



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**TOLERANCIA AL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y QUIMIORADIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMORES DE CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA CON HISTOLOGÍA EPIDERMOIDE EXCLUYENDO GLÁNDULA SALIVAL , NASOFARINGE, SENOS PARANASALES, ANTRO MAXILAR DE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DEL 2014.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DR ALEJANDRO MARTÍNEZ RUEDA**

**DR. MIGUEL ANGEL ALVAREZ AVITIA**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DRA NORA SOBREVILLA MORENO**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**CIUDAD DE MÉXICO A 10 DE AGOSTO DEL 2016**





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.

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

**TOLERANCIA AL TRATAMIENTO SECUENCIAL CON QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN Y QUIMIORADIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMORES DE CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA CON HISTOLOGÍA EPIDERMOIDE EXCLUYENDO GLÁNDULA SALIVAL , NASOFARINGE, SENOS PARANASALES, ANTRO MAXILAR DE ENERO DEL 2010 A DICIEMBRE DEL 2014.**

---

**Dr. Miguel Ángel Álvarez Avitia**

**Director de Tesis**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra Nora Sobrevilla Moreno**

**Asesor Metodológico**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**

**Subdirectora de Educación Médica**

**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dr. Alejandro Martínez Rueda**

**Médico Residente de Tercer Grado Cirugía Oncológica**

**Autor**

**Instituto Nacional de Cancerología**

## Índice:

1.- Introducción	4
2.- Marco Teórico	5
3.1 Formulación del problema	14
3.2 Planteamiento del Problema	15
3.3 Objetivos	15
3.3.1 Objetivo General	15
3.3.2 Objetivos específicos	16
3.4 Justificación	16
3.5 Limitaciones	17
4. Hipótesis	17
5. Variables	17
5.1 Definición y categorización de variables	18
6.- Metodología	20
6.1 Diseño de Investigación	20
6.2.1 Población y muestra	20
6.2.2 Criterios de inclusión	20
6.2.3 Criterios de exclusión	21
6.2.3 Definición del tratamiento	21
6.3 Recolección de datos	22
7.- Análisis de datos	22
8.-Resultados	22
9.-Discusión	34
10.-Conclusiones	36
11. Aspectos administrativos	37
12.- Cronograma de Actividades	37
13.- Bibliografía	38

## **1.- Introducción:**

El cáncer epidermoide de cabeza y cuello presenta un alto índice de recurrencias a pesar de los esfuerzos y resultados del tratamiento con quimiorradioterapia concomitante. El cuadro clínico insidioso y confundido con otras patologías comunes retardan el diagnóstico temprano, favoreciendo que la mayoría de los pacientes se presenten en fases más avanzadas de la enfermedad. Se han asociado factores de riesgo en común al estilo de vida entre ellos el tabaquismo, alcoholismo, la asociación de ambos, cambios en la inmunología local, alteraciones del p-53 y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), principalmente los subtipos 16-18. Aunque es una neoplasia relativamente rara, representa un problema clínico importante debido a la complejidad del tratamiento por los factores que influyen en la decisión final de acuerdo a las características del tumor, probabilidad de resecabilidad, características del paciente, así como de la respuesta o tolerancia al tratamiento al combinar quimioterapia con radioterapia o continuar con cirugía de salvamento según sea el caso a considerar, actualmente se encuentra aún en discusión el papel de la quimioterapia de inducción, el cual se encuentra todavía como un tema de tratamiento experimental y controversial en la literatura oncológica, por lo que el propósito fundamental del presente trabajo consiste en esclarecer la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México sobre el uso de quimioterapia inducción en el Tratamiento de tumores de cabeza y cuello en pacientes que incluyan histología escamosa, de sitios como cavidad oral, faringe, laringe e hipofaringe excluyendo otros sitios de origen de tumores de cabeza y cuello donde la utilidad de la quimioterapia de inducción en mayormente definida o sin beneficio, esta trabajo fue documentado del periodo de tiempo que incluye Enero 2010 a Diciembre del 2014.

