

11235



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA**

**ESTUDIO FASE II TRATAMIENTO CONCOMITANTE CON
GEMCITABINA-RADIOTERAPIA EN CARCINOMA EPIDERMÓIDE
LOCO-REGIONALMENTE AVANZADO DE CABEZA Y CUELLO.**

Presenta:

Dra. Flor de Thé Bustamante Valles

Residente Oncología Médica



2005

m341658



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA



CENTRO MEDICO NACIONAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
ENSEÑANZA E INVESTIGACION


DR. SERAFIN DELGADO GALLARDO

JEFATURA DE ENSEÑANZA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI


DR. ANGEL LUIS CALVA ESPINOSA

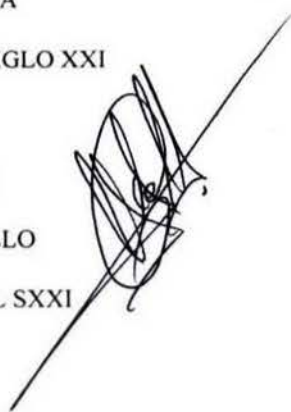
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOTERAPIA

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. JOSE FRANCISCO GALLEGOS HERNANDEZ

JEFE DEL SERVICIO DE CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI



AGRADECIMIENTOS:

A Dios por brindarme el amor y la fortaleza suficiente para no desistir.

A mis padres por darme un ejemplo de vida, y contar siempre con su apoyo
incondicional.

A mi hermana Karla, por ser siempre el mejor ejemplo a seguir, al igual que a mi
hermano Alberto, por iluminar siempre mi vida y motivarme a ser mejor.

Dr. Alejandro Silva por ser más que un maestro un guía.

Dra. Ana Lilia Castruita y Dr. Ricardo Villalobos por confiar en mí y brindarme siempre
su apoyo.

Dr. Angel Luis Calva, Dr. José Francisco Gallegos y a todos los médicos del Servicio de
Cabeza y Cuello por su gran apoyo y enseñanza en la realización de este proyecto.

A los médicos del servicio de Oncología Médica por su tiempo, paciencia y dedicación
en mi formación.

A mis compañeros especialmente a Erika, Ceci, Miguel y Carlos por su apoyo durante
este inolvidable tiempo juntos.

A Honorine y Jesús Valdez por compartir este tiempo conmigo y ser los mejores amigos.

Dr. Ignacio Cancino Quiroz por su apoyo en la realización de esta tesis.

INDICE:

Antecedentes	1
Justificación	7
Problema Científico	8
Objetivos	9
Hipótesis	9
Material y Métodos	10
<i>Diseño del estudio</i>	10
<i>Análisis Estadístico</i>	10
<i>Universo de Trabajo</i>	10
<i>Descripción de Variables</i>	12
<i>Criterios de inclusión</i>	13
<i>Criterios de exclusión</i>	14
<i>Descripción del programa de trabajo</i>	15
Resultados	17
Discusión	21
Conclusión	23
Anexos	24
Bibliografía	26

ANTECEDENTES:

Las neoplasias malignas del área de cabeza y cuello representan 5 a 6 % de todas las neoplasias y el 90% corresponden a carcinoma epidermoide originado en el epitelio de la vía aero-digestiva superior (VADS)¹.

Las etapas tempranas I y II habitualmente reciben una sola modalidad terapéutica, cirugía o radioterapia; ambos tratamientos logran la misma tasa de curación, con rango de 60% a 80% para cada etapa clínica.²

Sin embargo, en etapas loco-regionalmente avanzadas (etapas III y IV sin enfermedad sistémica) el pronóstico es malo con tasa de supervivencia a 5 años de 30%, con el tratamiento habitual (cirugía asociada a radioterapia o radioterapia sola en enfermedad irresecable).³

El sitio mas frecuente de recaída es local y ocurre en los 2 primeros años de seguimiento, indicando que la cirugía y la radioterapia no fueron capaces de erradicar completamente las células tumorales.

Lo anterior ha estimulado la búsqueda de mejores técnicas de radioterapia y también la incorporación de la quimioterapia como una tercera modalidad de manejo ya sea como radiosensibilizador o bien en forma neoadyuvante.

