



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
ISSSTE
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS SISTÉMICOS
CONCOMITANTES CON RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON
CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL
GRADO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

JAZMÍN IXCHEL ALVARADO RÍOS

TUTOR-DIRECTOR DE TESIS
EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

RPI: en trámite

24 DE JULIO 2023, CIUDAD UNIVERSITARIA



Universidad Nacional
Autónoma de México

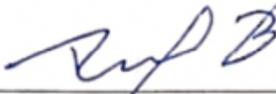


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

<p>Título de la tesis Eficacia de los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.</p> 
<p>Dra. Denisse Añorve Bailón Subdirectora de enseñanza e investigación</p>
<p>Dr. José Luis Aceves Chimal Encargado de la coordinación de enseñanza</p> 
<p>Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez Jefa de Servicio</p> 
<p>Dra. Laura Torrecillas Torres Profesor Titular del curso</p> 
<p>Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas Asesor de tesis</p> 

Dedicatorias

A mi madre, mi heroína de capa larga, quien con su fortaleza, sabiduría y amor incondicional me ha guiado en cada paso de mi vida.

A mi padre, quien me enseñó a trabajar por mis sueños y quien tuvo fe en mí siempre. Aunque ya no está en este plano, su amor seguirá conmigo todos los días de mi vida.

RESUMEN

Introducción y antecedentes: El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más común en todo el mundo.

El tratamiento para CCyC localmente avanzado e irresecable incluye radioterapia en concomitancia con cisplatino trisemanal, considerado el estándar de tratamiento, cisplatino semanal, carboplatino y cetuximab, sin embargo, no se ha definido un régimen concurrente óptimo por falta de estudios comparativos.

Objetivo: Evaluar la eficacia de los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia en pacientes con CCyC localmente avanzado, por determinación de SLE y SG.

Pacientes y métodos: Estudio de cohorte histórica, se recabarán los datos clínico-patológicos relevantes del expediente electrónico de los pacientes con CCyC tratados con radioterapia y diferentes tratamientos sistémicos concomitantes. Se determinará la SLE y SG de los pacientes tratados con cisplatino trisemanal, cisplatino semanal, carboplatino o cetuximab concomitante con radioterapia y se hará la comparación mediante el estimador de Kaplan y Meier con prueba de log Rank y análisis multivariado con modelo de regresión de Cox, para determinar cuál opción de tratamiento concomitante ofrece una mayor supervivencia.

Resultados: El estudio incluyó 59 pacientes con CCyC localmente avanzado. Tras una mediana de seguimiento de 10.5 meses, se encontró que la SLE fue mayor en el grupo que recibió tratamiento sistémico concomitante con cetuximab, sin asociación significativa; a 12 meses fue numéricamente mayor para los pacientes que recibieron tratamiento de inducción. La SG a 12 meses fue de 83% para los pacientes con cisplatino trisemanal, 70% para cisplatino semanal, 65% para carboplatino y 81% para cetuximab.

Conclusiones: Los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia fueron equivalentes en pacientes con CCyC localmente avanzado, sin diferencias significativas en cuanto a SLE y SG.

Se observó beneficio estadísticamente significativo en SLE en pacientes que recibieron tratamiento sistémico de inducción con esquema TPF, no encontrando beneficio con respecto a SG.

Abreviaturas

CCyC: Cancer de Cabeza y Cuello

EC: Etapa Clínica

EGFR: Receptor del factor de crecimiento epidérmico

RT: Radioterapia

SG: Sobrevida Global

SLE: Sobrevida Libre de Enfermedad

TPF: Docetaxel + Cisplatino + 5-fluoruracilo

TPCape Docetaxel + Cisplatino + capecitabina

TRO: Tasa de Respuesta Objetiva

INDICE

1. Antecedentes.....	8
2. Planteamiento del problema.....	10
3. Pregunta de investigación	10
4. Justificación.....	10
5. Objetivos.....	11
5.1 Objetivo general.....	11
5.2 Objetivos específicos.....	11
6. Diseño de estudio.....	11
7. Metodología.....	11
7.1 Lugar y tiempo.....	11
7.2 Tamaño de la muestra.....	11
7.3 Criterios de selección.....	12
7.3.1 Criterios de inclusión.....	12
7.3.2 Criterios de exclusión.....	12
7.3.3 Criterios de eliminación.....	12
8. Plan de análisis.....	12
8.1 Variables.....	12
8.2 Conceptualización y operacionalización de variables.....	12
8.3 Análisis estadístico.....	15
8.4 Técnicas y procedimientos.....	15
9. Consideraciones éticas.....	15
10. Resultados.....	17
11. Discusión.....	27
12. Conclusiones.....	29
13. Perspectivas.....	30
14. Cronograma de actividades.....	30
15. Referencias.....	31

Introducción

El Cáncer de Cabeza y Cuello (CCyC) representa el 3% de todos los cánceres (51.540 casos nuevos), la incidencia va en aumento y se prevé que aumente en un 30 % para 2030. (1)

El desarrollo de nuevos agentes quimioterapéuticos, nuevas combinaciones de agentes y los cambios en el momento relativo de los tratamientos quirúrgicos, radioterápicos y quimioterapéuticos pueden generar potencialmente aumentos tanto en la supervivencia como en la calidad de vida de este grupo de pacientes. (2)

La quimioterapia se ha integrado en varios enfoques multimodales, incluyendo pacientes con enfermedad irresecable y resecable con la finalidad de preservación de funcionalidad de órganos. (1)

En la actualidad no se cuenta con un estudio que compare las diferentes opciones de tratamiento sistémico concomitante con radioterapia.

Por lo dicho, esta investigación busca determinar la eficacia de los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia comparando la Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE), Supervivencia Global (SG) y Tasas de Respuesta Objetiva (TRO) en las cuatro opciones disponibles.

1.0 Antecedentes

El carcinoma epidermoide de cabeza y cuello es el séptimo cáncer más común en todo el mundo con una incidencia anual de aproximadamente 700 000 y una tasa de mortalidad estimada en 350 000 en 2018. Representa el 3% de todos los cánceres (51.540 casos nuevos) y poco más del 1,5% de todas las muertes por cáncer (10.030 muertes). (1,3,4)

Las regiones del Sudeste Asiático y Asia-Pacífico tienen una incidencia particularmente alta de cáncer oral, asociado con la masticación de nuez de areca. (4). Por otro lado, las crecientes tasas de incidencia de CCyC en los EE. UU. y Europa se han atribuido a un aumento en el cáncer de orofaringe, relacionado con la infección por el VPH. (5,6)

Los tumores malignos de cabeza y cuello afectan una variedad de subsitios anatómicos, que incluyen la piel, la cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe, laringe, senos paranasales y glándulas salivales. (7).

Entre ellos, los cánceres de cavidad oral son los más frecuentes, seguidos de los cánceres de laringe. (7). El carcinoma oral de células escamosas representa más del 90% de las neoplasias malignas de la boca. Sus principales zonas anatómicas son la lengua, el piso de la boca, las encías, el paladar, la mucosa oral y otros sitios de la boca. (8)

El tratamiento para CCyC EC I y II y de acuerdo al sitio anatómico, generalmente consiste en resección quirúrgica de la lesión primaria y radioterapia definitiva. Pacientes con etapas clínicas localmente avanzadas, es decir EC III-IVA, consiste en quimiorradioterapia concomitante y de acuerdo a tamaño tumoral y comorbilidades, agregar tratamiento sistémico de inducción. En enfermedad metastásica o recurrente, se recomienda uso de inhibidores de puntos de control como monoterapia o en combinación con quimioterapia, así también, terapia blanco con agentes anti EGFR. (1)

La cirugía para los cánceres orales puede desfigurar y tanto la cirugía como la radioterapia tienen efectos secundarios funcionales significativos, en particular, una disminución de la capacidad para comer, beber y hablar. (2)

El uso de quimiorradioterapia concomitante ha dado como resultado un mayor control locorregional y una mejor SG en comparación con la radioterapia sola. (1)

En la actualidad se tienen tres diferentes enfoques de tratamiento en pacientes con CCyC locorregionalmente avanzado para preservación funcional de órganos, los cuales incluyen: quimioterapia de inducción, terapia secuencial y quimiorradiación concurrente. (9, 11, 16)

Los esquemas concomitantes en la actualidad incluyen cisplatino trisemanal, considerado el estándar de tratamiento, cisplatino semanal, carboplatino y

cetuximab son opciones en pacientes no candidatos a cisplatino trisemanal, sin embargo, no se ha definido un régimen concurrente óptimo por falta de estudios comparativos entre estos fármacos. En algunos estudios y metaanálisis se ha observado mayor beneficio con el uso de tratamientos concomitantes con platinos, sin llegar a demostrar poder estadístico significativo. (10)