## 2.- Marco Teórico

### Epidemiología

Las neoplasias de cabeza y cuello mundialmente se estiman en aproximadamente 650.000 nuevos casos diagnosticados cada año, y 300.000 muertes, Dos terceras partes de estos casos se originan en países en vías de desarrollo. Por lo general la incidencia es tres veces mayor en hombres que en mujeres, y en particular, varía de 2:1 hasta 15:1 dependiendo del sitio de donde se originen.<sup>1</sup>

En el 2015 los tumores malignos de cabeza y cuello tuvieron una incidencia de 45,780 casos y ocupan el 6º lugar de los cánceres a nivel mundial y en los Estados Unidos se ha estimado que cada hora muere un paciente por este padecimiento.<sup>2</sup>

En Europa, aproximadamente 130.000 nuevos casos cada año. La Incidencia general ha disminuido desde 1980 en hombres, pero ha aumentado en mujeres y respecto a la histología, más del 90% corresponden al tipo escamoso.<sup>3</sup> La supervivencia a 5 años es aproximadamente el 47% de los pacientes con carcinoma epidermoide de la cavidad oral y de la faringe y el 44% de los pacientes con carcinoma epidermoide de la laringe mueren 5 años después del diagnóstico. Aunque el pronóstico depende de múltiples factores, se puede generalizar que la tasa de supervivencia a 1 año es del 75% y del 42% a los 5 años con el tratamiento estándar de quimioradioterapia<sup>4</sup>, en el Instituto Nacional de Cancerología de nuestro país, se reportaron reportó 2269 casos de estos el 37% correspondió a cáncer bucal y 6% a cáncer de nasofaringe.<sup>5</sup>

Los tumores malignos de Cabeza y cuello se clasifican de acuerdo al subsitio afectado en carcinoma de cavidad oral, orofaringe, nasofaringe, hipofaringe y laringe. <sup>2</sup> Representan aproximadamente el 5% de todos los cánceres e Incluyen numerosas localizaciones anatómicas con múltiples sublocalizaciones lo que conlleva diferentes comportamientos clínicos y resultados.<sup>1</sup>

La OMS ha reportado un incremento en la prevalencia global con aumento en frecuencia en menores de 35 años no fumadores ni consumidores de alcohol;

se le ha asociado también en metanálisis al estrato socioeconómico de los diferentes países; siendo el nivel socio-económico un factor de riesgo para el cáncer de la cavidad oral, aun cuando se corrigen los otros factores de riesgo ya conocidos.<sup>6</sup>

### **Factores de Riesgo**

Los factores de riesgo relacionados de forma más directa con el desarrollo de tumores malignos de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol. El incremento de riesgo en pacientes fumadores se sitúa entre tres y 15 veces respecto a los no fumadores, y está directamente relacionado con la dosis y duración del consumo.<sup>7</sup>

El tabaquismo es el factor de riesgo evitable más importante en cáncer de la mucosa de las vías aerodigestivas superiores (cavidad oral, orofaringe y laringe): 90% de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60% en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco.<sup>8</sup>

Asimismo, el alcohol constituye un importante promotor de carcinogénesis de forma tal que el consumo de tabaco y alcohol es causal de casi el 65% de los cánceres de cabeza y cuello. El consumo de alcohol en cantidades importantes (más de 60g/día), se asocia a un aumento 6 veces mayor en el riesgo de cáncer de vías aéreas digestivas superiores. La intoxicación alcohol-tabaco es sinérgica en la génesis del carcinoma epidermoide de vías aéreas digestivas superiores (aumenta 50% el riesgo).<sup>9</sup>

Los tumores malignos de cabeza y cuello positivos para infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) pueden representar una entidad patológica distinta que tiene una relación causal con la infección por el VPH y también se relaciona con un pronóstico mejor. En varios estudios se indica que la supervivencia de los pacientes con tumores positivos para el VPH ha mejorado de modo considerable.<sup>10</sup> En un estudio prospectivo con 253 pacientes cáncer epidermoide de cabeza y cuello recién diagnosticado o recidivante, se detectó el VPH en 25% de los casos. El grado avanzado del tumor y su sitio en la orofaringe aumentaron independientemente la probabilidad de la presencia del VPH.<sup>11-12</sup>