Los principales avances de la radioterapia incluyen el hiperfraccionamiento y la radioterapia de intensidad modulada.⁴

Pero al parecer la forma de tratamiento más prometedora es la administración concurrente de quimio-radioterapia. Los meta-análisis publicados recientemente muestran que al combinar quimio-radioterapia se mejora el control local, la sobrevida libre de recaída y la

sobrevida global.⁵ En dichos estudios se concluyó que el tratamiento concurrente mejora la sobrevida a 5 años en 8% y disminuye el riesgo de muerte en un 16%.^{6,7}

El tratamiento concurrente ha sido ensayado con agentes únicos y también combinando medicamentos. Básicamente los medicamentos utilizados como monoterapia y que son efectivos son Hidroxiurea, 5 Fluorouracilo(5FU), Mitomicina C, compuestos nitroimidazoles, Bleomicina, Cisplatino, Taxanes, Gemcitabina e Irinotecan.

El régimen combinado más utilizado en los diferentes estudios ha sido cisplatino con 5FU en infusión. Esta combinación ofrece una tasa de respuesta global de 60-80% con posibilidades de respuesta completa en 20-30% de los casos.

Los mecanismos por los cuales los agentes citotóxicos aumentan el efecto de radioterapia son: disminuyendo la radio-resistencia, sensibilizando células hipóxicas y sincronizando células en fases específicas del ciclo celular, pero también existen mecanismos no conocidos.⁸

Aunque la efectividad del tratamiento esta comprobada, también se debe mencionar que los pacientes quedan expuestos a mayor morbilidad tanto a nivel hematológico como de mucosas lo que puede limitar las posibilidades de dar dosis totales de quimio y/o radioterapia y deteriorar la calidad de vida de los pacientes.

Los efectos secundarios más importantes a nivel de mucosas pueden ser agudos o tardíos. Las complicaciones agudas incluyen: mucositis orofaríngea, sialoadenitis, xerostomía, infecciones y alteraciones del gusto.

Mientras que las complicaciones crónicas son secundarias principalmente a la radioterapia y pueden ser: fibrosis y/o atrofia de la mucosa, xerostomía, caries, necrosis (de tejidos blandos y osteonecrosis), disgeusia/ageusia y fibrosis muscular y cutánea.

Los medicamentos, dosis y esquemas óptimos de quimio/radioterapia no están definidos en este momento y son áreas de investigación actual. El surgimiento de nuevos fármacos con mejores perfiles de seguridad así como ventajas en su aplicación son el motivo de que actualmente sean incorporados en el manejo de éste tipo de pacientes.

Gemcitabina en combinación con radioterapia.

Gemcitabina es un análogo de pirimidina el cual ha demostrado actividad antitumoral en una variedad de tumores sólidos como: vejiga, pulmón, ovario y páncreas. Es un medicamento que produce mínima toxicidad y ha demostrado tener propiedades radiosensibilizadoras in vitro e in vivo a concentraciones no-citotóxicas.

El efecto antitumoral de gemcitabina ocurre a nivel intracelular al activarse por fosforilación a gemcitabina trifosfato (dFdCTP) el cual es un inhibidor directo de la polimerización de DNA. La actividad intracelular citotóxica de gemcitabina trifosfato es mantenida por 72 horas lo que permite que sea administrado semanalmente.⁹

La dosis máxima tolerada de gemcitabina semanal concurrente con radioterapia estándar fue reportada en un estudio fase I de la Universidad de Michigan.¹⁰

En tal estudio, 29 pacientes con cáncer de cabeza y cuello irresecable recibieron 35 fracciones diarias de radioterapia con dosis escalantes de gemcitabina semanal (10-300 mg/m²/semana). Por biopsia se obtuvieron los niveles de gemcitabina trifosfato después de la primera infusión de gemcitabina previo a radioterapia. Aunque en el estudio no se pudo establecer una dosis factible entre 50-300 mg/m² si demostró efectividad. La toxicidad limitante de dosis fue mucositis grado ¾ requiriendo des-escalación de la

dosis. La toxicidad tardía como ulceración faríngea u obstrucción no fue rara, ya que hubo necesidad de utilizar sondas de alimentación gástrica en 8 pacientes.

Sin embargo, por endoscopias y biopsias obtenidas 2-3 meses posterior al tratamiento 66-78% de los pacientes se mantenían sin enfermedad detectable.

Mebis et al, llevó a cabo un estudio fase II con gemcitabina a 100 mg/m² semanal concurrente con radioterapia a 70 Gy en 20 pacientes con cáncer de cabeza y cuello locoregionalmente avanzado.¹¹

De 13 pacientes evaluables, 6 tuvieron respuesta completa y 6 parciales. Toxicidad grado 3, incluyendo anemia (1 pac), leucopenia (2 pac), mucositis (9 pac), dermatitis (4 pac), disfagia (2 pac), dolor (1 pac). La “mayoría” de los pacientes requirieron sondas de alimentación secundaria a la toxicidad local y pérdida de peso. Ninguna toxicidad tardía fue observada. El estudio continúa reclutando pacientes.

