



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

I.S.S.S.T.E.

**ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR LA TOLERANCIA DEL USO
CONCOMITANTE DE CETUXIMAB MÁS RADIOTERAPIA EN FORMA
SECUENCIAL POSTERIOR A QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN EN
PACIENTES CON CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO
ETAPAS CLÍNICAS II – IVB.**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

Dra. María Guadalupe Díaz Alvarado.

FOLIO 119.2009



MÉXICO D. F.

AGOSTO 2009.



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.

AGRADECIMIENTOS

A LA UNAM

Recinto de intelectualidad, formadora de ilustres médicos, mi eterna gratitud por permitirme ser parte de ella.

AL ISSSTE

Institución formadora de grandes médicos.

AL CMN 20 DE NOVIEMBRE

Por ofrecerme todos los recursos necesarios para lograr mi formación académica.

A MIS MAESTROS

Por brindarme sus enseñanzas y apoyo; además de ser pilares de mi formación como médico especialista.

A LOS ASESORES DE TESIS

Por brindarme su tiempo, apoyo y sin cuya experiencia este proyecto no hubiera sido posible.

AL PERSONAL DE ENFERMERIA

Por las vivencias compartidas, su confianza y amistad.

DEDICATORIAS

A MIS PADRES

Porque a tiempo me corrigieron con palabras y con hechos; con tanto acierto; que ahora no puedo responsabilizarlos de mis fracasos, sino de mis logros y de mis éxitos.

A MIS HERMANAS: LULÚ, VERO Y ALE

Por su apoyo y compañía incondicional en la alegría como en la tristeza; siempre están presentes en mi corazón.

A MIS SOBRINOS: SOFÍA, XIMENA, DANIEL, VERO, PAQUITO, ARANZA Y EMILIO

Quienes de me han hecho recordar la inocencia y el disfrute de la vida.

A LAS DRAS. MA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ, LAURA TORRECILLAS TORRES, PATRICIA CORTES ESTEBAN Y ESPECIALMENTE AL DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

Por su interés integral en la formación de un residente, compartir su conocimiento y ser excelentes modelos.

Siempre un ejemplo para ser mejores personas.

A MIS AMIGOS PERLITA, GERARDITO Y LORBEN

Por compartir juntos momentos, a veces fáciles y otras veces no tanto; pero sobretodo aceptando nuestros errores para salir adelante con nuestra amistad.

TABLA DE CONTENIDO

- INTRODUCCIÓN	1
- PREFACIO	4
- PRÓLOGO	5
- RESUMEN	6
- ABSTRACT	7
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
- ANTECEDENTES	8
- OBJETIVOS	10
-HIPÓTESIS.....	10
- JUSTIFICACIÓN	10
- ALCANCE	11
-DISEÑO METODOLÓGICO	11
-RESULTADOS	16
- ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	19
- CONCLUSIONES	21
- GLOSARIO DE TÉRMINOS: SIGLAS Y ABREVIATURAS	22
- BIBLIOGRAFÍA	23

INTRODUCCIÓN

El Cáncer de Cabeza y Cuello es la octava causa de muerte a nivel mundial. Esta incidencia varía extensamente entre las diferentes regiones. 1,2 En Norteamérica y en Unión Europea; el Cáncer de Cabeza y Cuello cuenta por 3 a 4 % de todos los diagnósticos de cáncer. 3,4 Contrario en el Sudeste Asiático y África, cuenta por aproximadamente 8 a 10% de todos los cánceres. 2 Sin embargo, la incidencia de cáncer de Cabeza y Cuello ha disminuido lentamente de 1975 al 2002 en los Estados Unidos; 5 aproximadamente 46, 000 nuevos casos todavía son EL Cáncer de Cabeza y Cuello es la octava causa de muerte a nivel mundial. Esta incidencia varía extensamente entre las diferentes regiones. 1,2 En Norteamérica y en Unión Europea; el Cáncer de Cabeza y Cuello cuenta por 3 a 4 % de todos los diagnósticos de cáncer. 3,4 Contrario en el Sudeste Asiático y África, cuenta por aproximadamente 8 a 10% de todos los cánceres. 2 Sin embargo, la incidencia de cáncer de Cabeza y Cuello ha disminuido lentamente de 1975 al 2002 en los Estados Unidos; 5 aproximadamente 46, 000 nuevos casos todavía son esperados en tan sólo en 2007. 4.

El género masculino predomina con aproximadamente dos tercios de la población; los afroamericanos tienen una alta incidencia ajustada a edad que otras poblaciones. La edad al diagnóstico es después de los 60 años; excepto para tumores de glándulas salivales y nasofaríngeo, los cuales pueden ocurrir en grupos de edad más jóvenes; y en grupos socioeconómicos bajos. 1,4.

En México de acuerdo al Registro Histopatológico 2003 con respecto a Morbilidad la incidencia es de 4.41 % y por sexos la distribución en el masculino es de 4.56 %, predominando el cáncer de laringe con 2.12 %; en el femenino de 1.09% igualmente predominando el de la laringe con un 0.21 %. Y con respecto a Mortalidad DE 2.1 % global y por género en el masculino de 2.3 % predominando el cáncer de laringe con 1.3 %; en el femenino de 0.91%. 6

El carcinoma epidermoide de la Cabeza y Cuello (SCCHN), independientemente de el sitio dentro de la cabeza y cuello, tiende a compartir similar etiologías, patogenésis, historia natural y respuesta al tratamiento. 7

El tabaco y el alcohol se han asociado con incrementado riesgo principalmente para cáncer de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe; y los dos se ha visto que tienen un efecto sinérgico; además que también incrementan el riesgo para segundas neoplasias (predominantemente pulmón y esófago). 8,9

Los cánceres de la Cabeza y Cuello incluye una variedad de tumores de diferentes histologías. Los diferentes subtipos representados por estos tumores incluye cáncer de células epidermoides, de senos paranasales, nasofaríngeo, de glándulas salivales, neoplasias de glándula tiroideas, melanomas, sarcomas, carcinoma neuroendócrino de células pequeñas y linfomas. Siendo el principal tipo histológico por más del 90% de estos tumores el Epidermoide de cánceres de la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe y senos paranasales. 10

El cáncer epidermoide de Cabeza y Cuello guarda desarreglos moleculares incluyendo cromosómicos, epigenéticos y alteraciones de proteínas específicas. Una alta expresión de niveles del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y su ligando principal, el factor α de crecimiento transformante (TGF-ALFA), también se han observado en el SCCHN y forman un depósito estimulante de crecimiento tumoral y sobrevida. La expresión de EGFR se ha ligado con pobre sobrevida en pacientes con cirugía o radioterapia. 11- 13 Ahí es también evidencia que la vía del EGFR contribuye a la angiogénesis y metástasis de los tumores de SCCHN. 14, 15

Historicamente en el tratamiento de SCCHN ha sido la cirugía y radioterapia, sobre las dos últimas décadas, se ha visto un mayor desarrollo en los campos de la cirugía, radioterapia y quimioterapia.

En la radioterapia, la modulación de la intensidad y el desarrollo de varios esquemas fraccionados, permitiendo la mejoría en la liberación y tolerabilidad de la radiación; en la cirugía con avances en

técnicas de cirugía conservadora, como es la hemilaringectomía, prótesis laríngea y cirugía láser que permite mejor la preservación de la función del órgano.

La quimioterapia por sí misma no es considerada como un tratamiento curativo; más sin embargo un componente clave en la enfermedad localmente avanzada. Cuando la quimioterapia es administrada con radioterapia, la dosis se disminuye y la radiosensibilización del tumor ocurre, resultando en incrementada muerte celular del tumor. La quimioterapia administrada a dosis totales, puede ser administrada a dosis totales con la radioterapia, para aumentar la radiosensibilización y propiedades citotóxicas sistémicas de la misma; pero a expensas de una gran toxicidad.