En los tumores malignos de cabeza y cuello el tipo histológico corresponde a los carcinomas escamosos, los cuales pueden ser de tres grados de diferenciación: bien diferenciados que muestran más del 75% de queratinización, moderadamente diferenciados con un 25%-75% de queratinización, y pobremente diferenciados con menos de un 25%.<sup>13</sup>

Entre otros factores se han identificado escasa higiene bucal, uso de prótesis mal ajustadas y exposición a la radiación.<sup>14</sup>

### **Cuadro clínico**

Los tumores malignos de cabeza y cuello se localizan en una extensa área y presentan una gran variedad, tanto en su ubicación como en la afectación de diversos órganos. La clínica es por, tanto, muy variada y heterogénea <sup>15</sup>. Por lo tanto el cuadro clínico depende del origen y de la localización de la tumoración a considerar. En general comienza con síntomas inespecíficos y es la duración y progresión de los mismos los que orientan hacia una posible causa tumoral de los mismos. Dependiendo de su localización, suelen iniciar como tumoraciones palpables, disfonía, obstrucción nasal unilateral, secreción nasal, otalgia, epistaxis, etc. Aproximadamente, el 5% de los pacientes debutan con ganglios cervicales palpables como primera manifestación clínica, llegando al 50% en el caso de los tumores de de hipofaringe, donde constituyen de forma frecuente el primer signo de la enfermedad.<sup>16</sup>

### **Evaluación Inicial**

En la evaluación inicial y el tratamiento de los tumores malignos de cabeza y cuello se realiza un consenso multidisciplinario en donde la secuencia de la intervención de las distintas áreas de la oncología consideran el origen de la enfermedad, el estadio clínico, la posibilidad de resección quirúrgica, hallazgos histopatológicos, el tipo de técnica ya sea quirúrgica o por radioterapia a abordar, así como el impacto de los fármacos de quimioterapia. Los estudios de gabinete necesarios para la estadificación incluyen Tomografía Axial Computada (TAC) la cuál es más sensible que la endoscopia o que el examen manual para definir la



etapa del tumor primario así como su relación con otras estructuras. Debido al incremento de la detección de tumores superficiales la Resonancia Magnética (RM) es más exacta que la TAC en tumores de cavidad oral. Aunque la TAC es más útil para evaluar la infiltración al hueso cortical.<sup>17</sup> Aunque ninguna de las opciones actuales de imagen es capaz de detectar confiablemente la presencia de micrometástasis en ganglios linfáticos en cuellos clínicamente negativos.<sup>18</sup>

El propósito fundamental de la estadificación de los tumores es clasificar a los pacientes en diferentes grupos que presentan distinto pronóstico y que con frecuencia se tratan con abordajes terapéuticos diferentes. La clasificación del tumor por estadios se realiza de manera simultánea al estudio diagnóstico. El estadio al diagnóstico es el principal factor predictivo de supervivencia en los tumores de cabeza y cuello. El sistema TNM de la UICC (Union Internationale Contre le Cancer) y de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) es el más utilizado en la estadificación de los tumores de cabeza y cuello, y trata de realizar la mejor estimación posible de la extensión de la enfermedad antes del tratamiento, clasificándolos en 5 principales áreas:<sup>19-20</sup>

- Tumores de Origen de la cavidad oral, que incluye los labios, mucosa bucal, lengua anterior, el suelo de la boca, el paladar duro y encía superior e inferior.<sup>19</sup>

- Tumores de origen faríngeo, que se dividen en la orofaringe, nasofaringe y la hipofaringe. La orofaringe incluye el área de las amígdalas, base de la lengua, el paladar blando y la pared posterior de la faringe, la hipofaringe incluye los senos piriformes, la superficie posterior de la laringe (zona postcricoidea), y las paredes de la faringe inferior, posterior y lateral.<sup>19</sup>

- Tumores de Origen laríngeo, que se dividen en tres regiones anatómicas: la región supra- glótica, la glotis (cuerdas vocales verdaderas y la mucosa de las comisuras anterior y posterior), y la laringe subglótica que se extiende hasta el borde inferior del cartílago cricoides.<sup>19</sup>