Hasta los años 1990's el tratamiento de CCyC, incluido el cáncer de laringe, consistía en resección quirúrgica, sin embargo, ésta práctica cambió después del ensayo histórico realizado por el Grupo de Estudio de Cáncer de Laringe del Departamento de Asuntos de Veteranos, en el que se comparó la quimioterapia de inducción (cisplatino más fluoruracilo) seguida de radioterapia vs cirugía más radioterapia adyuvante, en el que se logró realizar preservar funcionalidad de órganos hasta en 64% de los pacientes. (9)

El beneficio de la quimioterapia basada en platinos en concomitancia con radioterapia, quedó documentada desde hace poco más de 30 años, en un ensayo publicado en la revista New England, en un intento por preservación de función de laringe. En el que se demostró que tras dos ciclos de tratamiento de quimioterapia basada en cisplatino y 5-fluoruracilo y posterior quimiorradioterapia definitiva se pudo preservar la laringe en hasta 64% de los pacientes, sin compromiso en la SG de los pacientes. (11)

En ensayos posteriores y con base en el ensayo de los veteranos, explicado previamente, se continuaron comparando diferentes esquemas de tratamiento con la misma finalidad, el de realizar la preservación funcional del órgano. En el 2003 se publicaron los resultados de un ensayo que incluyó a pacientes con cáncer de laringe localmente avanzado de células escamosas, en el que nuevamente se comprobó que el control locorregional y la preservación de la laringe mejoraron significativamente con cisplatino/RT concomitante en comparación con el brazo de inducción o la RT sola, igualmente sin comprometer la sobrevida global. (12)

Sin embargo, asociado a toxicidad importante del cisplatino y/o eventos adversos se comenzaron a estudiar nuevas opciones de tratamiento concomitante, por lo que entró a jugar un papel importante el cisplatino aplicado semanalmente.

En el ensayo conCERT, se demostró que el cisplatino a dosis de 40mg/m² semanal en concomitancia con radioterapia fue no inferior al tratamiento estándar de cisplatino a 100mg/m² aplicado de manera trisemanal con respecto a control locorregional de la enfermedad, presentando menores tasas de eventos adversos en el esquema semanal y mejor tolerabilidad al tratamiento. (13)

En un ensayo publicado en 1999, se observó un beneficio en pacientes con CCyC localmente avanzado, de hasta aproximadamente 29.2 meses de SG en quienes recibieron concomitancia con carboplatino, fármaco radiosensibilizador, no siendo así, en pacientes que solo recibieron radioterapia. (14)

El cetuximab, un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, que se propuso como otra opción de fármaco radiosensibilizador para tratar a pacientes con CCyC localmente avanzado irresecable, todo esto en el entorno de reducir toxicidad con respecto al estándar de tratamiento que era el cisplatino, observándose un beneficio de reducción del riesgo de muerte de aproximadamente 26%. (15) Sin embargo, al realizar un estudio comparativo de concomitancia de cisplatino vs cetuximab, se observó menor SG en quienes recibieron la terapia dirigida, de 98% vs 89%, siendo este un ensayo negativo para su objetivo primario, por lo que el cisplatino continúa considerándose como terapia estándar. (16)

2.0 Planteamiento del problema

El CCyC ocupa actualmente el séptimo lugar en incidencia a nivel mundial, por lo que continúa siendo un problema de salud importante a nivel nacional y en el mundo. A pesar de contar con múltiples opciones terapéuticas, observamos que el CCyC localmente avanzado impacta en la calidad de vida y supervivencia de los pacientes.

Se han analizado las diferentes terapias sistémicas concomitantes con radioterapia en pacientes con CCyC, con el objetivo de preservar la función orgánica del sitio afectado, aún sin tener estudios comparativos entre las cuatro opciones previamente presentadas y sin poder determinar la mejor opción de acuerdo a las características individuales de cada paciente.

3.0 Pregunta de investigación

¿Cuál es la eficacia de los diferentes tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia usados en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello del CMN “20 de noviembre”?

4.0 Justificación

El CCyC localmente avanzado con afectación ganglionar comprende aproximadamente el 50% de los casos de CCyC, llegando a afectar por sí sola, la calidad de vida de los pacientes. Se dispone de cuatro opciones de tratamiento sistémico concomitante con radioterapia actualmente, sin embargo, aun sin tener claro la opción más adecuada a cada paciente.

En algunos ensayos se ha sugerido que las sales platinadas ofrecen mayor beneficio con respecto al resto de las opciones, sin tener estudios comparativos de los diferentes tratamientos sistémicos concomitantes.

Se propone la siguiente investigación para identificar la opción que ofrece mayor beneficio clínico, SG y SLE en pacientes con CCyC localmente avanzado, con la finalidad de ofrecer preservación funcional del órgano afectado. Los resultados de este estudio permitirán conocer cómo se están tratando los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, identificar que pacientes se benefician

más de cada opción de tratamiento concomitante para poder ofrecer mejores resultados terapéuticos a los derechohabientes.

5.0 Objetivos

5.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia de los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado.

5.2 Objetivos específicos

Describir las Tasas de Respuesta Objetiva (TRO) en pacientes con CCyC localmente avanzado que recibieron tratamiento sistémico concomitante con radioterapia.

Determinar SG y SLE en cada terapia sistémica utilizada en conjunto con radioterapia.

Comparar los resultados obtenidos de cada terapia sistémica utilizada.

Describir las características clínico-patológicas de los pacientes con CCyC tratados en la unidad.

6. Diseño de estudio

Estudio de cohorte histórica, observacional, longitudinal, comparativo y analítico.

7. Metodología

7.1 Lugar y tiempo

Pacientes con diagnóstico de CCyC localmente avanzado del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, atendidos en el servicio de Oncología Médica, que recibieron tratamiento sistémico concomitante con radioterapia, durante el periodo del 01 de enero de 2010 al 31 de junio de 2023.

7.2 Tamaño de muestra

Se utilizó el programa PASS 2021 para una prueba a 2 colas si la razón de daños es igual a 1 con un tamaño de muestra general de 115 sujetos logra un poder del 80% a un nivel de significancia de 0.05 cuando la razón de daños es en realidad 2. El número de eventos necesarios para lograr este poder estadístico es 57. Estos resultados suponen que la razón de riesgos instantáneos es constante durante todo el estudio y que se utiliza la regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar los datos.

7.3 Criterios de selección

7.3.1 Criterios de inclusión

Expedientes de pacientes atendidos en el CMN “20 de noviembre” con:

Edad mayor a 18 años

Hombres y mujeres

Diagnóstico histopatológico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello, tratados con cisplatino trisemanal a dosis de 100mg/m² o semanal a 40mg/m², carboplatino a AUC 5 y/o cetuximab dosis de carga de 500mg/m² y posteriormente 250mg/m² de manera bisemanal

7.3.2 Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes que hayan recibido previamente radioterapia a cabeza y cuello

Antecedente de cualquier tipo de neoplasia en otras partes del organismo

7.3.3 Criterios de eliminación

Expedientes de pacientes con información incompleta sobre tasas de respuesta o SG en expediente clínico o electrónico

8.0 Plan de análisis

8.1 Variables

Se incluyeron variables como la edad, sexo, diagnóstico histopatológico, etapa clínica, antecedente de radioterapia, tratamiento sistémico concomitante empleado y la respuesta obtenida con este tratamiento, así como tiempo a la progresión de la enfermedad y tiempo a la muerte por la misma enfermedad, de pacientes vistos en el servicio de Oncología Médica, que recibieron tratamiento sistémico concomitante con radioterapia, durante el periodo del 01 de enero de 2010 al 31 de junio de 2023.

8.2 Conceptualización y operacionalización de variables

Variable independiente: tratamiento sistémico recibido; cisplatino trisemanal, cisplatino semanal, carboplatino y cetuximab.

Variable dependiente: resultados de sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad y tasas de respuesta objetiva.