La quimioterapia puede ser administrada antes del tratamiento definitivo (inducción o neoadyuvancia), quimioterapia- radioterapia concomitante como tratamiento definitivo o adyuvante. 7, 10, 16

Además una de las más importantes ventajas del uso de la quimioterapia es el evitar cirugías que además de afectar la estética, generalmente no preservan la función del órgano y por tanto se ve afectada la calidad de vida del paciente; sobretodo sin afectar la sobrevida; como se observó en un estudio reportado en 1991 de el Grupo de los Veteranos en el cuál se incluyeron 332 pac con cáncer de laringe avanzado resecable, sin tratamiento previo; los cuales fueron aleatorizados a QT de inducción a base de cisplatino más 5 FU versus cirugía y donde los pacientes sin datos de progresión recibían posteriormente radioterapia, en el análisis se obtuvo que la sobrevida global fue igual de 68% en ambos grupos a 2 años, con la gran diferencia que el grupo de quimioterapia el 64% preservó la laringe. 17

Posteriormente se han realizado diversos estudios valorando agregar taxanos al tratamiento estandar de cisplatino más 5 FU seguido de Radioterapia; como en el estudio del Grupo de estudio EORTC 24971/TAX 323, el cual se publicó en el 2007; donde se incluyeron 358 pacientes con cáncer irresecable, los cuales se aleatorizaron a los esquemas de docetaxel/ cisplatino/ 5FU (TPF) versus Cisplatino/ 5 FU (PF) seguidos de radioterapia; en el cuál se observó a un seguimiento a 32.5 meses mejoría estadísticamente significativa en el brazo de TPF en cuánto a sobrevida libre de progresión media de 11 vs 8.2 meses; sobrevida global media de 18.8 vs 14.5 meses; respuesta a la quimioterapia de 68% vs 54%; respuesta al concluir la radioterapia de 72 % vs 59 %; y sólo con mejoría en la duración de la respuesta de 15.4 meses vs 11.6 meses sin significancia estadística y concluyendo que agregar taxanos a la quimioterapia reduce el riesgo de muerte en un 27%, con mejoría en la sobrevida global de 4.3 meses. 18

Y finalmente con el estudio del Grupo TAX 324, se concluye que el tratamiento estándar es con quimioterapia de inducción TPF seguido de QT-RT en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello localmente avanzado; ya que ha sido el único estudio que ha tenido las más altas tasas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión sin incrementar la toxicidad; este estudio publicado en el 2007, en el cuál se incluyeron 501 pacientes los cuales fueron aleatorizados a los esquemas de quimioterapia de inducción de TPF VS PF seguidos de QT-RT (la cual consistió de carboplatino a un AUC de 1.5 durante las 7 semanas de la radioterapia la cuál se administró a 70 gys/ 35 fracciones (dosis estándar) y donde se obtuvo una sobrevida global media de 71 meses en el brazo de TPF vs 30 meses con PF y en sobrevida libre de progresión la media fue de 36 meses con TPF vs 13 meses con PF, ambas con significancia estadística; y concluyendo que el esquema TPF reduce el riesgo de muerte un 30% y la sobrevida global estimada a 3 años es de 62 % con TPF versus 48 % con PF. 19

Por otro lado; en base a los avances en biología molecular se ha visto que los tumores de Cabeza y Cuello así como otros tipos de tumores sólidos sobreexpresan el EGFR, lo cuál es una característica de pobre respuesta clínica. Y debido que el uso de la radioterapia incrementa la expresión del EGFR en las células tumorales y esto disminuye el efecto de la radiación. Se ha visto la utilidad del uso del Cetuximab el cuál es un anticuerpo monoclonal IgG1, el cuál va dirigido contra el ligando de unión del dominio del EGFR y se ha observado que tiene cerca de 10 veces más afinidad al EGFR que los ligandos habituales como son el EGF y TGF-alfa. Su mecanismo de acción preciso permanece desconocido, pero al unirse previene la homo y heterodimerización de el EGFR, conduciendo a la inhibición de la autofosforilación y bloqueo de la vía de señalización del EGFR, lo cuál detiene las

señales antiapoptóticas involucradas en la proliferación, crecimiento, invasión/metástasis y angiogénesis.

Existen algunos mecanismos de resistencia como la mutación del EGFR , lo cuál provoca una disminuida unión de afinidad al Cetuximab; así como también una menor expresión del EGFR.

La distribución del medicamento no es bien conocida, tiene una vida media de 5 a 7 días. Y se encuentra aprobado por la FDA para Cáncer de Cabeza y Cuello locoregionalmente avanzado en combinación con Radioterapia.

La dosis aceptada es impregnación de 400 mg/m² con dosis de mantenimiento de 250 mg/m² semanal, en infusión de 60 minutos, y el medicamento no se diluye. Se premedica con dexametasona 8 mg IV y difenhidramina 50 mg IV o algún otro equivalente antagonista de los receptores H1. De los efectos adversos más importantes del medicamento son las reacciones durante la infusión que generalmente se llegan a presentar con la primera administración y que incluye fiebre, escalofrío, rubor, rash, broncoespasmo, disnea, angioedema e hipotensión; severas sólo se llegan a presentar en menos del 1 %. Rash acneiforme el cuál se presenta principalmente en cara y tronco superior y se resuelve al suspender el tratamiento. Enfermedad pulmonar intersticial y se manifiesta por tos, disnea y en rx de torax por infiltrados pulmonares y se presenta en menos del 1% de los pacientes. Astenia en un 50 % aproximadamente e hipomagnesia. 20

El valor del uso de la Quimio-Radioterapia concomitante como tratamiento definitivo versus sólo radioterapia; en los estudios se ha visto mejoría en cuanto control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, pero a expensas de una mayor toxicidad, además de su restringido uso en pacientes con comorbilidades y un disminuido estado funcional; en base a esto se valoró el uso de Cetuximab más Radioterapia de forma concomitante en dónde se observa un gran beneficio en cuánto a sobrevida global con respecto a controles históricos de Quimio-Radioterapia, con la ventaja de mejor tolerancia 21; pero no se ha realizado ningún estudio comparando ambos esquemas.

En el estudio aleatorizado de Bonner del 2006; en el cuál se compara Radioterapia versus Cetuximab más radioterapia, se incluyeron 424 pacientes, con una media de seguimiento de 54 meses y los resultados fueron mejoría significativamente estadística en el brazo combinado en la media de control locoregional de 24.4 meses con cetuximab versus radioterapia 14.9 meses, en la media de sobrevida libre de progresión con 17.1 meses versus 12.4 meses con sólo radioterapia y lo más relevante el beneficio en la media de sobrevida global media de 49 meses versus 29.3 meses en el brazo de sólo radioterapia; y con respecto a toxicidad en el brazo de Cetuximab la principal diferencia fue en cuánto a la dermatológica con rash aceniforme y prurito; además de reacciones a la infusión, sin embargo no se reportaron muertes asociadas; y notablemente el cetuximab no exacerbó los efectos tóxicos comunes asociados a la radioterapia. 21 Y es en base en este estudio que se dio la aprobación por la FDA como una opción de tratamiento en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello localmente avanzado.

De acuerdo a estos resultados se propone un estudio con el fin de evaluar la tolerancia del uso concomitante de Cetuximab más Radioterapia, como tratamiento definitivo después de haber recibido quimioterapia de inducción con cualquiera de los esquemas de inducción aprobados TPF o PF.

PREFACIO

La forma más sencilla y segura de adquirir conocimiento es aprenderlo en grupos, en sistemas; el conocimiento sistematizado es ciencia. Con mucha frecuencia pueden vincularse dos hechos más fácilmente que uno por sí sólo.

Oliver Wendell Holmes,

“Scholastic and bedside teaching” De medical Essays.

En el método natural de enseñanza los estudiantes comienzan con el paciente; continúan con el paciente y terminan sus estudios con el paciente; en tanto utilizan libros y conferencias como herramientas, como un medio para llegar al fin.

William Osler;1901.

PRÓLOGO

EL Cáncer de Cabeza y Cuello es la octava causa de muerte a nivel mundial. Esta incidencia varía extensamente entre las diferentes regiones.

En México de acuerdo al Registro Histopatológico 2003 con respecto a Morbilidad la incidencia es de 4.41 % y por sexos la distribución en el masculino es de 4.56 %, predominando el cáncer de laringe con 2.12 %; en el femenino de 1.09% igualmente predominando el de la laringe con un 0.21 %. Y con respecto a Mortalidad DE 2.1 % global y por género en el masculino de 2.3 % predominando el cáncer de laringe con 1.3 %; en el femenino de 0.91%.

El carcinoma epidermoide de la Cabeza y Cuello (SCCHN), independientemente de el sitio dentro de la cabeza y cuello, tiende a compartir similar etiologías, patogenésis, historia natural y respuesta al tratamiento.

De manera ideal; la atención del paciente debe ser la prevención:

El tabaco y el alcohol se han asociado con incrementado riesgo principalmente para cáncer de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y laringe; y los dos se ha visto que tienen un efecto sinérgico; además que también incrementan el riesgo para segundas neoplasias (predominantemente pulmón y esófago).