- Tumores de Origen de la cavidad nasal y los senos paranasales (maxilar, etmoidal, esfenoidal y frontal).<sup>19</sup>

- Tumores de origen de las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) y menores.<sup>19</sup>

Los tumores de cabeza y cuello también se pueden estadificar tras el análisis patológico de la pieza quirúrgica, obteniéndose entonces el estadio patológico (pTNM).<sup>19-20</sup>

### **Generalidades del Tratamiento**

Disponemos actualmente de tres abordajes terapéuticos distintos para tratar estos tumores: cirugía, tratamientos que incluyen quimioterapia y anticuerpos monoclonales, y o radioterapia. A veces, es necesario emplear estos tres abordajes, pero es muy importante decidir la secuencia en la que se van a utilizar como los tiempos de espera entre unos y otros, para obtener los mejores resultados.<sup>18</sup> Es importante, determinar en primer lugar la resecabilidad o irresecabilidad del tumor. Dentro de los criterios a considerar como enfermedad irresecable se encuentran: la presencia de invasión vascular, invasión de la fascia prevertebral, Invasión mediastínica por infiltración de la grasa, vasos suprahioides, tráquea o esófago y por último Invasión de base del cráneo, sobre todo en tumores que invaden espacio masticatorio con capacidad de englobar carótida interna.<sup>21</sup>

Más del 60% de los cánceres de cabeza y cuello se presentan con enfermedad local o regional avanzada. Dentro de este grupo se puede distinguir la enfermedad resecable (considerada generalmente como los estadios III y IVa) y la enfermedad irresecable (estadios IVb). Sin embargo, no existe una definición universal de irresecabilidad en los tumores de cabeza y cuello, variando según la experiencia del grupo quirúrgico y las posibilidades de reconstrucción y rehabilitación posterior en cada centro oncológico, en este escenario clínico se plantea la utilidad de la combinación de tratamientos con quimioradioterapia o quimioterapia de inducción para casos seleccionados.<sup>22-23</sup>

## **Tratamiento quirúrgico**

La piedra angular en el tratamiento de los tumores malignos de cabeza y cuello es la resección quirúrgica en casos principalmente de origen en la cavidad oral, laringe o hipofaringe, salvo en los casos donde pueda realizarse la preservación de órgano. La meta de la resección oncológica es la erradicación de toda la enfermedad local y un adecuado tratamiento a los ganglios linfáticos regionales, considerando la posible reseccabilidad, misma que puede variar dependiendo de la institución, experiencia del cirujano y del conocimiento de las técnicas de reconstrucción utilizadas.<sup>24</sup>

Para los pacientes con tumores malignos de cabeza y cuello en sitios como cavidad oral el tratamiento convencional consiste en cirugía o radioterapia o la combinación de ambas; sin embargo, los efectos secundarios funcionales significativos han provocado que se propongan nuevos regímenes de tratamiento y opciones que incluyan el uso de quimioterapia de inducción o adyuvante con la finalidad de impactar en supervivencia global o libre de enfermedad así como disminuir la posibilidad de recaídas locales o a distancia sobre todo en el contexto de la enfermedad localmente avanzada, aunque sus combinaciones y la secuencia de estos tratamientos combinados aún no están claramente definidas.<sup>25</sup>

Los pacientes con tumores laríngeos, cuya cirugía implica en muchos casos la pérdida de la funcionalidad del órgano, tanto por pérdida de la voz o alteraciones de la deglución, por lo tanto en este grupo de pacientes se prefiere la preservación laríngea, tomando en cuenta el grado de extensión, y en caso de ser necesaria la extirpación de las cuerdas vocales para la extirpación tumoral, valorar la opción de quimioradioterapia, o incluso en tumores muy voluminosos con afectación ganglionar, la opción de quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia si hay respuesta al tratamiento de inducción<sup>26</sup>