Nombre Variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medida
Sexo	Condición orgánica, que distingue entre masculino y femenino	Lo reportado en el expediente clínico.	Cualitativa dicotómica.	1= Hombre 2= Mujer
Edad	Tiempo cronológico de vida que ha cumplido una persona	La reportada en el expediente clínico al momento del inicio de tratamiento sistémico en el CMN "20 de Noviembre"	Cuantitativa Discreta	Años
Localización anatómica	Estructura o subsitio anatómico donde se ubica la lesión.	Lo reportado en la nota de valoración del médico tratante de oncología médica.	Cualitativas, nominal, politómica	1= Cavidad oral 2= Faringe 3= Laringe 3= Cavidad nasal
Subsitio	Porción que forma parte de un sitio o estructura anatómica	Lo reportado en la nota de valoración del médico tratante de oncología médica.	Cualitativas, nominal, politómica	1=Mucosa oral, 2= Reborde alveolar superior 3= Reborde alveolar inferior, 4= Trígono retromolar, 5= Piso de la boca, 6= Paladar duro, 7= Dos tercios anteriores de la lengua 8= Nasofaringe 9= Orofaringe 10= Hipofaringe
Etapas clínicas	Extensión anatómica del cáncer al momento del diagnóstico.	Lo reportado en la nota de valoración del médico tratante de oncología médica.	Cualitativa, ordinal	TNM 1= I 2= II 3= III 4= IVA 5= IVB
Antecedente de	Antecedente de consumo crónico de	Lo reportado en la historia clínica	Cualitativa, binaria	1 = Si 2= No

tabaquismo	tabaco obtenido de historia clínica	realizada por el médico tratante de oncología médica		
Tasa de Filtrado Glomerular	Cálculo que permite estimar la tasa real de filtrado glomerular y se basa en la concentración sérica de creatinina	Calculado previo al inicio del tratamiento sistémico de inducción	Cuantitativa, dicotómica	1= Mayor de 60 ml/min 2= Menor de 60 ml/min
ECOG	Escala utilizada para medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico	Lo reportado en la nota de valoración del médico tratante de oncología médica al inicio del tratamiento sistémico.	Cualitativa, politómica	1= 0 2= 1 3= 2 4= 3 5= 4 6= 5
Comorbilidades	Trastornos o enfermedades que ocurren en la misma persona.	Las reportadas en el expediente clínico en la valoración inicial del médico tratante de oncología médica	Cualitativa, politómica	1= Hipertensión arterial sistémica 2= Diabetes Mellitus 3= Otras
Diagnóstico histopatológico	Diagnóstico que se realiza mediante la observación macroscópica y microscópica de los tejidos.	Lo reportado en la revisión de laminillas por servicio de patología de este CMN	Cualitativa, dicotómica	1= Epidermoide 2= No epidermoide
Supervivencia Libre de Enfermedad	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento y el desarrollo del evento recaída de una enfermedad.	Lo reportado en el expediente clínico desde el inicio de tratamiento sistémico concomitante hasta documentarse recurrencia de la enfermedad/muerte	Cuantitativa, razón	Meses
Sobrevida Global	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico del cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos	Lo reportado en el expediente clínico desde el inicio de tratamiento sistémico concomitante hasta la fecha de última consulta de oncología médica	Cuantitativa, razón	Meses
Tasa de Respuesta Objetiva	Porcentaje de pacientes con reducción y / o desaparición del	Lo determinado por el médico tratante posterior al tratamiento	Cualitativa Nominal categórica	1= RC 2= RP 3= EE 4= PE

	tamaño tumoral después del tratamiento	sistémico basado en los criterios de respuesta documentado por clínica o estudio de imagen		
Tratamiento sistémico utilizado	Fármacos que se diseminan por el cuerpo para tratar las células cancerosas donde quiera que se encuentren.	Determinado por el médico tratante de oncología médica	Cualitativa, politómica	1= Cisplatino trisemanal 2= Cisplatino semanal 3= Carboplatino 4= Cetuximab

8.3 Análisis estadístico

Se emplearon estadísticos descriptivos y analíticos. Las variables cuantitativas se describen con media y desviación estándar si presentan distribución normal, en caso contrario mediana y máximos y mínimos. Las variables cualitativas se describen con frecuencias y porcentajes. La comparación entre grupos se realizó con prueba ANOVA o kruskall Wallis de acuerdo a la distribución de los datos con análisis post hoc con prueba de tukey. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El análisis de supervivencia se realizó con el estimador de Kaplan y Meier, prueba de log Rank para comparar entre curvas de supervivencia y modelo de regresión de Cox para el análisis multivariado. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizó con el programa estadístico STATA versión 14.0 para Windows.

8.4 Técnicas y procedimientos.

Se recopiló la información en el expediente electrónico, basado en el Sistema Integral de Administración Hospitalaria (SIAH) utilizado en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", con búsqueda intencionada de pacientes con diagnóstico de Cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello localmente avanzado, tratados en el servicio de Oncología Médica, durante el periodo del 01 de enero de 2010 al 31 de junio de 2023. Se llenó una hoja de recolección de datos por cada paciente y posterior a ello se concentraron en una hoja de cálculo de Excel.

9.0 Consideraciones éticas

Este protocolo ha sido diseñado con 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 será 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.

Esta investigación se apega a normas éticas y a la declaración de Helsinki; y contribuirá mediante la generación de nuevo conocimiento en el área de la salud.

Investigación aprobada por Comité de Ética e Investigación de la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, con folio de aprobación aún pendiente.

10. Resultados

Se analizó la información de 59 pacientes que cumplieron los criterios de selección. La mediana de edad de los pacientes en cada grupo de tratamiento fue de 60 años para aquellos que recibieron cisplatino trisemanal, sin una diferencia significativa en la edad entre los grupos (valor $p=0.556$). Para resto de características ver tabla 1.

En cuanto al sexo de los pacientes, la mayoría de los participantes en todos los grupos fueron hombres, encontrando mayor proporción en el grupo de cisplatino trisemanal.

La proporción de pacientes fumadores varió entre los grupos, siendo más alta en el grupo de cisplatino semanal (70.0%) y más baja en el grupo de carboplatino (47.4%). Sin embargo, el valor p de 0.713 indica que no hay diferencias significativas en el hábito de fumar entre los grupos.

La distribución de los sitios de tumor fue similar en todos los grupos, con la mayoría de los pacientes teniendo tumores de cavidad oral, orofaringe, laringe y otros. No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sitio del tumor entre los grupos (valor $p=0.671$). Encontrando más frecuentemente tumores de cavidad oral en los pacientes que recibieron cisplatino trisemanal.

Los pacientes se distribuyeron en diferentes etapas clínicas (I, II, III, IVA, IVB). Se observó mayor frecuencia de etapas clínicas IVA, a destacar que el grupo de carboplatino tiene mayor población con etapas clínicas más avanzadas en comparación con el resto de los grupos a evaluar. Aunque hubo algunas diferencias en la distribución entre los grupos, el valor p de 0.323 sugiere que no hay diferencias significativas en la etapa clínica entre los grupos.

La terapia de inducción utilizada varió entre los grupos, pero nuevamente no se encontraron diferencias significativas entre ellos (valor $p=0.256$), utilizándose en mayor porcentaje el esquema TPF (Docetaxel, cisplatino, 5Fluorouracilo), mayormente en el grupo que recibió tratamiento sistémico concomitante con cetuximab de hasta 60% de la población.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Variable	Cisplatino trisemanal n=9 (%)	Cisplatino semanal n=10 (%)	Carboplatino n=20 (%)	Cetuximab n=20 (%)
Edad (años/DE)	60(42-76)	58.5 (49-74)	65 (44-81)	68 (28-87)
Sexo				
• Mujer	1 (11.1)	1 (10.0)	7 (35.0)	7 (35.0)
• Hombre	8 (88.9)	9 (90.0)	13 (65.0)	13 (65.0)

Comorbilidades				
• Diabetes				
• Hipertensión arterial sistémica	4 (44.4)	5 (50.0)	11 (55.0)	11 (55.0)
• Otras				
Tabaquismo	5 (55.6%)	7 (70.0)	12 (60.0)	9 (47.4)
Sitio				
• Cavidad Oral	4 (44.4)	3 (30.0)	8 (40.0)	6 (30.0)
• Orofaringe	1 (11.1)	3 (30.0)	7 (35.0)	5 (25.0)
• Laringe	1 (11.1)	1 (10.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
• Otro	3 (33.4)	3 (30.0)	1 (5.0)	5 (25.0)
Etapa clínica				
• I	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
• II	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
• III	5 (55.6)	4 (40.0)	3 (15.0)	6 (31.6)
• IVA	4 (44.4)	3 (30.0)	11 (55.0)	9 (47.4)
• IVB	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (25.0)	4 (21.0)
Inducción				
• No	2 (22.1)	0 (0.0)	1 (5.0)	3 (15.0)
• TPF	3 (33.4)	2 (20.0)	9 (45.0)	12 (60.0)
• TPCape	3 (33.4)	6 (60.0)	7 (35.0)	3 (15.0)
• Otro	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (15.0)	2 (10.0)
RT				
• ≤66Gy	3 (33.4)	5 (50.0)	9 (45.0)	12 (60.0)
• >66Gy	1 (66.6)	5 (50.0)	11 (55.0)	8 (40.0)

n= número de pacientes

TPF= docetaxel + cisplatino + 5- fluoruracilo

TPCape= docetaxel + cisplatino + capecitabina

En resumen, la Tabla 1 muestra las características basales de los pacientes que recibieron diferentes tratamientos concomitantes. Aunque hubo algunas diferencias en las variables entre los grupos, en general, no se encontraron diferencias significativas en la mayoría de las características basales entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, para un análisis más completo y para extraer conclusiones significativas, se necesitaría una muestra de mayor tamaño.

