis multivariado.

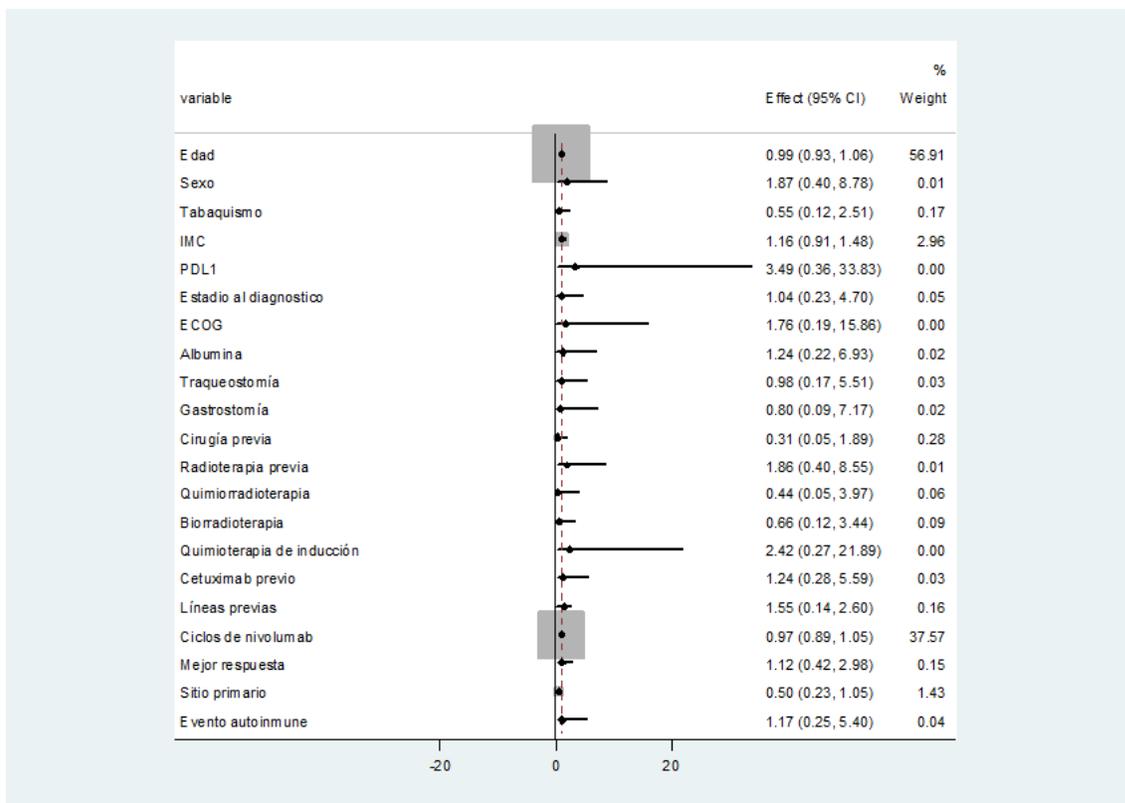


Gráfico 3. Forest-plot evaluando diferencias en efecto por subgrupos en SG.

De interés, hubo tendencia hacia la significancia de haber diferente efecto según el sitio tumoral primario ( $p=0.06$ ), lo cual puede visualizarse en el Gráfico 4 donde la supervivencia global de pacientes con sitio primario de orofaringe tuvo un desempeño superior a los demás sitios, que se deteriora al mes 10 de supervivencia.