Widfang et al, estudió en forma concomitante gemcitabina y radioterapia en 31 pacientes de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado y 5 pacientes con cáncer tiroideo.¹²

Diecisiete pacientes habían recibido radioterapia previa, 18 tenían cirugía previa y 10 pacientes con quimioterapia previa. Los pacientes recibieron gemcitabina a 200 mg/m²/sem con radioterapia a una dosis total de 70 Gy (1.8 fracc) para pacientes sin tratamiento previo y 26 a 40 Gy para pacientes previamente tratados. En 33 pacientes evaluados, 11 respuestas completas y 9 respuestas parciales fueron reportadas para un tasa de respuesta global de 60.6%. La tasa de respuesta global fue más alta en pacientes sin tratamientos previos (80%) vs pacientes con radioterapia previa (29%). Las toxicidades presentadas con más frecuencia fueron mucositis y eritema.

En un estudio fase I de Jaremtchuk et al, 25 pacientes fueron tratados con dosis escalantes de gemcitabina de 75 a 125 mg/m²/sem en combinación con radioterapia diaria.¹³ Amifostina fue agregada a la máxima dosis tolerada en un intento de mantener la dosis más alta. La dosis máxima tolerada en éste régimen fue de 75 mg/m² previo a agregar amifostina. La toxicidad limitante de dosis fue mucositis grado 4. El estudio está abierto con adición de amifostina al régimen.

Raguse et al, llevó a cabo un estudio fase II de gemcitabina a 100 mg/m²/sem concurrente con radioterapia a 72 Gy en 24 pacientes con cáncer de cabeza y cuello irreseccable.¹⁴ La radioquimioterapia fue seguida por 6 ciclos de consolidación con gemcitabina 1250 mg/m² en días 1 y 8 cada 21 días. Hubo 13 respuestas completas y 4 respuestas parciales para una tasa de respuesta global de 71.9%. Toxicidad grado 3 incluyó mucositis (21% de pacientes) y disfagia (12%). La mediana en pérdida de peso fue 5.1 kg (rango de 1-10 kg). Pacientes adicionales están siendo reclutados en éste estudio.

Otro estudio de pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello locoregionalmente avanzado, fue reportado por Merlano et al y Benasso et al.¹⁵ En éste estudio, los pacientes recibieron 800 mg/m² (días 5,12,19,33,40 y 47), platino 20 mg/m² (días 1 a 5, semanas 1 y 5) y radioterapia 60-64 Gy con fraccionamiento estándar durante las semanas 2 a 4 y 6 a 8. Al terminar ésta terapia combinada, los pacientes recibieron 2 cursos adicionales de cisplatino y fluorouracilo, 14 pacientes fueron enrolados en éste estudio. Trece pacientes fueron evaluados para respuesta. Mucositis grado 3 - 4 fue observada en todos los pacientes y requirieron nutrición parenteral en la mayoría de los casos. Otras toxicidades grado 3 - 4 fueron neutropenia (71%), trombocitopenia (57%), pérdida de peso >10% (36%) y anemia (29%). Después de 1 año de seguimiento 10

pacientes estaban libres de enfermedad y 4 pacientes habían muerto 2 pacientes por hemorragia súbita, sepsis en un paciente y un segundo primario en pulmón en otro paciente.

Athanasiadis et al, trató 14 pacientes con cáncer de cabeza y cuello etapa III o IV con gemcitabina $75 \text{ mg/m}^2/\text{sem}$ con radioterapia 64 Gy en 2 fracc (brazo A) o el mismo más cisplatino $30 \text{ mg/m}^2/\text{sem}$. De 11 pacientes evaluables, todos están libres de enfermedad tanto en parámetros clínicos como radiológicos. Tres experimentaron enfermedad recurrente en localizaciones fuera del campo de radiación. Hubo toxicidad mucosa y cutánea tanto aguda como tardía, ocasionando pérdida de peso excesiva, requiriendo soporte de líquidos y electrolitos.¹⁶

JUSTIFICACION:

Las neoplasias de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzadas conllevan un mal pronóstico de vida para los pacientes. La terapia multimodal debe cubrir diferentes aspectos en el contexto global de la enfermedad como son: preservar la función orgánica, aumentar el control local, aumentar el periodo libre de enfermedad y supervivencia global global, lo anterior con la menor morbilidad posible y manteniendo la calidad de vida de los pacientes; la metas más importante de éste tratamiento es obtener mejor control loco-regional.