Tabla 2. Respuesta a tratamiento por grupo de tratamiento concomitante

Respuesta	Grupo de tratamiento concomitante				p
	Cisplatino trisemanal n=7	Cisplatino semanal n=8	Carboplatino n=16	Cetuximab n=20	
Completa	6 (85.7)	5 (62.5)	9 (56.3)	15 (75.0)	0.490
Parcial	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.2)	0 (0.0)	
Enfermedad estable	1 (14.3)	2 (25.0)	1 (6.2)	3 (15.0)	
Progresión	0 (0.0)	1 (12.5)	5 (31.3)	2 (10.0)	

El valor p de 0.490 se proporciona para evaluar si existen diferencias significativas en las respuestas entre los diferentes grupos de tratamiento. En este caso, el valor p indica que no hay diferencias estadísticamente significativas en las respuestas entre los grupos.

p= probabilidad de que la hipótesis nula sea cierto, valor <0.05 es estadísticamente significativo

Los cuatro grupos de tratamiento son cisplatino trisemanal, cisplatino semanal, carboplatino y cetuximab. Se muestran los datos recolectados de los pacientes que fue posible obtener información.

En el grupo cisplatino trisemanal, 6 de 7 pacientes (85.7%) tuvieron una respuesta completa; en el grupo cisplatino semanal, 5 de 8 pacientes (62.5%); en el grupo carboplatino, 9 de 16 pacientes (56.3%); y en el grupo cetuximab, 15 de 20 pacientes (75.0%) experimentaron una respuesta completa al tratamiento, destacando que los grupos de cisplatino trisemanal y cetuximab tuvieron mayores tasas de respuestas completas.

No se observaron respuestas parciales en los grupos de cisplatino trisemanal, cisplatino semanal o cetuximab; sin embargo, 1 de 16 pacientes (6.2%) que recibieron carboplatino tuvieron una respuesta parcial.

En el grupo cisplatino trisemanal, 1 de 7 pacientes (14.3%) tuvo una enfermedad estable; en el grupo cisplatino semanal, 2 de 8 pacientes (25.0%); en el grupo carboplatino, 1 de 16 pacientes (6.2%); y en el grupo cetuximab, 3 de 20 pacientes (15.0%) tuvieron una enfermedad estable, destacando que el grupo con cisplatino semanal tuvo mayores tasas de enfermedad estable que el resto de tratamientos concomitantes.

En resumen, la tabla 2 presenta las respuestas de los pacientes en cada grupo de tratamiento concomitante. La mayoría de los pacientes mostraron una respuesta completa al tratamiento, mientras que sólo un pequeño porcentaje experimentó enfermedad estable o progresión. Además, según el valor p proporcionado, no hay diferencias estadísticamente significativas en las respuestas entre los diferentes

grupos de tratamiento.

Tras una mediana de seguimiento de 10.5 meses, observamos en el gráfico 1 que la supervivencia libre de enfermedad a 12 meses fue de 53% para los pacientes que no recibieron inducción, destacando que fue de hasta 81% para TPF en comparación con los demás esquemas, 57% para TPCape y 48% para otros esquemas de inducción (log Rank $p=0.169$).

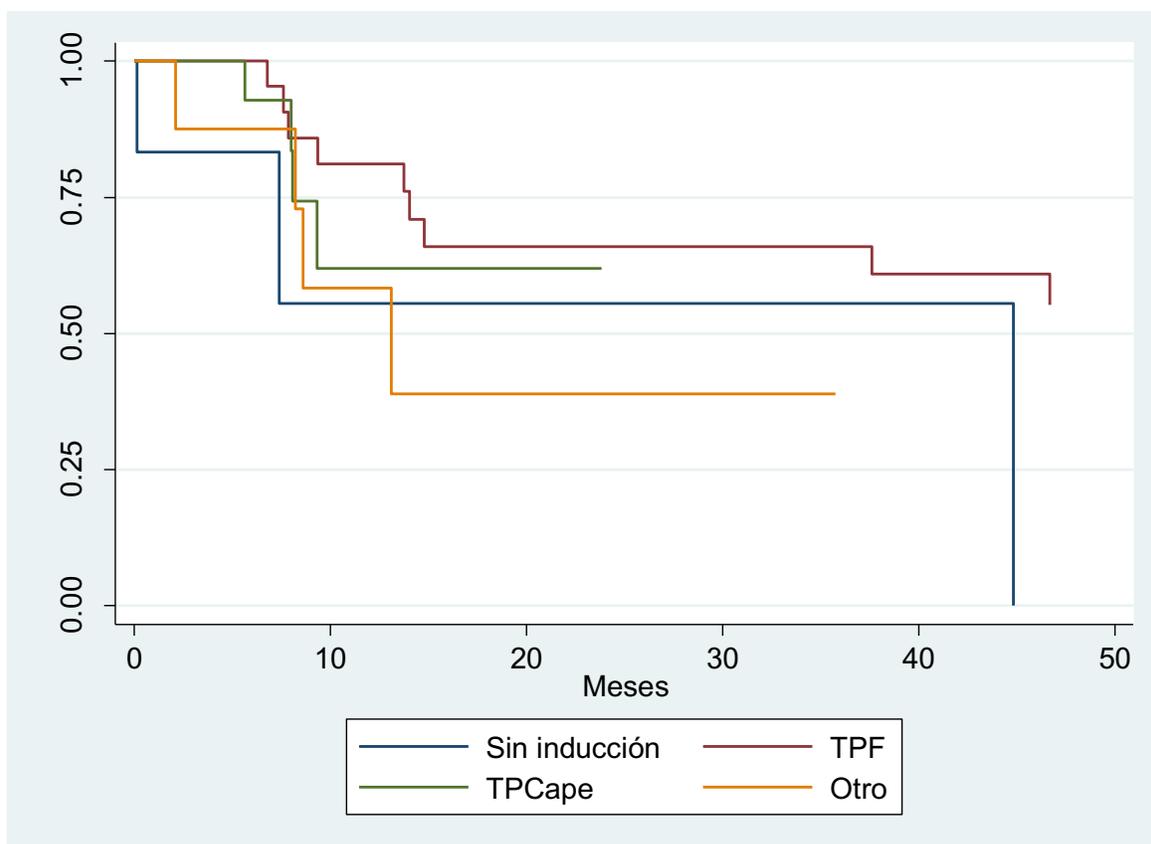


Gráfico 1. Supervivencia libre de enfermedad por esquema de inducción.

TPF: Docetaxel + Cisplatino + 5- Fluoruracilo

TPCape: Docetaxel + Cisplatino + Capecitabina

En el gráfico 1 podemos observar que aproximadamente a los 8 meses las curvas de los tratamientos se unen, y posteriormente en el brazo de pacientes que recibió tratamiento TPCape, aproximadamente a los 22 meses se corta el seguimiento. Los pacientes que recibieron el esquema de inducción TPF podemos observar que son los pacientes que mayormente se benefician tras el seguimiento, no siendo así para los pacientes que recibieron cualquier otro esquema de tratamiento de inducción. Con respecto a los pacientes que no recibieron inducción, se observa aproximadamente a los 45 meses una caída de la supervivencia libre de enfermedad de manera importante.

La supervivencia libre de enfermedad a 12 meses fue de 62% para los pacientes

con cisplatino trisemanal, 52% para cisplatino semanal, 56% para carboplatino y 82% para cetuximab (log Rank p=0.903).