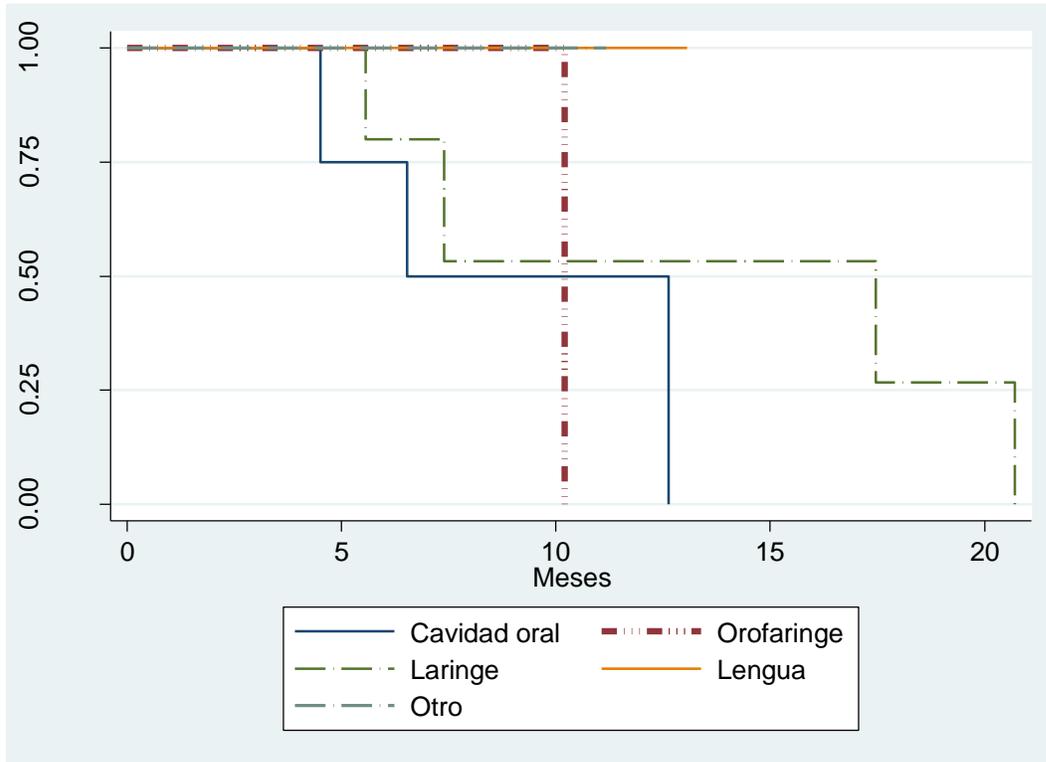


Grafico 3. Supervivencia global por sitio primario.

HR 0.49 (IC95% 0.23-1.05, p=0.068)

En cuanto a seguridad del uso de nivolumab, el tratamiento ameritó interrupción por eventos adversos en 8 pacientes (23%) y suspensión definitiva del mismo en 5 pacientes (15%). Se registraron tres muertes debido a nivolumab (9%). De interés, una muerte registrada fue por un evento autoinmune (colitis) y dos por infecciones (una infección por SARS-CoV2 y otra fúngica).

Hubo 24 pacientes que reportaron un evento adverso de cualquier grado de severidad según CTCAE (70%), de los cuales 9 fueron de grado 3 o superior (26%). Los eventos adversos de cualquier grado más frecuentes fueron fatiga (44%), anemia (38%) e hipotiroidismo (26%); mientras que los eventos adversos grado 3 o superior más frecuentes fueron infecciones respiratorias (9%), infección de sitios no respiratorios (6%) y lesión renal aguda (6%). La Tabla 4 resume los tipos de eventos adversos y el grado de severidad reportada.

Evento Adverso	Cualquier Grado n(%)	Grado 3 o Superior n(%)

Cualquier Evento	24 (70)	9 (26)
Fatiga	15 (44)	1 (3)
Anemia	13 (38)	1 (3)
Hipotiroidismo	9 (26)	0
Infección (no respiratoria)	4 (11)	2 (6)
Infección respiratoria	3 (9)	3 (9)
Colitis	3 (9)	2 (6)
Dermatitis	3 (9)	1 (3)
basHiperglicemia	3 (9)	0
Lesión Renal Aguda	2 (6)	2 (6)
Transaminasemia	2 (6)	0
Neutropenia	1 (3)	1 (3)
Hipercalcemia	1 (3)	1 (3)
Trombocitopenia	1 (3)	0
Cefalea	1 (3)	0
Hipercolesterolemia	1 (3)	0
Adrenalitis	1 (3)	0
Hipertiroidismo	1 (3)	0
Neumonitis	1 (3)	0

Tabla 4. Eventos adversos.