Los resultados publicados con la aplicación concurrente de quimio-radioterapia son los más favorable en cuanto a cubrir los aspectos antes mencionados; sin embargo, la mayor experiencia obtenida ha sido con 5 fluorouracilo en infusión y platino con dificultad en la vigilancia del tratamiento y requiriendo hospitalización durante ese período de tiempo, además, el uso de platino limita el número de pacientes que pueden beneficiarse de dicho tratamiento. Nuevos fármacos radio-sensibilizadores con buen perfil de seguridad, facilidad para su aplicación han mostrado una mayor tasa de respuesta y menor toxicidad por lo cual pueden considerarse como una opción de tratamiento en este grupo de pacientes.

Con base en resultados previos, así como estudios de quimio-radioterapia realizados en otras neoplasias, se ha demostrado que gemcitabina es un potente radiosensibilizador, por lo que se continua utilizando en ensayos clínicos para determinar efectividad y toxicidad limitante de dosis que ofrezcan el mayor beneficio terapéutico a los pacientes, esperando que se vea reflejado en un aumento en respuesta objetiva y en sobrevida.

PROBLEMA CIENTIFICO:

¿El tratamiento con quimio-radioterapia concomitante ofrece diferente tasa de respuesta y adecuado perfil de toxicidad en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzado?

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzado que el tratamiento con gemcitabina / radioterapia concomitante ofrece mejor tasa de respuesta y menor toxicidad.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Evaluar la tasa de respuesta del tratamiento con gemcitabina concomitante con radioterapia.

Evaluar el perfil de toxicidad en pacientes tratados con gemcitabina concomitante con radioterapia.

HIPOTESIS:

Los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzado con tratamiento con gemcitabina/radioterapia concomitante presentan mejor tasa de respuesta y adecuado perfil de toxicidad.

MATERIAL Y METODOS:

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Descriptivo

Prospectivo

Longitudinal

Observacional.

ANALISIS ESTADISTICO:

Se aplicará a los resultados estadística inferencial con prueba no paramétrica de ensayo de hipótesis de X^2 para una muestra y probabilidad exacta de Fisher.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se calculará de acuerdo a la formula determinación del tamaño de la muestra por porporciones.

$$n = \frac{z^2 pq}{d^2} = \frac{(2.96)^2 (0.01) (0.99)}{(0.05)^2} = 15$$

UNIVERSO DE TRABAJO:

Pacientes que acudan por primera vez a la consulta externa de cabeza y cuello del Hospital de Oncología, CMN Siglo XXI, que sean evaluados por oncólogos quirúrgicos de dicho servicio, con diagnóstico de carcinoma epidermoide originado en mucosas de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzado y considerado irresecable o con secuelas tales post-resección que ofrecerían muy mala calidad de vida; con objeto de evaluar la posibilidad de preservación orgánica se incluyeron también pacientes con neoplasias localizadas en subsitios tales que su escisión implicara mutilación y que a la vez el

tratamiento con radioterapia única implicara alta posibilidad de fracaso terapéutico estos pacientes deberían estar en adecuadas condiciones clínicas para recibir quimio – radioterapia. Estar los pacientes informados del tipo de tratamiento y dar su consentimiento por escrito.

DESCRIPCION DE VARIABLES:

VARIABLES:

I. Especificación de variables:

Independiente:

Tratamiento concomitante con gemcitabina y radioterapia. Definición conceptual y operacional: gemcitabina 50mg/m² IV semanal con radioterapia dosis de 3960cGy en 22 fracciones de 180cGy al sitio primario y zonas linfoportadoras, con incremento de 2880 cGy en 16 fracciones de 180cGy.

La escala de medición es: escalar, discreta y finita. El indicador será en mg/m² y en cGy.

Dependiente:

Tasa de respuesta: Será definida de acuerdo a los criterios del RECIST (anexo 1)

Perfil de toxicidad: De acuerdo a los criterios OMS y NCI-CTC (anexo 2).