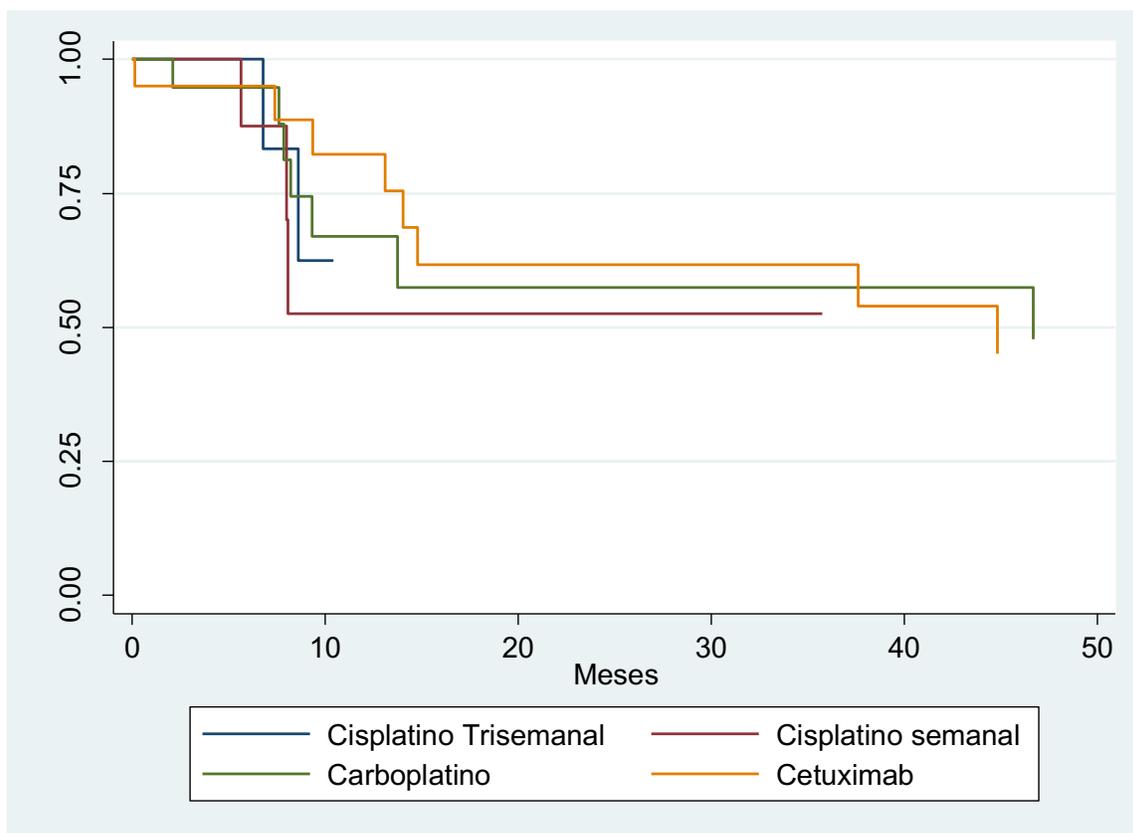


Gráfico 2. Supervivencia libre de enfermedad por tratamiento concomitante.

En el gráfico 2 observamos que aproximadamente a los 9 meses de seguimiento, las curvas se unen, y posteriormente observamos que en el grupo de cisplatino trisemanal se corta, debido a la poca población a analizar en este estudio. Se puede observar que el grupo aparentemente con mayor beneficio es el grupo con cetuximab, quienes alcanzaron mayor supervivencia libre de enfermedad a los 12 meses. En el brazo con cisplatino semanal se observa que aproximadamente a los 35 semanas se corta la curva de seguimiento, esto debido a la pequeña población estudiada.

La supervivencia global a 12 meses fue de 80% para los pacientes que no recibieron inducción, 84% para TPF, 57% para TPCape y 60% para otros esquemas de inducción (log Rank p=0.276).

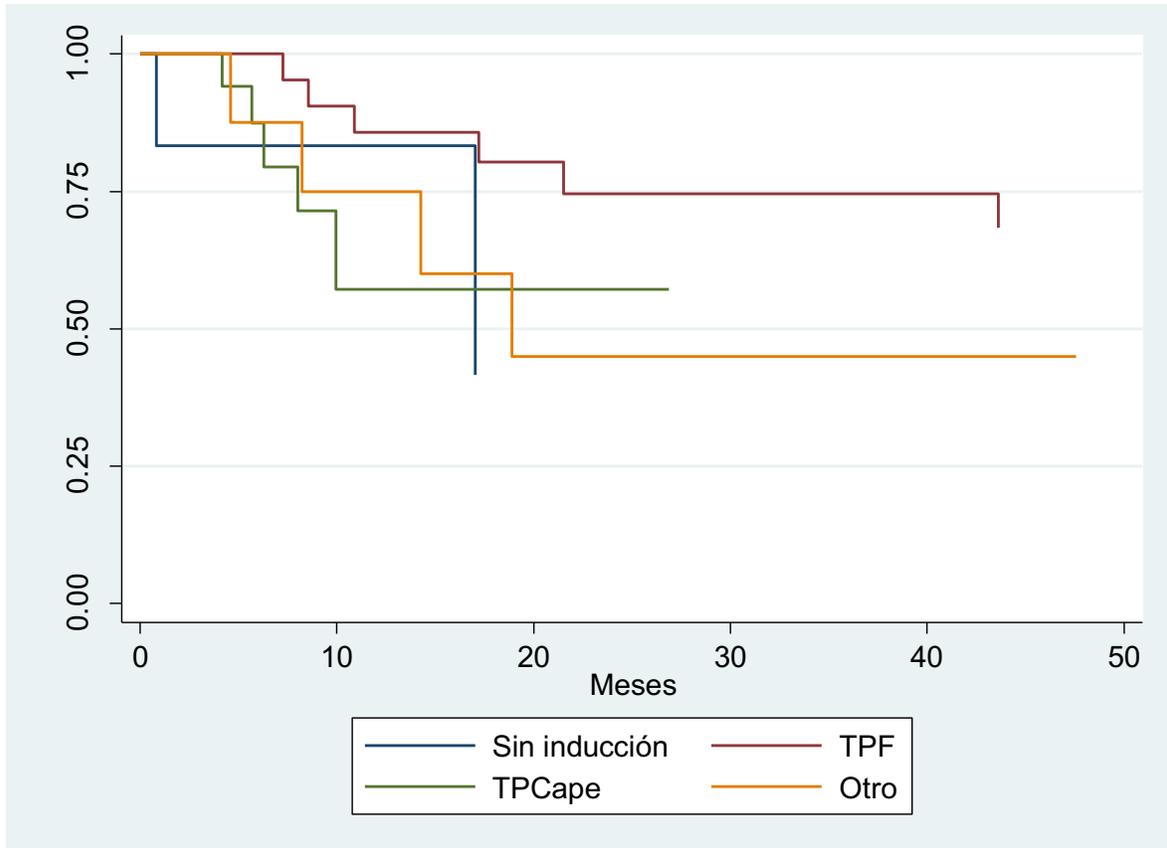


Gráfico 3. Supervivencia global por esquema de inducción.

TPF: Docetaxel + Cisplatino + 5- Fluoruracilo

TPCape: Docetaxel + Cisplatino + Capecitabina

Se observa en los pacientes que no recibieron inducción aproximadamente a los 18 meses que la curva cae de manera significativa. Observamos el mayor beneficio en supervivencia global en el grupo que recibió esquema con TPF, no siendo así para el esquema TPCape u otros esquemas utilizados en inducción.

La supervivencia global a 12 meses fue de 83% para los pacientes con cisplatino trisemanal, 70% para cisplatino semanal, 65% para carboplatino y 81% para cetuximab (log Rank $p=0.679$).