La disección electiva permite estadificar adecuadamente el cuello y permite determinar la necesidad de otras terapias adyuvantes. Las metástasis ganglionares en tumores de cabeza y cuello por lo general siguen un patrón de presentación predecible, afectando principalmente los niveles ganglionares I, II y III, por lo que se recomienda incluir estos niveles en la resección quirúrgica, las

metástasis bilaterales son frecuentes en tumores que afectan a la línea media y por lo tanto se recomienda realizar la disección ganglionar bilateral si el tumor primario afecta o se encuentra cercano a la línea media.<sup>18</sup>

### **Tratamiento con quimioradioterapia**

El control locorregional y la supervivencia de los pacientes con tumores de cabeza y cuello irresecable para el control de la enfermedad a distancia con tratamiento a base de Quimioradioterapia concomitante aún es limitado, ya que alrededor de un 15-20% de los pacientes desarrollarán metástasis a distancia.<sup>27</sup>

El tratamiento combinado de quimioradioterapia ha demostrado superioridad a solo Radioterapia, con impacto en supervivencia global (Beneficio de 8% a los 5 años), preservación del órgano y control locorregional, aunque a costa de una mayor toxicidad. (22). El régimen estándar aceptado es cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> /21 días, los días 1, 22 y 43 del tratamiento radioterápico convencional. Se han utilizado otros esquemas de tratamiento (carboplatino, cisplatino en esquema trisemanal, semanal o diario, 5-FU, carboplatino + 5-FU, cetuximab) aunque estos no han sido adecuadamente comparados entre sí ni con la administración estándar de cisplatino.<sup>23,28</sup>

La adición de cetuximab ( anticuerpo monoclonal anti- EGFR) a la radioterapia en pacientes con carcinoma localmente avanzado de orofaringe, laringe e hipofaringe se ha mostrado superior a la radioterapia como modalidad única en cuanto a control locorregional, preservación laríngea (88% vs. 80%) y supervivencia global (55% con la combinación frente al 45% en la rama de RT) . Debido a la inexistencia de una comparación directa con el tratamiento estándar (RT + CDDP), la administración de RT + cetuximab se suele reservar para pacientes no candidatos a tratamiento concurrente con cisplatino, por edad o comorbilidad.<sup>29</sup>

### **Tratamiento con quimioterapia de Inducción**

El uso de la quimioterapia de inducción antes del tratamiento de quimioradioterapia o de radioterapia sola, es un tema aún controvertido. Los

estudios de quimioterapia de inducción basados en taxanos no fueron analizados dentro del metaanálisis MACH, en el cuál los pacientes recibieron diferentes esquemas de Quimioterapia de Inducción y quimiorradioterapia, además de hacer la respectiva distinción entre tumores resecables e irresecables<sup>30</sup>. El meta-análisis de Pignon, et al. <sup>28</sup> incluía datos de 10.000 pacientes reclutados en 63 ensayos clínicos, de los cuales, aproximadamente la mitad habían sido incluidos en protocolos de neoadyuvancia. Se demostró beneficio estadísticamente significativo al valorar aquellos ensayos que usaron esquemas de cisplatino y fluorouracilo como inducción. En otros trabajos que abordan como primer objetivo encontrar diferencias en la tasa de preservación de la laringe se ha demostrado que la quimioterapia de inducción seguida del tratamiento local mejora los resultados en cuanto a preservación, sin que se modifique la supervivencia.<sup>26,31-32</sup>

Otros estudios han propuesto que la quimioterapia de Inducción ofrece la ventaja de incrementar las tasas de respuestas sin embargo en ocasiones retrasa el tratamiento locorregional y se dificulta en caso de no obtener resultados satisfactorios. <sup>34</sup>

En cuanto al mejor esquema quimioterápico de inducción, varios ensayos fase III han comparado el esquema tradicionalmente usado de cisplatino y fluoracilo contra cisplatino, fluoracilo y docetaxel demostrando beneficios estadísticamente significativos en cuanto a tasa de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en la rama del triplete comparada con la rama comparativa a base de cisplatino y fluorouracilo en los estudios TAX323 y TAX324 <sup>35-36</sup> , así como en análisis posteriores donde se evaluó el impacto en la calidad de vida por cuestionario QLQ-C30 y PSS-HN se favoreció el brazo de inducción con triplete en el seguimiento de los pacientes del estudio TAX-323<sup>37</sup>, sin embargo este esfuerzo de combinar la quimioterapia con un triplete es costoso de eventos de toxicidad hematológica y gastrointestinal que alcanzaron hasta casi el 80%.<sup>35-36</sup> .