Escala de medición: nominal, discreta y finita. El indicador será el tipo de respuesta: respuesta completa, respuesta parcial, estatismo, progresión

Toxicidad: grado 1, 2, 3, 4 según los criterios de la OMS y NCI-CTC.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

1. Pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello loco-regionalmente avanzado
2. Etapa clínica (AJCC 6ta edición 2002)

T3/4,	N0-N1-N2-N3	M0
Cualquier T,	N3	M0
3. Reporte histopatológico de carcinoma epidermoide
4. Edad >18 años
5. Karnofsky $\geq 60\%$ o ECOG ≤ 2
6. No haber recibido tratamiento previo de quimioterapia ni radioterapia. Se valoraran los casos de manejo quirúrgico previo incompleto.
7. Expectativa de vida de al menos 3 meses
8. Hb >10 g/dl, neutrófilos >1500, leucocitos >3000, plaquetas >100,000
9. TAC inicial
10. Endoscopia inicial (nasofaringosopia, laringoscopia según sea el caso)
11. Firmar hoja de consentimiento

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Tratamiento previo de quimioterapia o radioterapia.
2. ECOG ≥ 2 , Karnofsky $\leq 60\%$
3. Expectativa de vida menor a 3 meses
4. Enfermedades previas descompensadas que contraindiquen QT (diabetes, hipertensión descompensada, infecciones, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal).
5. Enfermedad metastásica
6. Alteración de PFH ≥ 2 veces el valor normal
7. Antecedente de neoplasia previa
8. Primario desconocido metastático a cuello
9. Primario en nasofaringe.

Criterios para suspender definitivamente el tratamiento:

1. Progresión tumoral durante tratamiento (Criterios RECIST)
2. Si el paciente decide retirarse del estudio.
3. Criterio del equipo investigador

DESCRIPCIÓN DEL PROGRAMA DE TRABAJO:

Se incluirán 15 pacientes con neoplasia epidermoide de cabeza y cuello locoregionalmente avanzado mayores de 18 años, ECOG ≤ 2 , con expectativa mínima de vida de 3 meses los cuales serán evaluados para definir la extensión de la enfermedad clínicamente, con estudios de laboratorio de rutina, radiografía de tórax, tomografía de cuello y naso – faringo- laringoscopia.

Iniciarán tratamiento concurrente con gemcitabina 50 mg/m² aplicación I.V. semanal, iniciando el día 1 de la radioterapia: dosis inicial de 3960 cGy en 22 fracc de 180 cGy al primario y zonas linfoportadoras. Posteriormente incremento al primario con fotones dosis de 2880 cGy en 16 fracciones de 180 cGy al primario y zona linfoportadoras excluyéndose médula e incremento con electrones en caso necesario.

Durante el curso del tratamiento serán revisados con exploración física y biometría hemática en forma semanal en la consulta externa de oncología médica, para hacer un registro en el expediente clínico del grado de toxicidad presentada de acuerdo a los criterios de la OMS / NCI, así como valorar la respuesta clínica. La evaluación de la respuesta será definida de acuerdo a los criterios del RECIST. En caso de documentar progresión, el tratamiento será suspendido.

Los pacientes serán evaluados 4-6 semanas posterior al termino del tratamiento en forma clínica, endoscópica y topográfica, y en caso de considerarlo necesario por sospecha de persistencia tumoral se tomará biopsia.

Se realizará el seguimiento de los pacientes en la consulta externa del servicio de cabeza y cuello cada 3 meses el primer año y posteriormente cada 4 meses el segundo año.

LUGAR EN EL QUE SE LLEVARA A CABO LA INVESTIGACIÓN:

Este estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

LÍMITE EN TIEMPO DE LA INVESTIGACIÓN:

Del 1 diciembre de 2003 al 30 noviembre de 2004.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

1. El paciente deberá dar su consentimiento por escrito después de haber recibido la información pertinente en cuanto a la naturaleza del tratamiento y consecuencias del mismo.
2. Se asegurará en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes incluidos en el estudio.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO:

Recursos humanos: Médicos del Servicio de Oncología Médica, Radioterapia y Cirugía de Cabeza y Cuello y Servicio de Imagenología.

Recursos materiales: Instalaciones del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

No se requiere carta de compromiso de la empresa farmacéutica ya que la dotación del medicamento es suficiente para cubrir el consumo de estos pacientes.

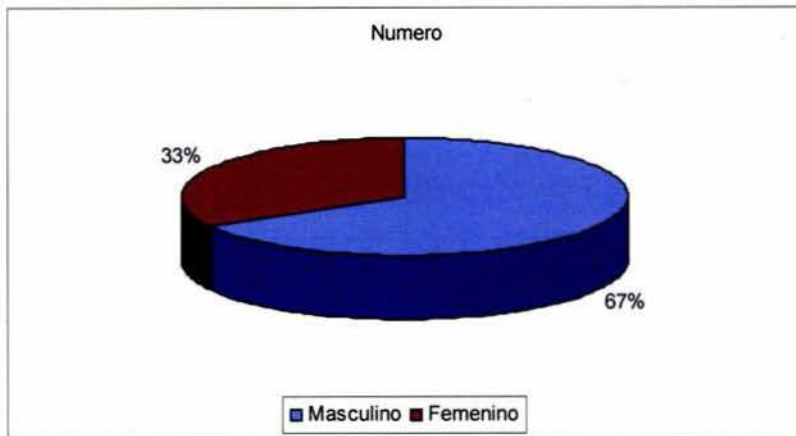
No se precisa elaboración de presupuesto ya que no se generaran gastos adicionales al tratamiento habitual de éstos pacientes.