Considerando el contexto de pandemia COVID-19, por la realización del seguimiento de los pacientes durante el año 2020 y 2021, se registraron dos casos de infección que ameritaron hospitalización y ambos fallecieron por causas directas asociadas a la infección respiratoria por SARS-CoV2.

Sobre eventos adversos registrados como autoinmunes, se registraron un total de 10 pacientes con eventos de cualquier grado de severidad (30%), de los cuales 2 fueron de severidad grado 3 o superior (6%): un caso de dermatitis grado 3 y otro de colitis grado 5.

Tras la suspensión de nivolumab por progresión o eventos adversos, 10 pacientes (29%) fueron tratados con alguna terapia subsecuente: 7 pacientes recibieron quimioterapia combinada con terapia anti-EGFR (cetuximab) como línea subsecuente y 2 pacientes recibieron solo quimioterapia como monoterapia (un caso tratado con docetaxel y otro con capecitabina). No hubo casos de cirugías posterior a la progresión de nivolumab y solamente un caso fue tratado con radioterapia combinada con cetuximab. Previo al fallecimiento de los pacientes fuera de tratamiento oncológico, 9 pacientes (26%) fueron referidos al servicio de

medicina paliativa para cuidados de mejor soporte – el resto fallecieron sin previa valoración por dicho servicio (14 pacientes, 41%).

A septiembre del año 2021, de 34 pacientes tratados desde 2019 con nivolumab por cáncer de cabeza y cuello, siguen bajo el mismo tratamiento 3 pacientes (9%) mientras que otros 5 pacientes (14%) siguen vivos, aunque con otro manejo médico.

## **DISCUSIÓN**

El presente trabajo de investigación describe la experiencia en el uso de nivolumab como inmunoterapia para pacientes con cáncer de cabeza y cuello en una unidad médica de tercer nivel de México; se describe una población diversa, abarcando vario sitios y etapas clínicas del primario tumoral en la cabeza y el cuello, con terapias previas que incluyen cirugía, radioterapia o quimioterapia, presentándose al iniciar nivolumab en diferentes estados de desempeño funcional y nutricional.

La sobrevida libre de progresión reportada de nuestra experiencia es superior a lo descrito en el ensayo pivotal de nivolumab, CheckMate-141, lo cual puede tener un sesgo de selección por no ser un protocolo predeterminado con realización frecuente de ensayos de imagen para evaluar respuesta tumoral, lo cual es inconsistente en nuestro hospital por diversos motivos: a) la mayoría de los pacientes son fuera de la Ciudad de México donde se encuentra el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, lo cual dificulta la atención y realización de dichos estudio; b) hubo una gran cantidad de pacientes con enfermedad no medible por estudios de imagen, impidiendo aplicar criterios RECIST; y, c) hay una limitación en los recursos y tiempos disponibles para poder realizar dichos paraclínicos rutinariamente; entre otros motivos. No obstante, los 3.9 meses de mediana en sobrevida libre de progresión descritos en nuestro hospital, a comparación de los 2 meses del ensayo CheckMate-141, permiten demostrar el beneficio del tratamiento aun pese a sesgos u otras limitaciones.

Dichas limitaciones pudieron ser identificadas al describir las características de la población estudiada: a) hubo una mayor cantidad de pacientes con peor desempeño funcional con ECOG 1 o superior en nuestra experiencia que en el CheckMate-141; b) no fue esperado el encontrar una baja cantidad de pacientes sometidos al estándar de manejo en enfermedad localmente avanzada con quimiorradioterapia basada en platinos; c) la alta tasa de uso de quimioterapia de inducción y la relativamente pequeña población diagnosticada con etapas clínicas I o II, orienta a como la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados tardíamente; y, d) hubo una alta incidencia de pacientes con índice de masa corporal bajo (IMC) o niveles bajos de albumina sérica, que son determinantes indirectos de desnutrición, además de una baja tasa de pacientes con preservación de vía digestiva por gastrostomía, que aunque no hubo efecto significativo en sobrevida libre de progresión, fueron variables consideradas como determinantes de una limitada sobrevida global. Pese a todo ello, la sobrevida global mediana fue de 12.6 meses que superó a la de CheckMate-141 de 7.5 meses. (30)