Motivo por el cuál desde el primer nivel de atención médica se debe tener como opción ante una lesión o alteración de la función de algún órgano de la cabeza y cuello; la posibilidad de una neoplasia; para su apropiado diagnóstico y derivación oportuna a un tercer nivel de atención.

Además de que a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello, se debe de diagnosticar en etapas tempranas; para con esto disminuir:

El alto porcentaje de recaídas a nivel principalmente locoregional.

Evitar cirugías de rescate que ocasionan la pérdida de la funcionalidad del órgano afectado, además de la estética; repercutiendo en el paciente y su familia.

Actualmente del 60 a 80% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se etapifica en etapas avanzadas; pero se cuenta con tratamientos principalmente a base de quimioterapia y radioterapia tanto de forma secuencial como concomitante, los cuáles han dado mejores resultados en SG y SLE en una población con una enfermedad con pobre pronóstico; también ya se cuenta con el uso de terapias blanco específicamente inhibidores del EGFR (Cetuximab) el cuál ha dado adecuados resultados en cuanto a sobrevida; también con la ventaja de la preservación de órgano y con ello manteniendo la funcionalidad; reflejandose en una mejor calidad de vida del paciente.

RESUMEN

Objetivos:

Objetivo primario:

- Evaluar la seguridad del uso concomitante de Cetuximab más Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción en Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Etapas Clínicas II a IVB.

Objetivos Secundarios:

- Determinar las respuestas objetivas en Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Localmente Avanzado.
- Conocer el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en tratamiento concomitante de Cetuximab más Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción.

Diseño: Estudio observacional; transversal, descriptivo, aplicado y clínico.

Lugar: Servicios de Oncología médica y Radioterapia del CMN 20 de Noviembre.

Pacientes: Muestra de 5 pacientes, ambos sexos con edades comprendidas entre los 55 a 69 años; con cáncer epidermoide de cabeza y cuello de reciente diagnóstico o con recaída, sin tratamiento previo con radioterapia o cetuximab.

Intervención: Los pacientes recibieron quimioterapia de inducción en el 100% de la población estudiada a base de TPF x 2-3 ciclos; con adecuada tolerancia al mismo; ingresando al protocolo de estudio con estudios de extensión para evaluar respuesta; recibiendo de 6-8 semanas posterior a último ciclo de quimioterapia tratamiento concomitante con cetuximab más radioterapia; el cetuximab se administro de forma bisemanal a 500 mg/m² durante la radioterapia la cuál se administro de forma diaria y consistió de dos fases de 45 gy/25 fx y de 25 gy/12.5 fx, evaluando en cada cita la tolerabilidad del tratamiento y al finalizar el tratamiento con estudios evaluar la respuesta global.

Resultados: Los 5 pacientes en estudio completaron el tratamiento planeado concomitante de cetuximab más radioterapia; con una media de número de dosis administradas de cetuximab de 5; sólo en un paciente se difirió una semana la dosis debido a toxicidad con mucositis grado 4 y dermatitis postradiación grado 2 (de acuerdo a los criterios del CTCAE v3.0 del NCI).

Con respecto a la radioterapia todos los pacientes completaron los 70 gy/ 35 fx divididos en 2 fases; la primera de 45 gy/25 fx sólo fue diferida en una paciente por 11 días en la fracción 18/25 programadas secundaria a toxicidad gastrointestinal por mucositis grado 4. La segunda fase de 25 gy/12.5 fx, fue suspendida por 5 días en un paciente secundaria a un proceso infeccioso agregado en la conjuntiva; el cual remitió con antibioticoterapia.

Tolerabilidad:

De acuerdo a los criterios de toxicidad del CTCAE v3.0 del NCI; las principales toxicidades presentes en los pacientes fueron a nivel gastrointestinal y dermatológico. Siendo la mucositis la más frecuente de ellas, presentandose en el 100% de la población; incluso dos pacientes con grados 3- 4; requiriendo suspensión del tratamiento de forma temporal.

Así como la dermatológica (dermatitis postradiación) la cual también se presentó en el 100% de los pacientes, predominando el grado 2.

Conclusiones:

- La tolerabilidad del uso concomitante de Quimioterapia de inducción seguida por consolidación de cetuximab más radioterapia; es aceptable, siendo las principales toxicidades mucositis, dermatitis postradiación y rash acneiforme.
- Ninguna de las toxicidades frecuentes, repercutió en el estado funcional ni fueron motivo de discontinuación del tratamiento; y fueron similares a las reportadas en los estudios publicados.

ABSTRACT

BACKGROUND

A phase 2 trial of the treatment of squamous-cell carcinoma of the head and neck. The primary end point was the safety of induction chemotherapy with docetaxel plus cisplatin and fluorouracil (TPF), followed by radiotherapy plus cetuximab; secondary end points were the response rate.

METHODS

Patients with stage II or IVB head and neck cancer, medical suitability for radiotherapy, a ECOG of the 0 or 2; and normal hematopoietic, hepatic, and renal function. Patients were ineligible if they had previously received radiotherapy or cetuximab. All the patients provided written informed consent.

RESULTS

Between November 2008 and July 2009 a total of 5 patients from the National Medical Center "20 DE NOVIEMBRE", the characteristics of the patients: median age 61 years, more than 80% of the patients were men, and the predominant primary site of disease was the oropharynx. All received of 100% of treatment, Only one patient was delayed in his treatment by at least seven days because of mucositis grade 4 and radiation dermatitis grade 2. The complete response rate was 100 percent. The principals adverse events were mucositis grades 3-4, radiation dermatitis and acneiforme rash in the 100 percent of patients. One death was thought to be directly related to cetuximab.

CONCLUSIONS

Patients with squamous- cell carcinoma of the head and neck who received induction chemotherapy with (TPF or PF) followed by radiotherapy plus cetuximab; improved the response rate with an acceptable toxicity profile.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es posible el uso de Cetuximab concomitante con Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción en pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Etapas Clínicas II - IV B.

ANTECEDENTES

Historicamente en el tratamiento de SCCHN ha sido la cirugía y radioterapia, sobre la dos últimas décadas, se ha visto un mayor desarrollo en los campos de la cirugía, radioterapia y quimioterapia.

En la radioterapia, la modulación de la intensidad y el desarrollo de varios esquemas fraccionados, permitiendo la mejoría en la liberación y tolerabilidad de la radiación; en la cirugía con avances en técnicas de cirugía conservadora, como es la hemilaringectomía, prótesis laríngea y cirugía laser que permite mejor la preservación de la función del órgano.

La quimioterapia por sí misma no es considerada como un tratamiento curativo; más sin embargo un componente clave en la enfermedad localmente avanzada. Cuando la quimioterapia es administrada con radioterapia, la dosis se disminuye y la radiosensibilización del tumor ocurre, resultando en incrementada muerte celular del tumor. La quimioterapia administrada a dosis totales, puede ser administrada a dosis totales con la radioterapia, para aumentar la radiosensibilización y propiedades citotóxicas sistémicas de la misma; pero a expensas de una gran toxicidad.

La quimioterapia puede ser administrada antes del tratamiento definitivo (inducción o neoadyuvancia), quimioterapia- radioterapia concomitante como tratamiento definitivo o adyuvante. 7, 10, 16

Además una de las más importantes ventajas del uso de la quimioterapia es el evitar cirugías que además de afectar la estética, generalmente no preservan la función del órgano y por tanto se ve afectada la calidad de vida del paciente; sobretodo sin afectar la sobrevida; como se observó en un estudio reportado en 1991 de el Grupo de los Veteranos en el cual se incluyeron 332 pac con cáncer de laringe avanzado resecable, sin tratamiento previo; los cuales fueron aleatorizados a QT de inducción a base de cisplatino más 5 FU versus cirugía y donde los pacientes sin datos de progresión recibían posteriormente radioterapia, en el análisis se obtuvo que la sobrevida global fue igual de 68% en ambos grupos a 2 años, con la gran diferencia que el grupo de quimioterapia el 64% preservó la laringe. 17