No se efectuará prueba piloto.

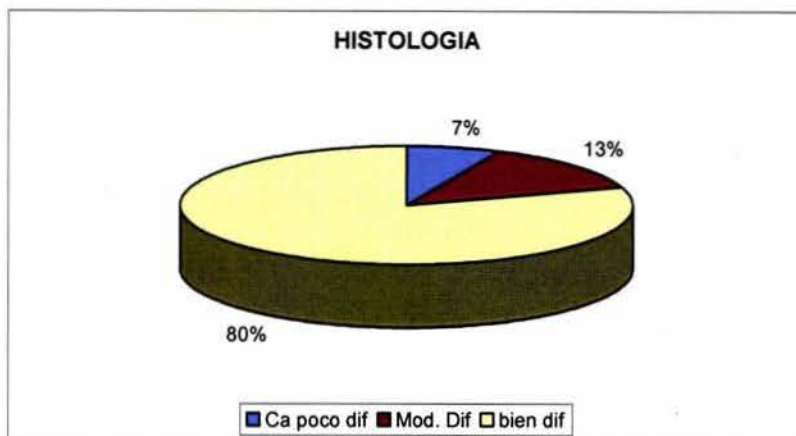
RESULTADOS:

Se incluyeron 15 pacientes, los cuales acudieron a la consulta externa del servicio de Cirugía de Cabeza y Cuello del 1 de diciembre 2003 al 30 de noviembre 2004, con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello loco – regionalmente avanzado, en todos se confirmó el diagnóstico de carcinoma epidermoide.

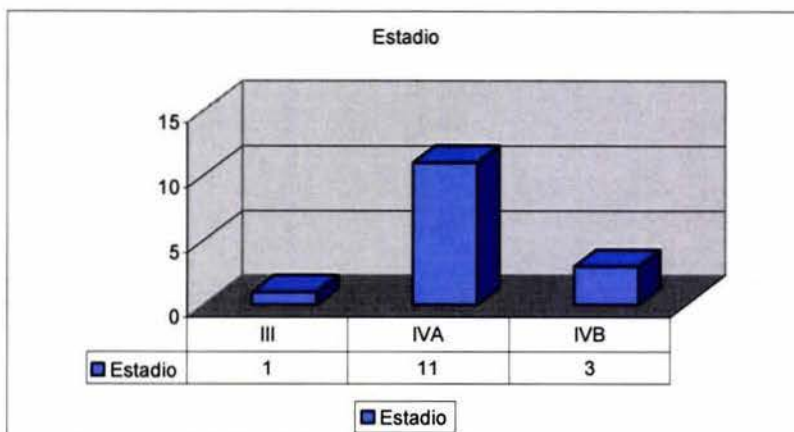
De estos 15 pacientes, 5 fueron del sexo femenino y 10 del sexo masculino, con una mediana de edad de 53 años (38-67años).



Doce pacientes tuvieron carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado, 2 carcinoma epidermoide bien diferenciado y uno carcinoma epidermoide poco diferenciado.

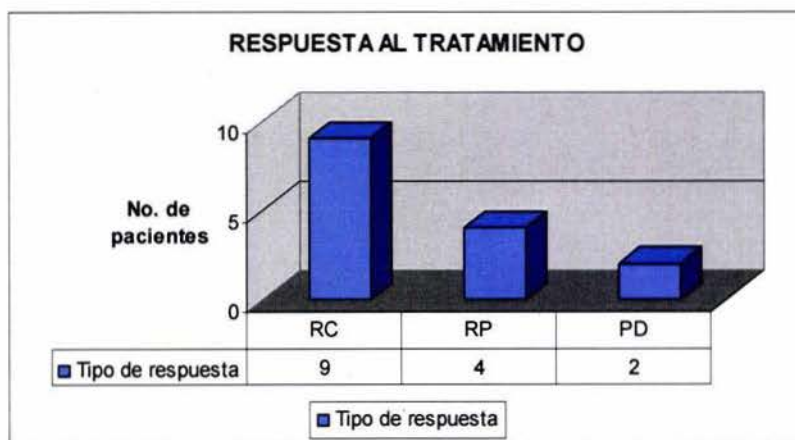


De los 15 pacientes: uno fue estadio III (T3-N0), 11 estadio IV A (T3-4, N0-2) y 3 estadio IVB (T3-4, N3).