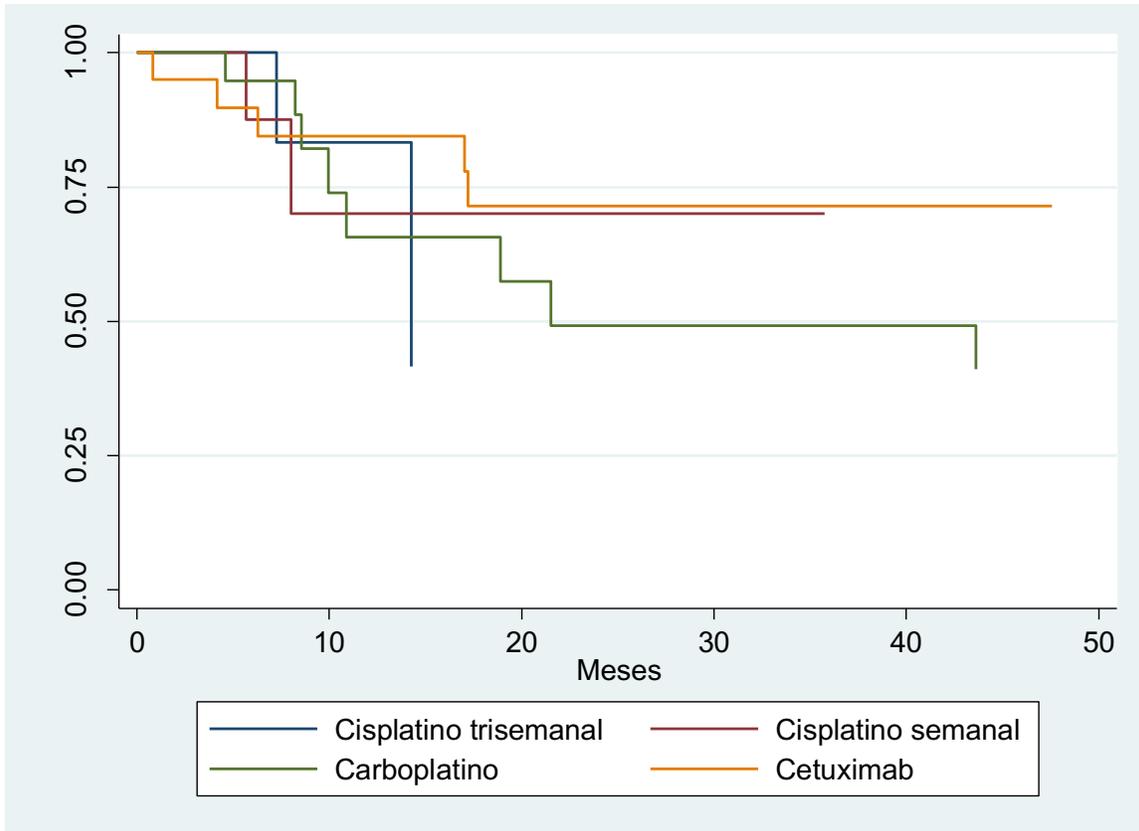


Gráfico 4. Supervivencia global por tratamiento concomitante.

En el gráfico 4 se observa que los grupos de pacientes que recibieron tratamiento sistémico concomitante con cisplatino trisemanal o cetuximab, las curvas aproximadamente entre los 10 a 12 meses, se igualan de manera significativa, observando menor beneficio con respecto a la supervivencia global en los pacientes que recibieron concomitancia con cisplatino semanal o carboplatino.

Tabla 3. Análisis univariado y multivariado para supervivencia libre de enfermedad

Variable	Supervivencia libre de enfermedad					
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Edad	1.08	1.03 - 1.13	0.002	1.16	1.02 - 1.32	0.021
Sexo	0.50	0.21 - 1.21	0.125	9.50	0.09 - 951.51	0.338
Comorbilidades	1.89	0.76 - 4.70	0.168	0.86	0.06 - 12.52	0.913
Tabaquismo	0.63	0.27 - 1.49	0.295	0.08	0.01 - 28.13	0.406

Sitio						
Cavidad Oral	1	1	1	1	1	1
Orofaringe	0.19	0.05 0.71	- 0.013	1.04	0.02 59.11	- 0.985
Laringe	0.64	0.20 2.04	- 0.450	10.58	0.15 720.96	- 0.273
Otro	0.85	0.26 2.78	- 0.796	0.98	0.02 38.73	- 0.992
Etapa clínica						
I – III	1	1	1	1	1	1
IV	0.79	0.30 2.08	- 0.639	0.47	0.01 29.67	- 0.722
Inducción						
No inducción	1	1	1	1	1	1
TPF	0.25	0.07 0.95	- 0.042	0.02	0.01 0.75	- 0.034
TPCape	0.39	0.08 1.77	- 0.223	0.01	0.01 - 1.95	0.086
Otro	0.51	0.11 2.33	- 0.388	0.26	0.01 15.39	- 0.516
Radioterapia						
Menos de 66gy	1	1	1	1	1	1
Mas de 66Gy	0.78	0.32 1.84	- 0.565	0.29	0.01 - 6.39	0.434
Concomitancia						
Cisplatino Trisemanal	1	1	1			
Cisplatino semanal	1.55	0.26 9.41	- 0.632	102.40	0.04- 259832.5	0.247
Carboplatino	1.13	0.24 5.36	- 0.881	1.25	0.01 173.50	- 0.930
Cetuximab	0.94	0.19 4.48	- 0.935	1.41	0.02 80.80	- 0.867
Tiempo de espera para inicio de QTRT	0.84	0.64 1.11	- 0.232	0.76	0.50 - 1.13	0.177

La tabla 3 proporciona los resultados de un análisis univariado y multivariado para la supervivencia libre de enfermedad.

p= probabilidad de que la hipótesis nula sea cierto, valor <0.05 es estadísticamente significativo

HR = Hazard Ratio

TPF= docetaxel + cisplatino + 5- fluoruracilo

TPCape= docetaxel + cisplatino + capectiabina

Observamos que la edad tanto en el análisis univariado y multivariado hay una diferencia estadísticamente significativa, es decir que, entre mayor edad mayor es el riesgo de presentar recurrencia de la enfermedad. En el análisis univariado destacando HR 1.08 (IC 95% 1.03 - 1.13) y análisis multivariado HR 1.16 (IC 95% 1.02 - 1.32), siendo ambos significativos con $p=0.002$ y $p=0.021$ respectivamente.

Pasando al análisis de los pacientes que recibieron esquema de inducción en comparación con los pacientes que no lo recibieron, observamos beneficio estadísticamente significativo en los pacientes que recibieron inducción con el esquema TPF, tanto en análisis univariado con HR 0.25 (IC 95% 0.07 - 0.95), $p=0.042$, como para análisis multivariado con HR (IC 95% 0.01 - 0.75) $p=0.034$.

Tabla 4. Análisis univariado y multivariado para supervivencia global

Variable	Supervivencia global					
	Univariado			Multivariado		
	HR	IC95%	p	HR	IC95%	p
Edad	1.05	1.01 - 1.10	0.016	1.04	0.97 - 1.12	0.249
Sexo	0.68	0.25 - 1.84	0.446	1.47	0.13 - 16.05	0.750
Comorbilidades	1.46	0.54 - 3.95	0.459	0.73	0.17 - 3.11	0.670
Tabaquismo	0.46	0.17 - 1.26	0.131	0.87	0.11 - 6.89	0.899
Sitio						
Cavidad Oral	1	1	1	1	1	1
Orofaringe	0.13	0.02 - 1.08	0.059	0.13	0.01 - 2.17	0.157
Laringe	1.15	0.33 - 3.95	0.823	0.71	0.07 - 6.84	0.770
Otro	1.60	0.50 - 5.11	0.428	4.46	0.29 - 68.26	0.282
Etapa clínica						
I – III	1	1	1	1	1	1
IV	1.73	0.49 - 6.11	0.391	0.93	0.09 - 9.94	0.953
Inducción						
No inducción	1	1	1	1	1	1
TPF	0.34	0.07 - 1.70	0.190	0.20	0.01 - 3.19	0.257
TPCape	0.95	0.18 - 5.01	0.954	0.59	0.03 - 11.47	0.727
Otro	0.82	0.15 - 4.48	0.815	0.53	0.04 - 7.14	0.636
Radioterapia						
Menos de 66gy	1	1	1	1	1	1
Mas de 66Gy	0.78	0.30 - 2.02	0.605	2.90	.66 - 12.72	0.157
Concomitancia						
Cisplatino Trisemanal	1	1	1	1	1	1
Cisplatino semanal	0.85	0.12 - 6.05	0.869	0.43	0.04 - 4.14	0.469
Carboplatino	1.10	0.23 - 5.25	0.904	2.58	0.27 - 25.01	0.413
Cetuximab	0.56	0.10 - 2.93	0.490	0.27	0.03 - 2.41	0.243
Tiempo de espera	0.72	0.43 - 1.22	0.220	0.93	0.52 - 1.64	0.798

para inicio de QTRT						
---------------------	--	--	--	--	--	--

p= probabilidad de que la hipótesis nula sea cierto, valor <0.05 es estadísticamente significativo.

HR = Hazard Ratio

TPF= docetaxel + cisplatino + 5- fluoruracilo

TPCape= docetaxel + cisplatino + capectiabina

Con respecto al análisis univariado y multivariado de la sobrevida global (tabla 4), observamos que entre mayor edad menor probabilidad de supervivencia global en análisis univariado, con HR 1.05 (IC 95% 1.01-1.10), p=0.016, no siendo así en análisis multivariado, HR 1.04 (IC 95% 0.97-1.12), p=0.249, lo cual sugiere que no es un factor de riesgo independiente.