Posteriormente se han realizado diversos estudios valorando agregar taxanos al tratamiento estandar de cisplatino más 5 FU seguido de Radioterapia; como en el estudio del Grupo de estudio EORTC 24971/TAX 323, el cual se publicó en el 2007; donde se incluyeron 358 pacientes con cáncer irresecable, los cuales se aleatorizaron a los esquemas de docetaxel/ cisplatino/ 5FU (TPF) versus Cisplatino/ 5 FU (PF) seguidos de radioterapia; en el cual se observó a un seguimiento a 32.5 meses mejoría estadísticamente significativa en el brazo de TPF en cuanto a sobrevida libre de progresión media de 11 vs 8.2 meses; sobrevida global media de 18.8 vs 14.5 meses; respuesta a la quimioterapia de 68% vs 54%; respuesta al concluir la radioterapia de 72 % vs 59 %; y sólo con mejoría en la duración de la respuesta de 15.4 meses vs 11.6 meses sin significancia estadística y concluyendo que agregar taxanos a la quimioterapia reduce el riesgo de muerte en un 27%, con mejoría en la sobrevida global de 4.3 meses. 18

Y finalmente con el estudio del Grupo TAX 324, se concluye que el tratamiento estándar es con quimioterapia de inducción TPF seguido de QT-RT en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello

8

localmente avanzado; ya que ha sido el único estudio que ha tenido las más altas tasas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión sin incrementar la toxicidad; este estudio publicado en el

2007, en el cual se incluyeron 501 pacientes los cuales fueron aleatorizados a los esquemas de quimioterapia de inducción de TPF VS PF seguidos de QT-RT (la cual consistió de carboplatino a un AUC de 1.5 durante las 7 semanas de la radioterapia la cual se administró a 70 gys/ 35 fracciones (dosis estándar) y donde se obtuvo una sobrevida global media de 71 meses en el brazo de TPF vs 30 meses con PF y en sobrevida libre de progresión la media fue de 36 meses con TPF vs 13 meses con PF, ambas con significancia estadística; y concluyendo que el esquema TPF reduce el riesgo de muerte un 30% y la sobrevida global estimada a 3 años es de 62 % con TPF versus 48 % con PF. 19

Por otro lado; en base a los avances en biología molecular se ha visto que los tumores de Cabeza y Cuello así como otros tipos de tumores sólidos sobreexpresan el EGFR, lo cuál es una característica de pobre respuesta clínica. Y debido que el uso de la radioterapia incrementa la expresión del EGFR en las células tumorales y esto disminuye el efecto de la radiación. Se ha visto la utilidad del uso del Cetuximab el cuál es un anticuerpo monoclonal IgG1, el cuál va dirigido contra el ligando de unión del dominio del EGFR y se ha observado que tiene cerca de 10 veces más afinidad al EGFR que los ligandos habituales como son el EGF y TGF-alfa. Su mecanismo de acción preciso permanece desconocido, pero al unirse previene la homo y heterodimerización de el EGFR, conduciendo a la inhibición de la autofosforilación y bloqueo de la vía de señalización del EGFR, lo cuál detiene las señales antiapoptóticas involucradas en la proliferación, crecimiento, invasión/metástasis y angiogénesis.

Existen algunos mecanismos de resistencia como la mutación del EGFR , lo cuál provoca una disminuida unión de afinidad al Cetuximab; así como también una menor expresión del EGFR.

La distribución del medicamento no es bien conocida, tiene una vida media de 5 a 7 días. Y se encuentra aprobado por la FDA para Cáncer de Cabeza y Cuello locoregionalmente avanzado en combinación con Radioterapia.

La dosis aceptada es impregnación de 400 mg/m² con dosis de mantenimiento de 250 mg/m² semanal, en infusión de 60 minutos, y el medicamento no se diluye. Se premedica con dexametasona 8 mg IV y difenhidramina 50 mg IV o algún otro equivalente antagonista de los receptores H1. De los efectos adversos más importantes del medicamento son las reacciones durante la infusión que generalmente se llegan a presentar con la primera administración y que incluye fiebre, escalofrío, rubor, rash, broncoespasmo, disnea, angioedema e hipotensión; severas sólo se llegan a presentar en menos del 1 %. Rash acneiforme el cuál se presenta principalmente en cara y tronco superior y se resuelve al suspender el tratamiento. Enfermedad pulmonar intersticial y se manifiesta por tos, disnea y en rx de torax por infiltrados pulmonares y se presenta en menos del 1% de los pacientes. Astenia en un 50 % aproximadamente e hipomagnesia. 20

El valor del uso de la Quimio-Radioterapia concomitante como tratamiento definitivo versus sólo radioterapia; en los estudios se ha visto mejoría en cuanto control local, sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, pero a expensas de una mayor toxicidad, además de su restringido uso en pacientes con comorbilidades y un disminuido estado funcional; en base a esto se valoró el uso de Cetuximab más Radioterapia de forma concomitante en dónde se observa un gran beneficio en cuánto a sobrevida global con respecto a controles históricos de Quimio-Radioterapia, con la ventaja de mejor tolerancia 21; pero no se ha realizado ningún estudio comparando ambos esquemas.

En el estudio aleatorizado de Bonner del 2006; en el cuál se compara Radioterapia versus Cetuximab más radioterapia, se incluyeron 424 pacientes, con una media de seguimiento de 54 meses y los resultados fueron mejoría significativamente estadística en el brazo combinado en la media de control locoregional de 24.4 meses con cetuximab versus radioterapia 14.9 meses, en la media de sobrevida libre de progresión con 17.1 meses versus 12.4 meses con sólo radioterapia y lo más relevante el beneficio en la media de sobrevida global media de 49 meses versus 29.3 meses

9

en el brazo de sólo radioterapia; y con respecto a toxicidad en el brazo de Cetuximab la principal diferencia fue en cuánto a la dermatológica con rash aceniforme y prurito; además de reacciones a

la infusión, sin embargo no se reportaron muertes asociadas; y notablemente el cetuximab no exacerbó los efectos tóxicos comunes asociados a la radioterapia. 21 Y es en base en este estudio que se dio la aprobación por la FDA como una opción de tratamiento en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello localmente avanzado.

De acuerdo a estos resultados se propone un estudio con el fin de evaluar la tolerancia del uso concomitante de Cetuximab más Radioterapia, como tratamiento definitivo después de haber

recibido quimioterapia de inducción con cualquiera de los esquemas de inducción aprobados TPF o PF.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

- Evaluar la seguridad del uso concomitante de Cetuximab más Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción en Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Etapas Clínicas II a IVB.

Objetivos Secundarios:

- Determinar las respuestas objetivas en Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Localmente Avanzado.
- Conocer el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida global en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en tratamiento concomitante de Cetuximab más Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción.

HIPÓTESIS

El uso concomitante de Cetuximab más Radioterapia en forma secuencial posterior a Quimioterapia de Inducción en Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello Etapas Clínicas II a IV B, es seguro y factible.

JUSTIFICACIÓN

- Las dos alternativas de tratamiento más efectivas en la actualidad en pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello; son la quimioterapia secuencial con Quimioterapia más Radioterapia y por el otro lado Cetuximab más Radioterapia; sin embargo, no existen estudios que valoren la factibilidad y seguridad de combinar ambas modalidades terapéuticas.

10

- Al establecer la seguridad del uso de Cetuximab más Radioterapia posterior a Quimioterapia de Inducción; se podrá valorar su beneficio en sobrevida. Y esto en el futuro sirva como una base en la búsqueda de mejores opciones terapéuticas para estos pacientes.
- Encontrar una alternativa eficaz de tratamiento con aceptable tolerancia que mantenga la calidad de vida del paciente; que disminuya los tratamientos radicales como son las cirugías que tienen impacto en el paciente y su familia; la sociedad y en el País; en cuánto a los altos costos que generan las mismas por sus complicaciones y rehabilitación.

ALCANCE

- Al tener una adecuada tolerabilidad con el uso secuencial de los dos estudios que han ofrecido una mejor sobrevida global y sobrevida libre de progresión, con una mejor calidad de vida; ya que los pacientes preservan la funcionalidad del órgano; es factible valorar en un futuro como una posible opción terapéutica en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello.

- Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en un alto porcentaje se etapifican en etapas avanzadas; motivo por el cual tienen una alta tasa de recaída principalmente a nivel locoregional; requiriendo de cirugías de rescate; las cuales generalmente ocasionan pérdida de la funcionalidad, de la estética, todo ello repèrcutiendo en la calidad de vida del paciente; y al tener una adecuada tolerancia a este tratamiento secuencial; se podría valorar la utilidad en este grupo de pacientes; sobre todo al tener un mayor intervalo libre de recaída.

DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio observacional; transversal, descriptivo, aplicado y clínico.

Es un estudio Fase II en el cuál la población a analizar es del área de Oncología; con la finalidad de determinar la seguridad de un esquema concomitante.

Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello en Estadios Clínicos II hasta IV B.

Estudio Fase II de un solo brazo a evaluar toxicidad, no tiene grupo control.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con Cáncer Epidermoide de Cabeza y Cuello, candidatos a Radioterapia.
 - Con etapas clínicas II a IV B.
 - Con un estado funcional (ECOG de 0 a 2)
 - Uso de Quimioterapia de Inducción previa con los esquemas TPF ó PF por 3 ciclos ó sólo 2 ciclos en los casos que se haya suspendido la misma por toxicidad.
 - Con una intensidad de dosis igual o mayor a 70 % de los esquemas TPF (docetaxel 75 mg/m² día 1, cisplatino 100mg /m² día 1 y 5-fluorouracilo 1000mg/m² días 1-4; o PF (cisplatino 100mg/m² día 1 y 5-fluorouracilo 1000 mg/m² días 1-5); ambos cada 3 semanas por 3 ciclos.
 - Con una expectativa de vida de al menos 4 meses.
 - Pacientes con una edad mínima de 18 años.
 - Aceptar ingresar al estudio mediante la Firma del consentimiento informado.
 - Contar con examen de laboratorio no mayor a 7 días previos al ingreso al protocolo: Biometría Hemática con los siguientes valores Hemoglobina igual o mayor a 10 g/dl, cuenta total de neutrófilos igual a mayor a 1500, y número de plaquetas igual o mayor a 150,000.
- 11
- Contar con los siguientes exámenes de laboratorio no mayor a 3 semanas previas al ingreso a protocolo: Química sanguínea, Electrolitos séricos y Pruebas de Funcionamiento Hepático dentro de límites normales de acuerdo a los parámetros establecidos por el laboratorio de referencia.
 - Contar con Electrocardiograma previo al ingreso al protocolo; el cual no presente datos de cardiopatía isquémica o arritmias que ameriten tratamiento farmacológico.
 - Inicio de tratamiento de 3 a 6 semanas (días 22 a 44) después del inicio del tercer ciclo de quimioterapia.
 -

Criterios de exclusión:

- Paciente con Radioterapia previa en Cabeza y Cuello.
- Antecedente de segundos primarios.
- El uso de tratamiento previo con Cetuximab.
- Portador de Diabetes mellitus, Hipertensión Arterial Sistémica o Cardiopatía descontroladas.
- Paciente con incapacidad para entender y realizar ordenes médicas.
- Con cifra de albúmina menor o igual a 2 g/dl.
- Intolerancia a la vía oral (a excepción de contar con sonda de alimentación).
- Paciente con infiltración neoplásica hacia el tejido óseo.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que presenten progresión de la enfermedad.

- Deseo de abandonar el estudio por parte del paciente.
- La presencia de dos eventos de toxicidad grados ≥ 3 .
- Presentar un evento adverso serio de acuerdo a los criterios del National Cancer Institute de los Estados Unidos de América.
- Suspender el tratamiento de Radioterapia o Cetuximab por máximo de 2 semanas por cualquier causa.

Definición de variables y unidades de medida:

- Edad: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición en años, la cual es definida como número de años cumplidos.
- Número de paciente: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medición de números enteros a partir del 1; el cual se asignará de acuerdo al orden en el momento de registro de ingreso al estudio.
- Peso: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en Kilogramos, y al cual corresponderá al paciente al momento del ingreso al estudio.
- Talla: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros y hasta 2 decimales; la cual corresponderá a la estatura del paciente al ingreso al protocolo.
- Superficie Corporal: Variable cuantitativa, continua, con unidad de medición en metros cuadrados y hasta 2 decimales; correspondiendo a la superficie corporal del paciente; siendo calculada de acuerdo a la fórmula de Dubois: Superficie corporal = $(0.007184 * \text{talla})^2 * 725$ (peso).
- Fecha de ingreso al proyecto: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año.
- Fecha de diagnóstico: Variable cualitativa, nominal, su escala será determinada en día/mes/año.

12

- Estadificación clínica: Variable cualitativa, ordinal. El sistema de Estadificación es de acuerdo a Tumor-Ganglio-Metástasis del American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2002; el cual divide los tumores de Cabeza y Cuello dentro de diversas regiones específicas llamadas cavidad oral-labio; faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe, cavidad nasal – senos paranasales.
- Las definiciones para involucro de ganglios linfáticos regional (N) y metástasis a distancia (M) son uniformes para todas las regiones. La definición de N esta basada en el tamaño y lateralidad de los ganglios involucrados, excepto en carcinoma nasofaríngeo.
- La estadificación para el tumor primario (T) difiere de los sitios del tumor; para tumores en la cavidad oral-labio y orofaringe, la definición de T esta basada en el involucro del subsitio y es específico a cada subsitio para la laringe glótica, laringe supraglótica, hipofaringe y nasofaringe.
- En general, estadios I ó II de la enfermedad, define un relativamente pequeño tumor primario, sin involucro ganglionar. Estadios III y IV son grandes tumores primarios, los cuales pueden invadir estructuras adyacentes y/o diseminación a ganglios linfáticos. Las metástasis a distancia son poco común a la presentación.
- Quedando agrupados por estadios:
 - Estadio 0: Tis, NO, MO
 - Estadio I: T1, NO, MO
 - Estadio II: T2, NO, MO
 - Estadio III: T3, NO, MO ó T1-T3, N1, MO
 - Estadio IVA: T4a, NO- N2, MO ó T1 T3, NO, MO
 - Estadio IVB: T4b, Cualq N, MO, ó Cualq T, N3, MO
 - Estadio IVC: Cualq T, Cualq N, M1
- Antecedentes de importancia: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición, que consiste en incorporar aquellos antecedentes personales no patológicos y personales patológicos que se consideren de importancia para su padecimiento neoplásico en estudio o del tratamiento a recibir.

- Fecha de laboratorios: Variable cualitativa, nominal, su escala será registrada de acuerdo a día/mes/año
- Hemoglobina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro.
- Neutrófilos: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro.
- Plaquetas: Variable cuantitativa, continua, definida en número de células por microlitro.
- Calcio: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro.
- Magnesio: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro.
- Albúmina: Variable cuantitativa, continua, definida en gramos por decilitro.
- ALT Y AST: Variables cuantitativas, continuas, definidas en unidades internacionales por litro.
- BILIRRUBINAS: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro.
- Creatinina sérica: Variable cuantitativa, continua, definida en miligramos por decilitro.
- Glucosa. Variable cuantitativa, continua, defininida en miligramos por decilitro.
- Otros laboratorios: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de los pacientes.

13

- Estudios de Gabinete: Entre los que se incluirá la Tomografía Axial Computarizada. Se registrarán como una variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de gabinete que sean considerados necesarios para la evolución, tratamiento y seguimiento de los pacientes.
- ECOG: Variable cuantitativa, discreta, definida en estadios del 0-4 de acuerdo a la clasificación del ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), se establecerá de acuerdo a la clasificación correspondiente al momento de la recolección de datos:
 - 0- Vida normal sin limitaciones de ningún tipo.
 - 1- Limitación para actividades que requieren de grandes esfuerzos físicos.
 - 2- Se vale por sí mismo, puede estar fuera de cama o en reposo menos del 50% del día.
 - 3- No se vale por sí mismo, se encuentra encamado o en reposo más del 50% del día.
 - 4- Inválido, dependiente y encamado al 100% .
- Exploración Física: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición preestablecida, en los que se registrarán los datos clínicos iniciales de importancia para el estudio, así como nuevos datos encontrados durante todo el seguimiento del estudio.
- Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se registrarán aquellas manifestaciones clínicas secundarias a toxicidad por el tratamiento en estudio.

- Grado de toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de severidad de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0) del NCI (National Cancer Institute) de los Estados Unidos (Anexo 4), se registrarán en cada visita mediante interrogatorio directo y exámen físico, según se trate de signos o síntomas, respectivamente.