La respuesta obtenida fue la siguiente: en 60% (n = 9/15) pacientes se obtuvo respuesta completa documentada por tomografía y clínicamente; en 3 de estos pacientes se documentó respuesta completa por patología. Lográndose preservación de la función en

todos los pacientes con respuesta completa. En 27% (n = 4/15) pacientes se obtuvo respuesta parcial; y en 13% (n = 2) progresión. Obteniendo una respuesta global del 87% (p <0.05).



Todos los pacientes presentaron algún grado de mucositis, en 7 pacientes fue grado 4 (40%); 6/7 ameritaron colocación de sonda de gastrostomía (40%) y 2/7 apoyo con nutrición parenteral; en 3 de estos pacientes se suspendió temporalmente la radioterapia. En 5 pacientes se presentó mucositis grado 3. En 3 se presentó mucositis grado 2; suspendiéndose temporalmente la radioterapia, en uno de estos pacientes por presentar sangrado de tubo digestivo secundario a úlcera duodenal. Un paciente (6%) con respuesta completa falleció por proceso infeccioso (neumonía de focos múltiples) atribuida al tratamiento. En total 7/15 pacientes (46%) presentaron toxicidad severa, por mucositis e infección.

Otras toxicidades presentadas fueron: un paciente con toxicidad hematológica grado 3 y toxicidad renal grado 2, otro paciente presentó toxicidad hepática grado 1. La

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

radiodermatitis fue leve grado 1-2. Siete pacientes presentaron pérdida de peso grado 3 (mayor 20%). La mediana de pérdida de peso fue 6 kg (rango 3-13kg).

Toxicidad	Grado 4	Grado 3	Grado 2	Grado 1
<i>Mucositis</i>	7/15	5/15	3/15	0
<i>Suspensión RT</i>	3	0	1	0
<i>STDA</i>	0	0	1	0
<i>Hematológica</i>	0	1	0	0
<i>Hepática</i>	0	0	0	2
<i>Renal</i>				
<i>Pérdida de peso</i>	-	2	5	8
<i>Infecciones</i>	1	0	0	0

La mediana de ciclos de gemcitabina recibidos fue 5 (rango 3-8) concomitante con RT, con dosis promedio por ciclo 80mg (65-120mg).

De los 9 pacientes con respuesta completa, 8 están vivos sin enfermedad, uno falleció por proceso infeccioso. Los 4 pacientes con respuesta parcial y uno con progresión fallecieron debido a la neoplasia. Un paciente con progresión actualmente esta con quimioterapia paliativa.

DISCUSION:

Los pacientes con cáncer epidermoide loco-regionalmente avanzado de cabeza y cuello generalmente son tratados con radioterapia sola, sin embargo su pronóstico es malo, la posibilidad de control loco-regional no rebasa 15% y la supervivencia a 5 años es menor 25%.

Ante este panorama tan sombrío, la asociación de quimio-radioterapia es una alternativa útil para los pacientes con carcinomas epidermoides originados en mucosas de VADS y loco-regionalmente avanzados.

Gemcitabina es un fármaco con propiedades de radiosensibilización excelentes y con actividad en cáncer de cabeza y cuello, por lo que se están llevando acabo estudios clínicos fase I y II con este fármaco.

En nuestro estudios utilizamos Gemcitabina a $50\text{mg}/\text{m}^2$ basados en estudios previos fase I (Eisbrch et al), obteniendo una tasa de respuesta global del 87%, discretamente superior a la tasa de respuesta global lograda con 5FU/CDDP 60-80%; pero lográndose respuestas completas de 60% (n=9) en comparación con 5FU/CDDP que logra respuestas completas del 20-30%. Sin embargo, este régimen de tratamiento produce mayor toxicidad aguda, en nuestro estudio la principal toxicidad fue mucositis, ameritando apoyo con sondas de alimentación en 6 pacientes y alimentación parenteral en 2 pacientes, esto sugiere que gemcitabina no produce una sensibilización selectiva del tumor comparado con el tejido normal.¹⁰

El objetivo del estudio se cumplió al lograr duplicar el porcentaje de respuestas completas con gemcitabina/radioterapia en comparación con los reportes históricos de

5FU/CDDP; lo que probablemente se traduzca en mayor control loco-regional y sobrevida global, a pesar de presentar mayor toxicidad principalmente mucositis 3-4.