Los eventos adversos, tasas de suspensión del tratamiento o duración del mismo son comparables con lo previamente descrito. Hubo dos muertes debido a COVID19 descritas en nuestra experiencia, ejemplificando una de las dificultades que dicha pandemia ocasionó en el manejo médico de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Lo anterior pudo afectar los resultados descritos al causar un menor ingreso de pacientes de primera vez, además, hubo pacientes que perdieron el seguimiento al evitar el traslado a la Ciudad de México o acudir a atención médica hospitalaria. En general la pandemia ocasionó dificultades en la adherencia al tratamiento y realización de estudios paraclínicos, principalmente durante el año 2020.

El reporte presente ha permitido conocer áreas de oportunidad en la atención integral de pacientes con cáncer de cabeza y cuello en nuestra unidad médica, entre las cuales destacan el envío temprano a medicina paliativa para manejo conjunto del paciente con cáncer; el reforzar el apoyo nutricional otorgado a los pacientes, idealmente con el apoyo del servicio de nutrición clínica; y, fomentar el uso de paraclínicos con tal de evaluar objetivamente la actividad tumoral (mediante imagenología, medicina nuclear, estudios endoscópicos) y así conocer la respuesta de la misma a los tratamientos.

Finalmente, pese a ser una muestra pequeña, nuestra experiencia formará parte del conocimiento del uso en la vida real de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello – al realizar la revisión literaria debida se concluye que es el primer reporte del tema en México. La importancia de estudios de la vida real, como descrito por Di Maio et al, radica en que permite evaluar el uso de terapias o intervenciones en una población no controlada a como habitualmente lo es en ensayos clínicos, permitiendo detectar limitaciones en el uso rutinario de un tratamiento, eventos adversos previamente no reportados, diferencias en eficacia u oportunidades de usos alternativos, como lo es en nuestro reporte, por ejemplo: el uso mensual de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello, una medida empleada por la pandemia SARS-CoV2. (42)

En resumen, en nuestro Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, nivolumab como tratamiento paliativo para pacientes con cáncer de cabeza y cuello es una opción que beneficia en sobrevida libre de progresión y sobrevida global, con eventos adversos tolerables y manejables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **World Health Organization.** Cancer - Key Facts. [Online] Sept 12, 2018. [Cited: 10 10, 2020.] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN - Evidence-based Cancer Guidelines. [Online] Junio 9, 2020. [Cited: Octubre 10, 2020.] [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf). Version 2.
3. *Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis and Treatment.* **Pai, Sara.** Baltimore, Maryland : Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2009, Vol. 4. 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158.
4. *Head and Neck Cancer.* **Chow, Laura.** 1, Enero 2, 2020, The New England Journal of Medicine, Vol. 382, pp. 60-72. 10.1056/NEJMra1715715.
5. *The changing therapeutic landscape of head and neck cancer.* **Cramer, John.** 1, s.l. : Nature Reviews Clinical Oncology, 2019, Vol. 16. doi.org/10.1038/s41571-019-0227-z.
6. **Poorten, Vincent Vander.** Epidemiology, Risk Factors, Pathology and Natural History of Head and Neck Neoplasms. *Med Radio Diagn Imaging.* Switzerland : Springer Nature, 2020.
7. *Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.* **F, Bray, et al.** 5, s.l. : Int J Cancer., 2013, Vol. 132. doi: 10.1002/ijc.27711.
8. **World Health Organization.** Cancer Today. [Online] IARC, 2018. [Cited: Octubre 10, 2020.] <https://gco.iarc.fr/today/home>.
9. *Resultados del tratamiento multidisciplinario en cáncer de laringe. Estudio retrospectivo con seguimiento a 10 años.* **Gurrola-Machuca, Héctor.** 4, s.l. : Cirugía y Cirujanos, 2020, Vol. 88. dx.doi.org/10.24875/CIRU.19001540.
10. *Head and neck cancer - Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention.* **Mehanna, H.** London : BMJ, 2010, Vol. 341:c4684. doi: 10.1136/bmj.c4684.
11. **American Joint Committee on Cancer.** *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition.* Chicago : Springer, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-40618-3.
12. *Volume-outcome relationships for head and neck cancer surgery in a universal health care system.* **Eskander, A.** 2081-8, s.l. : Laryngoscope, 2014, Vol. 124.
13. *Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors.* **Braakhuis, BJ.** 20:x173x177, s.l. : Ann Oncol, 2012, Vol. 23.
14. **DeVita, Vncent.** *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 11th edition.* New York, NY : Wolters Kluwer, 2019.