- Valoración de la Respuesta: Variable cualitativa, nominal con escala de medición basada en los criterios de RECIST, la respuesta del tumor será medida por evaluación clínica y estudios de imagen, la cuál será evaluada durante las visitas y al final del tratamiento, así como de 8 a 12 semanas posterior al término.
- Definición de respuesta:
 - Respuesta objetiva: Lesiones blanco, es el cambio en la suma de los diámetros mayores, máximo 5 por órgano o más de 10 total (más de un órgano).
 - Respuesta Completa: Desaparición de toda lesión blanco, confirmada mayor o igual a 4 semanas.
 - Respuesta Parcial: Mayor o igual del 30% de disminución de la línea basal, confirmada por más de 4 semanas.
 - Progresión de la Enfermedad: Incremento de más o igual al 20% en una o más lesiones o aparición de nuevas lesiones.
 - Enfermedad Estable: Ningún criterio de respuesta parcial o progresión (sin cambios).
 -
 - No evaluable: Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de lesiones en hueso, leptomeninges.
 -
 - Sobrevida libre de progresión: Desde el registro en el protocolo hasta la progresión, recaída o muerte de cualquier causa, lo que ocurra primero.
 - Sobrevida Global: Es definida desde el registro en el estudio hasta su muerte.
 - Número de ciclos aplicados: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros, se registrarán los ciclos aplicados, iniciando con un primer ciclo de un intervalo de una semana, entre el primero y el segundo y posteriormente cada 2 semanas.

14

- Número de fracciones de radioterapia aplicadas: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros; la cuál se aplicará de lunes a viernes, contando una fracción por día; iniciando con 25 fracciones durante un período de 5 semanas y posteriormente 12.5 fracciones completando un período de 7 semanas y media.
- Motivo de suspensión: Variable cualitativa, nominal, con escala de medición que comprenderá las siguientes opciones: toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad o suspensión del tratamiento por el paciente, la cuál se registrará en el momento del evento.

Análisis de datos:

Se realizó análisis estadístico básico de las variables; mediante la determinación de las medidas de tendencia central, dispersión y porcentajes.

Para determinar el grado de asociación entre las variables; de acuerdo a las toxicidades y el grado de severidad presentadas durante el tratamiento.

Recursos y Financiamiento:

Recursos Humanos:

1. Personal del Servicio de Oncología Médica (Residentes, Médicos Adscritos, Enfermería), que se encuentren en turno.
2. Personal del Servicio de Oncología Quirúrgica de la Sección de Tumores de Cabeza y Cuello (Residentes y Médicos Adscritos en turno).
3. Personal del Servicio de Radioterapia (Médicos Adscritos, Enfermería y Técnicos), en turno.

4. Personal de Laboratorio, para la toma de muestras y procesamiento de las mismas, en turno.

Personal del Servicio de Radiología e Imagen (Médicos Adscritos, Residentes, Enfermería y Técnicos en turno), para la realización, procesamiento e interpretación de los estudios de gabinete.

Recursos materiales:

1. El espacio del Consultorio Médico del Servicio de Oncología Médica para la Consulta del Paciente.
2. El area de aplicación de tratamientos del Servicio de Oncología Médica en el primer piso de la Torre de Consulta.
3. El uso del equipo para la aplicación de la radioterapia, un acelerador lineal marca Elekta, modelo Sinergy; de energía de fotones 4,6, 10 MwB y electrones 4,6,10,12,15 MeV; multihojas.

Recursos financieros:

- Estudio no comercial; se utilizarán medicamentos, equipo y laboratorios de uso rutinario en el tratamiento de pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello, tales como el Cetuximab y Radioterapia. No se requiere de financiamiento debido a que todo el material está incluido en los recursos habituales del Servicio de Oncología Médica y Radioterapia.

Aspectos éticos:

- Todo paciente ingresado al estudio Firmará una Carta de Consentimiento Informado, en donde en forma escrita y en lenguaje no médico se le explicará sobre los objetivos del estudio, el plan de tratamiento y los posibles efectos adversos del mismo.
- El estudio se realizará de acuerdo a los Criterios de la Convención de Helsinki.
- Estudio aprobado por el Comité de Etica e Investigación.

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Entre noviembre del 2008 a julio del 2009, se ingresaron 5 pacientes al estudio; todos con estirpe epidermoide de Cabeza y cuello, de reciente diagnóstico o recaída, pero sin tratamiento previo con radioterapia o cetuximab.

La media de edad de los pacientes fue de 61.2 años, con un rango de 55 a 69 años; predominando el género masculino en el 80 % de la población estudiada, con un adecuado estado funcional de acuerdo a la clasificación del ECOG, siendo esta de 0-1 en el 100 % de los pacientes.

El sitio primario fue de orofaringe (principalmente de lengua) en el 60%; y con respecto a la etapa clínica de acuerdo a la clasificación de la AJCC del 2002, fue mayor en etapas avanzadas.

El 100% de la población recibió esquema de quimioterapia de inducción con TPF (Docetaxel, cisplatino y 5 fluorouracilo a las dosis estandar); y la respuesta objetiva que se obtuvo fue del 100% con un 80% de respuestas completas.

Características de los pacientes n=5.

PARAMETROS	No. PACIENTES	MEDIA	RANGO	%
EDAD (años)		61	55 - 69	100
GENERO (M/F)	4/1			80/20
ECOG				
0	1			20
1	4			80
SITIO PRIMARIO				
OROFARINGE	3			60
LARINGE	2			40
EC (AJCC)				
II	1			20
III	2			40
IVA/B	2			40
QT INDUCCION				
PF				
TPF	5			100%
RESPUESTA A QT				
INDUCCION (RECIST)				
RP	2			40
RC	3			60

Tratamiento:

Los 5 pacientes en estudio completaron el tratamiento planeado concomitante de cetuximab más radioterapia, con una media de número de dosis administradas de cetuximab de 5 (para un máximo de 6); sólo en un paciente se difirió una semana la dosis de cetuximab debido a toxicidad mucositis grado 4 y dermatitis postradiación grado 2 (de acuerdo a los criterios del CTCAE v.3.0 del NCI).

Con respecto a la radioterapia todos los pacientes completaron los 70 gy/ 35 fx divididos en 2 fases; la primera de 45 gy/25 fx sólo fue diferida en una paciente por 11 días en la fracción 18/25 programadas secundaria a toxicidad gastrointestinal por mucositis grado 4. La segunda fase de 25 gy/12.5 fx, fue suspendida por 5 días en un paciente secundaria a un proceso infeccioso agregado en la conjuntiva; el cual remitió con antibioticoterapia.

La media de tiempo en la cual fue administrada la radioterapia para alcanzar la dosis estandar en pacientes de cabeza y cuello fue de 8.2 semanas; ya que en algunos pacientes entre la primera y segunda fase se dejó descansar una semana, a criterio del radiooncologo.

Tolerabilidad:

De acuerdo a los criterios de toxicidad del CTCAE v3.0 del NCI; las principales toxicidades presentes en los pacientes fueron a nivel gastrointestinal y dermatológico. Siendo la mucositis la más frecuente de ellas, presentandose en el 100% de la población; incluso dos pacientes con grados 3- 4; requiriendo suspensión del tratamiento de forma temporal.

Así como la dermatológica (dermatitis postradiación) la cual también se presentó en el 100% de los pacientes, predominando el grado 2.

Con respecto al rash acneiforme característico a cetuximab, este se presentó en toda la población pero principalmente grado 1; y en un 40% acompañado de prurito; la disfagia secundaria a la radioterapia fue en un grado 2 en 2 pacientes, esto debido al sitio del primario de orofaringe; repercutiendo en los síntomas constitucionales como son pérdida de peso en el 5-10% de su peso habitual en 3 pacientes y astenia grado 1 en el 80% de los pacientes.

TABLA DE TOXICIDAD DE ACUERDO AL GRADO DE SEVERIDAD

TOXICIDAD	GRADO 1 (%)	GRADO 2 (%)	GRADO 3 (%)	GRADO 4 (%)	GRADO 5 (%)
MUCOSITIS	3 PAC (60%)	5 PAC (100%)	1 PAC (20%)	1 PAC (20%)	
DERMATITIS POSTRADIACION	3 PAC (60 %)	5 PAC (100 %)			
DIARREA	1 pac (20%)	1 pac (20%)			
RASH ACNEIFORME	4 pac (80%)	2 pac (40%)			
PRURITO	2 PAC (40%)				
ASTENIA	4 pac (80%)				
DISFAGIA	1 pac (20%)	2 pac (40%)			
PERDIDA DE PESO	2 pac (40%)	1 pac (20%)			
HIPOMAGNESEMIA	1 pac (20%)	1 pac (20%)			
FIBROSIS PULMONAR					1 pac (20%)

La toxicidad de acuerdo al número de dosis de cetuximab, continua predominando y persistiendo la gastrointestinal y dermatológica; las cuales están presentes entre las dosis 3-5 de cetuximab y coincidiendo con las últimas fracciones de radioterapia de la primera fase e inicios de la segunda.