Aunque no fue un objetivo de nuestro estudio, es importante señalar que en los pacientes con respuesta completa se logró preservar la función orgánica.

Aún es necesario seguir explorando esta combinación y seguimiento de los pacientes para evaluar el impacto en la sobrevida global, ya que en nuestro estudio el seguimiento aun es poco con una media de 11 meses (rango de 3-16 meses).

Si bien gemcitabina es un potente radiosensibilizador, muchas interrogantes aún son necesarias aclarar, el intervalo entre la aplicación del gemcitabina y administración de RT tiene que ver con el grado de eficacia, la dosis y esquema administrados están por definirse, la manera de administrar la radiación también esta implicada y por supuesto el sitio anatómico afectado.

Por otro lado, es necesario contar con citoprotectores que ayuden a tolerar mejor el manejo concomitante y de esta manera mejorar los porcentajes de respuesta.

CONCLUSION:

- Se obtuvo mayor tasa de respuesta tanto globales (87%) y como completas (60%), comparadas con lo reportado en la literatura con 5FU infusión/CDDP que ofrece respuestas globales de 60-80% y RC de 20-30%.
- La toxicidad aguda se incrementa con este tipo de esquema comparada con 5FU/CDDP.
- Son necesarios más estudios y seguimiento de estos pacientes para evaluar el impacto en la sobrevida global.

ANEXO 1

CRITERIOS DEL RECIST

Lesión blanco	Lesión que puede ser medida adecuadamente en al menos una dimensión con diámetro $\geq 20\text{mm}$ usando técnicas convencionales o $\geq 10\text{mm}$ con tomografía helicoidal con reconstrucción intervalos 5mm.
Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones blanco
Respuesta Parcial	Al menos 30% de disminución en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco.
Progresión de la enfermedad (PD)	Al menos 20% incremento en la suma de los diámetros de las lesiones blanco o aparición de una nueva lesión.
Enfermedad Estable	Sin datos suficientes para calificar en progresión de la enfermedad o respuesta parcial.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Greenle RT, Murria T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7:33.
2. Gallegos J., Arias W., Arias H., et al. Glossectomia transversa para el tratamiento del cáncer de lengua. *Cir Ciruj* 2004;72:11-13.
3. Eng C Vokes EE, Combined Mortality Strategies in the Treatment of Head and Neck Cancer of: Chemoradiation in Cancer Therapy, edited by: Hak COI. Humana Press, 2003. pp 146.
4. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798-1804.
5. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al, Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of Chemotherapy on Head and neck Cancer. *Lancet* 2000;355:949-955.
6. Bourhis J, Pignon JP. Meta-analyses in head and neck squamous cell carcinoma. GAT is the role in chemotherapy? *Haematol Oncol Clin Noth Am* 1999;13:769-775,vii.
7. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995;71:83-91.
8. Hersher LL, Cook JA, Pacelli R, et al. Principles of chemoradiation: theoretical and practical considerations. *Oncology (Huntington)* 1999, Oct;13 (10 suppl 5): 11-22.
9. Lawrence TS, Eisbruch A, Mc Ginn CJ et al, Radiosensitization by gemcitabina. *Oncology (Huntington)* 1999;13:39-46.
10. Eisbruch A, Sheeagh, Bradford CR. Radiation concurrent with gemcitabina for locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:792-799.
11. Mebis J, Schrijers D, Van den Weyngaert D, et al. Phase II study of radiation in patients with head and neck cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21: A2574.
12. Widfang I, Raub M, Guner SA, et al. Low-dose gemcitabina combined with radiotherapy in advanced head and neck and thyroid cancer, a new radiosensitizing approach. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126(suppl):R40.
13. Jaremtchuk V, Zarba J, Keropian M, et al. Phase I study of gemcitabina combined with radiotherapy with or without amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:A 1674.
14. Raguse JD, Gath JH, Bier J , et al. Phase II trial of radiation therapy (RT) concurrent with gemcitabina (GEM) followed by chemotherapy with gem for unresectable SCCHN. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 2002;21;A963.
15. Benasso M, Merlano M, Corvo R, et al. Alternating/concomitant gemcitabina (GEM), cisplatin (CDDP) and radioterapia (RT) in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCC-HN). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1998;17:A1552.
16. Athanasiadis I, Kyprianou et al. Concomitant chemoradiotherapy with gemcitabina (GMZ) +/- cisplatin (CDDP) and standar radiotherapy for locally

advanced squamous cell carcinoma of head and neck (SCCHN). Proc Annu Meet
Am Soc Clin Oncol 2002;21:A2