De acuerdo al sitio afectado, observamos que en comparación con cavidad oral, el cáncer de orofaringe pareciera tener un beneficio con respecto a la sobrevida global, aunque no fue estadísticamente significativo, HR 0.13, (IC 95% 0.02 - 1.08) , p=0.059, en el análisis univariado.

Se encontró que los pacientes que recibieron tratamiento sistémico con esquema de inducción con TPF, hay un beneficio en la sobrevida global, con HR 0.34 (IC 95% 0.07 - 1.70), p= 0.10, aunque no siendo estadísticamente significativo en análisis univariado y multivariado con HR 0.20 (IC95% 0.01 - 3.19) p=0.257.

Analizando la variable del tratamiento sistémico concomitante, y tomando en cuenta el estándar de tratamiento de acuerdo a las guías y bibliografía reportada que es el cisplatino trisemanal, comparándolo con el resto de las opciones de tratamiento sistémico concomitante, se observó que en el grupo que se utilizó carboplatino, era deletéreo en el análisis multivariado de sobrevida global, HR 2.58 (IC 95% 0.27 - 25.01), p= 0.413, no siendo así para el resto de los tratamientos, sin embargo, no puede descartarse el que lo observado sea debido al azar por los valores de p.

Interesantemente, el tiempo de espera del inicio de la quimiorradioterapia, no afecta significativamente la sobrevida global en los pacientes, observando un HR de 0.72 (IC 95% 0.43 - 1.22), p=0.220.

11.0 Discusión

En nuestro estudio, se observa que los pacientes en los grupos de tratamiento con cisplatino trisemanal y cisplatino semanal tienen edades similares, con valores promedio de aproximadamente 60 años y 58.5 años, respectivamente. Los grupos de carboplatino y cetuximab muestran edades promedio ligeramente superiores, alrededor de 65 años y 68 años, respectivamente. Comparativamente con lo reportado en la literatura, observamos que la edad de presentación del CCyC es muy similar a este estudio, encontrándose entre los 50 a 60 años. (20)

La edad juega un papel importante a la hora de tomar la decisión terapéutica con respecto a la concomitancia sistémica. Pacientes más jóvenes, regularmente encontrándose ser candidatos a cisplatino trisemanal o semanal, y pacientes de mayor edad, candidatos a carboplatino o cetuximab, como se realizó en el metaanálisis MACH-NC, en el que se observó mayor beneficio en pacientes más jóvenes, principalmente menores de 50 años.(10)

Además, se encuentra que la mayoría de los pacientes en todos los grupos de tratamiento son hombres, con porcentajes que varían desde el 65% hasta el 90%, lo cual concuerda con los datos reportados en estadísticas internacionales como GLOBOCAN, donde el CCyC es hasta 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres. (17)

La decisión también toma en cuenta el estado funcional de los pacientes, comorbilidades y otros factores de riesgo. (3) Tomando en cuenta los datos analizados en este estudio, observamos que los pacientes con menos tasa de comorbilidades es el brazo que recibió cisplatino trisemanal, entendiéndose que podría influir en la tolerabilidad de la toxicidad del tratamiento, así mismo, destacando que en el resto de los grupos los pacientes tenían mayores tasas de comorbilidades, resultados muy similares a los observados en un metaanálisis que incluyó 17,346 pacientes, en el que los pacientes con menor número de comorbilidades y mejor estado funcional fueron los mayormente beneficiados. (10)

En cuanto al análisis de los factores de riesgo, uno de los más importantes es el tabaquismo, encontrando en este estudio que más de la mitad de los pacientes en cada brazo de tratamiento sistémico concomitante, tienen el antecedente de haber consumido tabaco durante la vida, concordando con los datos reportados en la literatura, que este continúa siendo un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello, aunado a otros factores descritos previamente.(1,3,5)

En concordancia con lo reportado en la literatura, el sitio más frecuentemente afectado es la cavidad oral con hasta el 44% de la población.(7) Respecto al segundo y tercer lugar si es interesante ver mayor proporción de casos de orofaringe que laringe respectivamente, diferente a lo reportado en la epidemiología de otros estudios, en los que el cáncer de laringe es el segundo sitio más frecuentemente afectado, hasta en un 25% de los casos, en comparación con orofaringe que es del 15%. (6) Es lamentable que no contamos con determinación de infección de virus

de papiloma humano que pudiera explicar la mayor proporción de casos de orofaringe.

En la evaluación de resultados, observamos mayores tasas de respuesta completa en el grupo que recibió tratamiento sistémico concomitante con cisplatino trisemanal (85%), el cual en la actualidad es considerado el estándar de tratamiento, coincidiendo con el beneficio que se reportó en el estudio de los veteranos (16), en el que se documentaron tasas de respuesta completa en 21% y respuesta parcial en 64% de la población, destacando que nosotros no observamos ninguna respuesta parcial. Otro de los grupos con mayores tasas de respuesta fue el de cetuximab, con hasta 75% de los pacientes, destacando que en ambos grupos las etapas clínicas en la mayoría de los pacientes eran localmente avanzada, con una alta proporción de estadios IVA. Estos resultados son similares al 74% de respuesta objetivas reportadas por Bonner y colaboradores con el uso de cetuximab y radioterapia concomitante (15). A pesar de tener una mayor proporción de estadios IV y relativamente tumores más pequeños las tasas de respuesta completa en el grupo de tratamiento de cisplatino semanal y carboplatino fueron menores.

A pesar de lo controversial que es el uso de quimioterapia de inducción, la mayoría de nuestros pacientes reciben este tratamiento previo al tratamiento concomitante con radioterapia, muy probablemente debido al tiempo de espera de inicio de tratamiento de radioterapia. No obstante, en nuestra población se observó un beneficio en supervivencia libre de enfermedad con el uso de esquemas TPF de inducción, y aun cuando no fue significativo, se observó una tendencia a una mejoría en supervivencia global.

Existen múltiples esquemas de tratamiento de inducción para los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Entre los esquemas utilizados más frecuentemente esta TPF en el que se utiliza docetaxel en combinación con cisplatino y 5-fluouracilo. En el ensayo TAX 324 se observó una tasa de supervivencia global a 12 meses alrededor del 80% con el uso de terapia de inducción con esquema TPF, muy similar al 84% en nuestro estudio. Importante mencionar que aun cuando observamos una tasa de supervivencia libre de progresión mucho mayor a la del estudio TAX 324, siendo esta a los 12 meses de 81% y alrededor del 65% respectivamente, esto puede deberse a que los estudios de imagen para evaluar respuesta no se hacen con tanta frecuencia en la vida real como en los ensayos clínicos. (18)

Durante la pandemia por la COVID-19, que inició en el año 2020, se tuvo la imperiosa necesidad de ofrecer quimioterapia de inducción con esquema modificado con TPCape, con el objetivo de hacer un intercambio de la fluoropirimidina utilizada en el esquema TPF por el tiempo de infusión de dicho esquema y la necesidad de hospitalización de los pacientes para la vigilancia cardiaca y tolerabilidad hacia el tratamiento, así como por la poca disponibilidad que se tenía de camas para esta hospitalización por saturación en el sistema de salud a nivel mundial por la pandemia. Sin embargo, esto brindó una oportunidad para evaluar el esquema TPCape en un contexto de mundo real y parece que fue deletéreo en los pacientes, sin embargo no puede descartarse algún beneficio por

lo escaso de la muestra. Actualmente el estándar de tratamiento de inducción se basa en sales platinadas y 5-fluoruracilo (18), sin embargo, en nuestra búsqueda intencionada de estudios en los que se sustituyó el 5-fluoruracilo por capecitabina, no se tiene reporte sobre el beneficio en supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global.

El beneficio del tratamiento sistémico concomitante con radioterapia ha quedado evidenciado en diferentes ensayos. El metaanálisis MACH-NC, se demostró un beneficio absoluto a 10 años del 3.6% en supervivencia global, encontró también un mayor beneficio para los regímenes de quimioterapia basados en platino en comparación con otros regímenes de quimioterapia (10). En el ensayo ARTSCAN III y DE-ESCALATE, en el que se comparó el tratamiento concomitante con cisplatino trisemanal vs cetuximab, se concluyó que el dar la biorradioterapia ofrece menor beneficio, incluso siendo inferior con respecto a supervivencia libre de progresión (16,19). En contraste, en nuestra población de estudio las mejores tasas de supervivencia libre de enfermedad fueron observadas en el grupo que recibió cetuximab, de hasta 82% a los 12 meses, seguido de cisplatino trisemanal, carboplatino y cisplatino semanal con 62 y 56% respectivamente. Esto a pesar de que los pacientes en el grupo de cetuximab tenían etapas clínicas más avanzadas y recibieron dosis menores de radioterapia. Al igual que en el estudio ARTSCAN III y DE-ESCALATE. La supervivencia global fue mayor en el grupo de cisplatino trisemanal, sin embargo, en nuestro estudio no se alcanzó significancia estadística por lo pequeño de nuestra muestra.