Otra toxicidad frecuente asociada a la radioterapia principalmente es la dermatitis postradiación, la cual sólo fue grados 1-2; y se empezó a presentar en la 3era dosis de cetuximab y finales de la primera fase de radioterapia.

Sólo un paciente presentó reacción durante la infusión manifestada por rash y prurito grado 1; sin compromiso hemodinámico; procediéndose a suspensión de infusión, premedicación nuevamente

con antihistaminicos y esteroide, reiniciándose la infusión a la remisión de la sintomatología; sin mayores contratiempos.

Con respecto al rash acneiforme este se presentó con la primera dosis de cetuximab en un paciente, pero solo grados 1-2 en toda la población estudiada, acompañándose en un bajo porcentaje de prurito.

La pérdida de peso en grados 1-2, estuvo asociada con la mucositis y la disfagia; las cuales se presentaron predominantemente con la 3era de dosis de cetuximab y finales de la primera fase de radioterapia; tendiendo los pacientes que modificar su dieta, pero con adecuada tolerancia a los líquidos; sin riesgo de deshidratación. La hipomagnesemia se presentó a partir de la segunda dosis de cetuximab y persistió en un 20% de la pacientes hasta finalizado el tratamiento. La astenia se acentuó en la segunda fase de radioterapia y 4 dosis de cetuximab, pero grados 1-2; conservando un adecuado estado funcional.

Un paciente presentó un evento de toxicidad tardía; en vigilancia a los 60 días de haber concluido el tratamiento; sin toxicidad cardiopulmonar durante el mismo; presenta datos de neumonitis súbita, con RX de tórax evidenciando datos de fibrosis pulmonar grado 4, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio e ingreso a la UTI; falleciendo por choque séptico secundario a una neumonía nosocomial.

TABLA DE TOXICIDAD DE ACUERDO AL NUMERO DE DOSIS DE CETUXIMAB

TOXICIDAD (gdos)	1ª DOSIS	2ª DOSIS	3era DOSIS	4ª DOSIS	5ª DOSIS	6ª DOSIS
MUCOSITIS 1 - 2 3 - 4			3 pac (60%)	2 pac (20%) 1 pac (20%)	5 pac (100%)	
DERMATITIS POSTRADIACION 1 - 2 3 - 4			1 pac (20%)	4 pac (80%)	5 pac (100%)	1 pac (20%)
DIARREA 1 - 2 3 - 4			1 pac (20%)		1 pac (20%)	
RASH ACNEIFORME 1-2 3- 4	1 pac (20%)	1 pac (20%)	3 pac (60%)	4 pac (80%)	2 pac (40%)	1 pac (20%)
PRURITO 1 - 2 3 - 4		1 pac (20%)	1 pac (20%)	1 pac (20%)		
REACC. INFUSION 1 - 2 3 - 4	1 pac (20%)					
ASTENIA 1 - 2 3 - 4	1 pac (20%)	1 pac (20 %)	1 pac (20%)	3 pac (60%)	2 pac (40%)	
DISFAGIA 1 - 2 3 - 4			2 pac (40%)	2 pac (40%)	1 pac (20%)	
PERDIDA DE PESO 1 - 2 3 - 4			1 pac (20%)	1 pac (20%)	2 pac (40%)	
HIPOMAGNESEMIA 1 - 2 3 - 4		1 pac (20%)	1 pac (20%)	1 pac (20%)	1 pac (20%)	

Eficacia:

De los 5 pacientes incluidos en el estudio; 3 (60%) de ellos presentaban respuesta completa a la quimioterapia de inducción de acuerdo a los criterios de RECIST y sólo 2 pac (40%) respuesta parcial.

A una media de seguimiento de 4.5 meses, el 100% de los pacientes presentaban una respuesta completa; y ningún tratamiento se suspendió por datos de progresión. Incluso en dos pacientes con recaída a tratamiento previo de cirugía y quimioterapia; ninguno de ellos ha presentado progresión.

ANALISIS Y DISCUSIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es la octava causa de muerte a nivel mundial. Esta incidencia varía extensamente entre diferentes regiones. 1,2 En Norteamérica y la Unión Europea; el cáncer de Cabeza y Cuello cuenta por 3 a 4% de todos los diagnósticos de cáncer. 3,4 Contrario en el Sudeste Asiático y África, cuenta por aproximadamente el 8 a 10% de todos los cánceres. 2 Mientras que en México de acuerdo al Registro Histopatológico del 2003, la incidencia es de 4.41% y por sexos la distribución predominante es en el masculino de 4.56%; siendo el principal el de laringe con 2.12%.⁶

El género masculino predomina con aproximadamente dos tercios de la población; y la edad al diagnóstico es después de los 60 años. 1,4. También en este estudio se puede observar que la población más afectada es el sexo masculino con un 80% y con una edad media de 61 años; y predominando las etapas localmente avanzadas, donde el tratamiento principal es a base de quimioterapia y radioterapia.

Y con un 60% de la población bajo estudio con respuestas completas al esquema de inducción del TPF, siendo mayores en esta pequeña población de pacientes; convirtiendo este esquema en tratamiento estandar de acuerdo al estudio del Grupo TAX324; siendo el único estudio que ha tenido las más altas tasas de sobrevida global y sobrevida libre de progresión sin incrementar la toxicidad; este estudio publicado en el 2007; el cuál incluyo 501 pacientes los cuales fueron aleatorizados a los esquemas de inducción de TPF vs PF seguidos de QT-RT (la cual consistió en carboplatino a un AUC de 1.5 durante las 7 semanas de radioterapia, la cuál se administro a 70 gy/35 fracciones (dosis estándar) y donde se obtuvo una RG a quimioterapia de inducción con TPF del 72% de las cuáles el 17% fueron respuestas completas; y significancia estadística en cuanto a sobrevida global media de 71 meses para el brazo de TPF vs 30 meses para el de PF y en sobrevida libre de progresión la media fue de 36 meses con TPF vs 13 meses con PF; concluyendo que el esquema de TPF reduce el riesgo de muerte un 30%.¹⁹

Por otro lado; en base a los avances en biología molecular se ha visto que los tumores de Cabeza y Cuello, así como otros tipos de tumores sólidos sobreexpresan el EGFR, lo cuál es una característica de pobre respuesta clínica. Y debido a que el uso de la radioterapia incrementa la expresión del EGFR en las células tumorales y esto disminuye el efecto de la radiación. Se ha visto la utilidad del uso de cetuximab el cuál es un anticuerpo monoclonal IgG1, el cuál va dirigido contra el ligando de unión del dominio EGFR; conduciendo a la inhibición de la autofosforilación y bloqueo de la vía de señalización del EGFR; lo cuál detiene las señales antiapoptóticas involucradas en la proliferación, crecimiento, invasión/metástasis y angiogénesis.

Lo cuál llevo en el 2006 al Dr. Bonner a realizar un estudio aleatorizado a comparar sólo radioterapia versus cetuximab más radioterapia concomitante, en el cuál se incluyeron 424 pacientes y a una media de seguimiento de 54 meses; se observó una mejoría con significancia estadística en cuanto a respuestas globales de 74 vs 64%, media de control locoregional de 24.4

meses vs 14.9 meses, supervivencia libre de progresión media de 17.1 meses versus 12.4 meses y supervivencia global de 49 vs 29.3 meses. Y con respecto a la toxicidad se observó en este estudio que los pacientes que discontinuaron el tratamiento fueron 4 pacientes por reacciones de hipersensibilidad y 8 pacientes por rash acneiforme grado 3; además hubo retraso en el tratamiento en el 14% de la población por mínimo 4 días por rash secundario a cetuximab. Se comenta que el cetuximab no exacerbó los efectos tóxicos comunes de la radioterapia, incluyendo mucositis, xerostomía, disfagia, dolor, pérdida de peso y deterioro del estado funcional. Y 20% de cada grupo presentaron efectos tóxicos tardíos secundarios a la radioterapia; 12 pacientes en el grupo de radioterapia y 11 del grupo de la terapia combinada murieron dentro de 60 días después de la última dosis de radioterapia o cetuximab. Pero ninguna de las muertes se relacionó con el uso de cetuximab. 21.

En nuestra pequeña población de pacientes se observa que el 100% de la población presentó mucositis grados 2, aunque dos pacientes presentaron grados 3-4, motivo de suspensión temporal del tratamiento; lo cual al analizar el comparativo de toxicidad con el estudio de Bonner también se observa el 93% de la población presentó mucositis de todos los grados, incluso hasta el 56% presentó toxicidad grados 3-5. 21.