15. *A review of cancer immunotherapy: from the past, to the present, to the future.* **Esfahani, K and Roudaia, L.** 2, s.l. : Current Oncology, 2020, Vol. 27. doi.org/10.3747/co.27.5223.
16. *Immune checkpoint pathways in immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma.* **Mei, Zi and Huang, Junwen.** 16, Zhenzhou, China : International Journal of Oral Science; Springer Nature, 2020, Vol. 12. doi.org/10.1038/s41368-020-0084-8.
17. *Immunotherapy for head and neck cancer: Recent advances and future directions.* **Cramer, John and Burtness, Barbara.** 104460, Detroit, MI : Oral Oncology, 2019, Vol. 99. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.104460>.
18. *Potential of Pembrolizumab in Metastatic or Recurrent Head and Neck Cancer: Evidence to Date.* **McCusker, Michael G.** s.l. : Onco Targets Ther, 2020, Vol. 13. doi: 10.2147/OTT.S196252.
19. *In Vitro Characterization of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab, BMS-936558, and In Vivo Toxicology in Non-Human Primates.* **Wang, Changyu and Kent, B.** 9, s.l. : Cancer Immunology Research, 2014, Vol. 2. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-004.
20. *Nivolumab - Pearls of Evidence.* **Chaudhari, Pratishtha.** 520-5, Mumbai, India : Indian J Med Pediatr Oncol, 2017, Vol. 38. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo\_193\_16.
21. **Carroll, John.** Anti-PD-1 cancer star nivolumab wins world's first regulatory approval. [Online] Fierce Biotech, Julio 07, 2014. [Cited: 10 20, 2020.] <https://www.fiercebiotech.com/biotech/anti-pd-1-cancer-star-nivolumab-wins-worlds-first-regulatory-approval>.
22. **European Medicines Agency.** European Medicines Agency - Science Medicines Health. *New Treatment for advanced melanoma.* [Online] EMA, 04 24, 2015. [Cited: 10 20, 2020.] <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-treatment-advanced-melanoma>.
23. **US Food & Drug Administration.** FDA Press Announcements. *FDA approves Opdivo for advanced melanoma.* [Online] 12 22, 2014. [Cited: 10 20, 2020.] <https://web.archive.org/web/20170213201355/http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm427716.htm>.
24. —. FDA - Access Data Approved Drugs. *Medication Guide - OPDIVO (nivolumab).* [Online] Octubre 2020. [Cited: 10 20, 2020.] [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/125554s078lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/125554s078lbl.pdf).
25. **Diario Oficial de la Federación.** DOF. *SEGUNDA Actualización de la Edición 2017 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos.* [Online] 04 10, 2018. [Cited: 10 20, 2020.]

[https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5518760&fecha=10/04/2018&print=true](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5518760&fecha=10/04/2018&print=true).

26. **COFEPRIS**. COFEPRIS - Secretaria de Salud. *Listado de Medicamentos Biotecnológicos Innovadores Versión 05*. [Online] Junio 2019. [Cited: 10 20, 2020.] [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468863/Listado\\_de\\_Medicamentos\\_Biotecnologicos\\_Innovadores\\_\\_Versi\\_n\\_5\\_\\_11-06-2019.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/468863/Listado_de_Medicamentos_Biotecnologicos_Innovadores__Versi_n_5__11-06-2019.pdf).