Es importante resaltar las limitaciones de nuestro estudio al ser de carácter retrospectivo siempre tendrá sesgos inherentes al diseño. La calidad de la información contenida en el expediente es dudosa en el mejor de los casos. El tiempo de seguimiento para los grupos de cetuximab y carboplatino es mucho mayor al de cisplatino trisemanal. La mayoría de los casos de cetuximab son prepandemia, mientras que los de cisplatino son durante o después de la pandemia y es difícil evaluar el efecto de la misma en los resultados. Finalmente, nos quedamos cortos de nuestro cálculo de tamaño de la muestra, por lo que es difícil hacer conclusiones definitivas.

12.0 Conclusiones

Los tratamientos sistémicos concomitantes con radioterapia fueron equivalentes en pacientes con CCyC localmente avanzado, sin diferencias significativas en cuanto a SLE y SG.

Las TRO fueron numéricamente mayores en el grupo cisplatino trisemanal y cetuximab, sin diferencia estadísticamente significativa entre los cuatro grupos analizados.

Se observó beneficio estadísticamente significativo en pacientes que recibieron tratamiento sistémico de inducción con esquema TPF, no encontrando beneficio con respecto a SG.

No se encontró diferencia con respecto a las características clínico-patológicas de la población estudiada.

13.0 Perspectivas

En un futuro se puede hacer recolección de mayor muestra poblacional y mayor seguimiento para determinar el beneficio de los diferentes tratamientos sistémicos concomitantes.

14.0 Cronograma de actividades

Actividad	Responsable	Periodo de tiempo
Evaluación por comités	Eduardo Cárdenas Cárdenas Jazmín Ixchel Alvarado Ríos	Abril-Mayo 2023
Desarrollo del estudio	Eduardo Cárdenas Cárdenas Jazmín Ixchel Alvarado Ríos	Mayo-Junio 2023
Análisis de información y tesis	Eduardo Cárdenas Cárdenas Jazmín Ixchel Alvarado Ríos	Julio 2023

15.0 Referencias

1.- Michaels, J. P., René Leemans, C., Golusinski, W., Grau, C., Licitra, L., Gregoire, V., EHNS Executive Board. Electronic address: secretariat@ehns.org, ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org, & ESTRO Executive Board. Electronic address: info@estro.org (2020). Squamous cell carcinoma of the oral cavity, larynx, oropharynx and hypopharynx: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(11), 1462–1475. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.011>

2.- Furness, S., Glenny, A. M., Worthington, H. V., Pavitt, S., Oliver, R., Clarkson, J. E., Macluskey, M., Chan, K. K., Conway, D. I., & CSROC Expert Panel (2010). Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *The Cochrane database of systematic reviews*, (9), CD006386. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006386.pub2>

3.- Chow L. Q. M. (2020). Head and Neck Cancer. *The New England journal of medicine*, 382(1), 60–72. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1715715>

4.- Johnson, D. E., Burtness, B., Leemans, C. R., Lui, V. W. Y., Bauman, J. E., & Grandis, J. R. (2020). Head and neck squamous cell carcinoma. *Nature reviews. Disease primers*, 6(1), 92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>

5.- Gormley, M., Creaney, G., Schache, A., Ingarfield, K., & Conway, D. I. (2022). Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British dental journal*, 233(9), 780–786. <https://doi.org/10.1038/s41415-022-5166-x>

6.- Gallegos-Hernández J. F. (2020). Head & neck cancer. Its impact on the history of mankind. *Cáncer de cabeza y cuello. Su impacto en la historia de la humanidad. Gaceta medica de Mexico*, 156(2), 103–108. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000350>

7.- Epidemiology and Demographics of the Head and Neck Cancer Population
Natasha Cohen, *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 30 (2018) 381–395

6.- Aupérin A. (2020). Epidemiology of head and neck cancers: an update. *Current opinion in oncology*, 32(3), 178–186. <https://doi.org/10.1097/CCO.0000000000000629>

8.- Hernández-Guerrero, J. C., Jacinto-Alemán, L. F., Jiménez-Farfán, M. D., Macario-Hernández, A., Hernández-Flores, F., & Alcántara-Vázquez, A. (2013). Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's General Hospital experience. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 18(2), e306–e311. <https://doi.org/10.4317/medoral.18043>

9.- Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K., Hillman, R., Spaulding, M., Laramore, G. E., Endicott, J. W., McClatchey, K., & Henderson, W. G. (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>

10.- Pignon, J. P., le Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J., & MACH-NC Collaborative Group (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>

11.- Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Chao, C., Peters, G., Lee, D. J., Leaf, A., Ensley, J., & Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 349(22), 2091–2098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031317>

12. Forastiere, A. A., Zhang, Q., Weber, R. S., Maor, M. H., Goepfert, H., Pajak, T. F., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Thorstad, W., Wagner, H., Ensley, J. F., & Cooper, J. S. (2013). Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 31(7), 845–852. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.43.6097>

13.- A. Sharma, M.K. Chaudhary, A. Thakar, S. Bhaskar, K. Sikka, R. Pramanik, A. Biswas, C.A. Singh, R.K. Sahoo, S. Deo, R. Kumar, S. Thulkar, A. Kakkar, S. Seth, V. Sreenivas,

1172TIP - Concurrent chemotherapy and external radiation therapy: An open label non-inferiority phase III randomized controlled trial of weekly versus three weekly cisplatin and radical radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: CONCERT trial, *Annals of Oncology*, Volume 30, Supplement 5, 2019, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz252.064>

14.- Calais, G., Alfonsi, M., Bardet, E., Sire, C., Germain, T., Bergerot, P., Rhein, B., Tortochaux, J., Oudinot, P., & Bertrand, P. (1999). Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, 91(24), 2081–2086. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.24.2081>

15.- Bonner, J. A., Harari, P. M., Giralt, J., Azarnia, N., Shin, D. M., Cohen, R. B., Jones, C. U., Sur, R., Raben, D., Jassem, J., Ove, R., Kies, M. S., Baselga, J.,

Youssoufian, H., Amellal, N., Rowinsky, E. K., & Ang, K. K. (2006). Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*, 354(6), 567–578. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa053422>

16.- Mehanna, H., Robinson, M., Hartley, A., Kong, A., Foran, B., Fulton-Lieuw, T., Dalby, M., Mistry, P., Sen, M., O'Toole, L., Al Booz, H., Dyker, K., Moleron, R., Whitaker, S., Brennan, S., Cook, A., Griffin, M., Aynsley, E., Rolles, M., De Winton, E., ... De-ESCALaTE HPV Trial Group (2019). Radiotherapy plus cisplatin or cetuximab in low-risk human papillomavirus-positive oropharyngeal cancer (De-ESCALaTE HPV): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 393(10166), 51–60. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32752-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32752-1)

17.- Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

18.- Posner, M. R., Hershock, D. M., Blajman, C. R., Mickiewicz, E., Winkvist, E., Gorbounova, V., Tjulandin, S., Shin, D. M., Cullen, K., Ervin, T. J., Murphy, B. A., Racz, L. E., Cohen, R. B., Spaulding, M., Tishler, R. B., Roth, B., Viroglio, R. del C., Venkatesan, V., Romanov, I., Agarwala, S., ... TAX 324 Study Group (2007). Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *The New England journal of medicine*, 357(17), 1705–1715. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070956>

19.- Gebre-Medhin, M., Brun, E., Engström, P., Haugen Cange, H., Hammarstedt-Nordenvall, L., Reizenstein, J., Nyman, J., Abel, E., Friesland, S., Sjödin, H., Carlsson, H., Söderkvist, K., Thomasson, M., Zackrisson, B., & Nilsson, P. (2021). ARTSCAN III: A Randomized Phase III Study Comparing Chemoradiotherapy with Cisplatin Versus Cetuximab in Patients with Locoregionally Advanced Head and Neck Squamous Cell Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(1), 38–47. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02072>

20.- Rettig, E. M., & D'Souza, G. (2015). Epidemiology of head and neck cancer. *Surgical oncology clinics of North America*, 24(3), 379–396. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2015.03.001>