Con respecto a otra de las toxicidades más frecuentes en nuestro estudio que fue la dermatitis postradiación, la cual se presentó en el 100% de la población, pero solo hasta grado 2. En el estudio de Bonner se observa que también un 86% la presentó, siendo esta sólo grados 3-5 en el 23%. 21

Una de las toxicidades más frecuentes asociadas a cetuximab es la presencia de rash acneiforme el cual se presentó al igual que en el estudio de Bonner por arriba del 80%; no siendo mayor a grado 3, mientras que en el estudio del 2006, se reporta un 17% de toxicidad grados 3-5; que incluso en 8 pacientes fue motivo de discontinuación del tratamiento. 21

Sólo un paciente presentó una reacción durante la infusión la cual fue grado 1; pero en el estudio de Bonner se comenta que en 4 pacientes fue necesario la discontinuación del mismo. 21.

En nuestro estudio se reportó disfagia en el 60% de la población, la cual fue grado 2, con modificación en la dieta; lo cual repercutió en la pérdida de peso del 60% de los pacientes, solo siendo grado 2 en un paciente. La astenia se presentó desde el primer ciclo, siendo persistente hasta finalizado el tratamiento, pero solo grados 1-2. En el estudio de Bonner se observa que la disfagia se presenta igualmente en un 65%; pero sólo grados 3-5 en el 26%, con pérdida de peso en más del 80% de los pacientes y solo siendo grados 3-5 en un 10%. Y con respecto a la astenia fue menor en este estudio siendo en el 56%. 21.

En nuestro estudio se observó que la mayoría de los pacientes que presentaron mayor mucositis y disfagia, esta fue secundaria al sitio del primario, siendo más severa en los de orofaringe; pero no hubo repercusión en el estado funcional de los pacientes; con mejoría de la misma sólo con la suspensión del tratamiento de forma temporal; además de que esta se presentó principalmente en las últimas fracciones de la primera fase de radioterapia o a inicios de la segunda fase.

Se presentó una muerte relacionada a tratamiento, la cual fue una toxicidad tardía, ya que se presentó a los 60 días de haber finalizado el tratamiento; y fue por una neumonitis, por estudio de imagen con fibrosis pulmonar grado 4, lo cual se complicó con una neumonía nosocomial. Y en la bibliografía se comenta toxicidad de enfermedad intersticial pulmonar secundaria a cetuximab en menos del 1%.

En un metaanálisis del 2009; se valora un incremento de las toxicidades dermatológicas grados 3-4 con el uso de radioterapia más inhibidores del EGFR vs sólo radioterapia; en el cual se analizaron 24 estudios fase 2-3; los cuales incluyeron a 933 pacientes, los inhibidores de EGFR analizados fueron cetuximab en 16 estudios, erlotinib en 6 y panitumumab en 1 estudio. Los resultados fueron que al hacer el comparativo de radioterapia versus esquema combinado en este último se incrementó la dermatitis postradiación con HR= 2.38, P>.001, rash HR=3.01, P>.001 y la mucositis HR=1.76, P <.001. Pero al valorar cada inhibidor se observó que cetuximab tiene una menor incidencia de dermatitis postradiación con una incidencia del 18% versus panitumumab con 75 y

erlotinib con 56%, y también con respecto al rash siendo con cetuximab un 6% de incidencia y con erlotinib un 28%; pero siendo mayor la incidencia de mucositis con cetuximab de un 86%, versus panitumumab un 75% y erlonitib un 6%. Concluyendo que los inhibidores de EGFR más radioterapia incrementan el riesgo de toxicidades dermatológicas de grados 3-4. 22.

CONCLUSIONES

- El cáncer de cabeza y cuello de estirpe epidermoide es el más frecuente en más del 90%, teniendo una incidencia en México del 4.41% y una mortalidad del 2.1%.
- La mayoría de ellos se presentan en etapas localmente avanzadas III – IVB hasta en el 60-80%; teniendo como modalidades de tratamiento principalmente quimioterapia, radioterapia y terapias blanco.
- Son dos los estudios que mayor beneficio en sobrevida global y sobrevida libre de progresión han ofrecido uno de ellos es el TAX 324 y el estudio de Bonner de Cetuximab más radioterapia.
- La tolerabilidad del uso concomitante de Quimioterapia de inducción seguida por consolidación de cetuximab más radioterapia; es aceptable, siendo las principales toxicidades mucositis, dermatitis postradiación y rash acneiforme.
- Ninguna de las toxicidades frecuentes, repercutió en el estado funcional ni fueron motivo de discontinuación del tratamiento; y fueron similares a las reportadas en los estudios publicados.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

SIGLAS Y ABREVIATURAS

- SCCHNCarcinoma epidermoide de cabeza y cuello
- EGFR Receptor del factor de crecimiento epidérmico
- QTQuimioterapia
- RTRadioterapia
- TPFDocetaxel/ Cisplatino/ 5 Fluorouracilo
- PF Cisplatino / 5 Fluorouracilo
- Gy Greys
- FxFracciones
- vsversus
- AUC Area bajo la curva
- T, N, M Tumor, Ganglio, Metástasis
- mg/dlmiligramos por decilitro
- ECOG Clasificación estado funcional
(Eastern Cooperative Oncology Group)
- CTCAE v 3.0 del NCI Common Terminology Criteria for AdverseEvents versión 3
del Instituto Nacional de Cáncer de E.U.A.

BIBLIOGRAFIA

1. Shibuya k; Mathers CD, et, al. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site:II. Results for the global burden of disease 2000. BMC Cancer 2002;2:37.
2. Kamangar f; Dores GM; et.al. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: Refining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the World. J Clin Oncol 2006; 24:2137 – 2150.
3. Fearly J; Autier P; et.al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol 2007; 18:581 – 592.
4. Jemal A; Siegel R; et. al. Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 2007; 57:43 – 66.
5. Edwards BK; Brown ML; et.al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment . J Natl Cancer Inst 2005; 97:1407 – 1427.
6. Registro Histopatológico 2003.
7. Choong N; Everett V. Expanding Role of the Medical Oncologist in the Management of Head and Neck Cancer. CA Cancer J Clin 2008; 58:32 – 53.
8. Blot WJ; McLaughlin JK; et.al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Res 1988; 48:3282.
9. Erkal HS; Mendenhall WM; et.al. Synchronous and metachronous squamous cell carcinomas of the head and neck mucosal sites. J Clin Oncol 2001; 19:1358.
10. Chang A; Ganz P; et.al. Oncology an Evidence – Based Approach 2006. Edit. Springer. Chapter 36.
11. Grandis JR; Melhem MF; et.al. Levels of TGF- alpha and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. J Natl Cancer Inst 1998; 90:824-832.
12. Grandis JR; Melhem MF; et.al. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor- alpha and epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck . Cancer 1996; 78:1284- 1292.
13. Ang KK; Berkey BA; et-al. Impact of epidermal growth factor receptor expression on survival and pattern of relapse in patients with advanced head and neck carcinoma. Cancer Res 2002; 62:7350 - 7356.
14. Barrandon Y; Green H; et.al. Cell migration is Essential for sustained growth of keratinocyte colonies: the roles of transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor. Cell 1987; 50:1131- 1137.
15. Chen P; Xie H; et.al. Epidermal growth factor receptor-mediated cell motility: phospholipase C activity is required, but mitogen-activated protein kinase activity is not sufficient for induced cell movement. J Cell Biol 1994; 127: 847-857.
16. DeVita V; Lawrence T; et.al. Cancer Principles & Practice of Oncology. 2008. 8 Edition. Chapter 36.
17. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991; 324:1685-1690.
18. Vermorken J; Remenar E; et.al. Cisplatin, Fluorouracil and Docetaxel in Unresectable Head and Neck Cancer. EORTC 24971 / TAX 323 Study Group. N Engl J Med 2007; 357: 1695 – 704.
19. Posner M; Herchock D; et. al. Cisplatin and Fluorouracil alone or with Docetaxel in Head and Neck Cancer. TAX 324 Study Group. N Engl J Med 2007; 357: 1705-15.
20. Chu E; DeVita V. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2007. Jones and Bartlett Publishers.
21. Bonner J; Harari P; et.al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med 2006; 354:567-78.
22. Tejwani. A; et.al. Increased Risk of High_Grade Dermatologic Toxicities with radiation plus epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. Cancer; 2009;1286_99.