27. **Bristol Myers Squibb**. Package Inserts - BMS. *Nivolumab - Prescribing Information*. [Online] Octubre 2020. [Cited: 10 20, 2020.] [packageinserts.bms.com/pi/pi\\_opdivo.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_opdivo.pdf).

28. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. **Ferris, R.L.** 19, s.l. : The New England Journal of Medicine, 2016, Vol. 375. doi: 10.1056/NEJMoa1602252.

29. *Impact of nivolumab vs standard, single-agent therapy of investigator's choice on patient-reported outcomes in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: health-related quality-of-life results from CheckMate 141*. **Harrington, Kevin.** 8, s.l. : Lancet Oncology, 2017, Vol. 18. doi:10.1016/S1470-2045(17)30421-7.

30. *Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2 year long-term survival update of CheckMate 141*. **Ferris, Robert.** 45-51, s.l. : Oral Oncology, 2018, Vol. 81. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.008.

31. *A Q-TWiST Analysis Comparing Nivolumab and Therapy of Investigator's Choice in Patients with Recurrent/Metastatic Platinum Refractory Squamous Carcinoma of the Head and Neck*. **Cocks, Kim.** 8, s.l. : Pharmacoeconomics, 2019, Vol. 37. doi: 10.1007/s40273-019-00798-1.

32. *Nivolumab versus investigator's choice in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: Efficacy and safety in CheckMate 141 by age*. **Saba, Nabil.** 7, s.l. : Oral Oncology, 2019, Vol. 96. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.06.017.

33. *Nivolumab in patient with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use*. **Ferris, Robert.** 17, s.l. : Clinical Cancer Research, 2019, Vol. 1;25. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3944.

34. *Real-world treatment patterns for patients with metastatic head and neck squamous cell carcinoma treated with immuno-oncology therapy*. **Ranee, Mehra.** 9, Maryland, USA : Head & Neck, 2020, Vol. 1. DOI: 10.1002/hed.26126.

35. *Clinical outcomes of immune checkpoint inhibitors for patients with recurrent or metastatic head and neck cancer: real-world data in Korea.* **Kim, Hyera.** 727, s.l. : BMC Cancer, 2020, Vol. 20. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07214-4>.
36. *Real-World Outcomes and Prognostic Factors in Patients Receiving Nivolumab Therapy for Recurrent or Metastatic Head and Neck Carcinoma.* **Hori, Ryusuke.** 1317, Kyoto, Japón : Cancer, 2019, Vol. 11. doi:10.3390/cancers11091317.
37. *Efficacy and safety of nivolumab in 100 patients with recurrent or metastatic head and neck cancer - a retrospective multicentre study.* **Okamoto, Isaku.** Tokio, Japón : Acta Oto-laryngologica, 2019, Vols. 1651-2251. <https://doi.org/10.1080/00016489.2019.1648867>.
38. *Overall survival and PD-L1 expression in patients with recurrent or metastatic head and neck cancer treated with nivolumab.* **Okamoto, Isaku.** Tokio, Japón : Auris Nasus Larynx, 2020, Vol. 47. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.04.00>.
39. *HANNA: Real-world outcomes from an observational study with nivolumab in patients with recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck in Germany.* **Diets, Andreas.** 15, s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2020, Vol. 38. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.6532.
40. **National Cancer Institute.** DCTD Division of Cancer Treatment & Diagnosis. *Common Terminology Criteria for Adverse Events Ver 5 (CTCAE).* [Online] Nov 27, 2017. [Cited: 10 20, 2020.] [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_60](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_60).
41. *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline.* **Eisenhauer, EA.** s.l. : European Journal of Cancer, 2009, Vol. 45. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026.
42. *Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations.* **Massimo Di Maio, et al.** 5, s.l. : The Oncologist, 2020, Vol. 25. e746-752.