A pesar de estos resultados, el papel de del tratamiento sistémico de inducción antes de la cirugía, especialmente en pacientes con lesiones tumorales voluminosas , aún no se ha establecido y debe ser examinado en estudios fase III,

esta información es muy necesaria, ya que la presencia de efectos adversos y la selección apropiada de pacientes candidatos a esta modalidad de tratamiento de estos efectos en última instancia, podría modificar la secuencia de tratamiento con la finalidad de obtener mejores resultados con enfoques quirúrgicos menos extensos y con preservación de órganos. ,Por lo que hasta el momento no hay una recomendación homogénea en cuanto a la adición de QT de inducción antes del tratamiento con quimioradioterapia concomitante.<sup>35-39</sup>

Hasta la actualidad el esquema y la elección del paciente candidato a tratamiento con quimioterapia de inducción varía según la localización anatómica del tumor primario.<sup>38</sup>

Como tratamiento secuencial se entiende la administración de quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante. Teóricamente combina la reducción en las metástasis a distancia que ofrece la quimioterapia de inducción con el control locoregional que produce la quimioradioterapia. Si el tratamiento de inducción produce una ventaja en supervivencia sobre la quimioradioterapia exclusiva es una cuestión aún sin resolver. Los pacientes que más se podrían beneficiar de este tratamiento son los pacientes con tumores grandes (T4) y afectación nodal extensa (N2, N3).<sup>40-41</sup>

En cuanto a la tolerancia a tratamiento con quimioterapia de inducción seguido de tratamiento definitivo con quimioradioterapia recientemente se ha publicado un trabajo que incluyo a un total de 1917 pacientes con enfermedad localmente avanzada en el brazo con quimioterapia de inducción al comparar con el tratamiento definitivo con quimioradioterapia en pacientes jóvenes y con buen estado funcional, concluyendo inicialmente que los pacientes que reciben quimioterapia de inducción son más propensos a recibir menos dosis del tratamiento definitivo impactando en forma significativa en supervivencia global 52.1 vs 64.9 meses, considerando la mejor selección de pacientes candidatos a esta modalidad de tratamiento.<sup>42</sup>

Además en cuanto a respuesta a tratamiento se han descrito actualmente factores clínicos relacionados con la respuesta a tratamiento: en neoplasias de laringe se han identificado biomarcadores de respuesta a quimioterapia de

inducción como la expresión de proteínas preapoptóticas como BAK , así mismo se ha identificado dentro la misma familia de estas proteínas otros elementos como Bcl-xL como marcador de persistencia o recurrencia, mostrando así que la evaluación de la expresión de biomarcadores en muestras de biopsia de tumores de pacientes pretratamiento pueden ofrecer información predictiva y pronóstica importante para los pacientes con cáncer de laringe avanzado.<sup>43</sup>

La infección con VPH se asocia con cáncer orofaríngeo en pacientes más jóvenes y ausencia de factores como tabaquismo o alcoholismo así como con índices de proliferación tumoral alta, mayor grado tumoral con mejores respuestas a la radioterapia o combinación de tratamientos con impactos en mayor supervivencia global de acuerdo a un seguimiento de pacientes del estudio TAX - 324.<sup>44</sup>, impactos en supervivencia global también se han reportado en pacientes tratados con quimioterapia de inducción en pacientes con baja expresión del receptor de EGFR así como de subrogados de la infección de VPH como la alta expresión de la proteína p16 como marcadores de buen pronóstico o respuesta, mientras que la persistencia del tabaquismo durante el tratamiento impacta en forma negativa para este grupo de pacientes.<sup>45</sup>

Ante este contexto de resultados que apoyan o refutan el uso de quimioterapia de inducción como modalidad de tratamiento previo al tratamiento definitivo, se investigó en el presente trabajo la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México con la finalidad de reportar los resultados de las intervenciones realizadas en dicha institución.

### **3.1 Formulación del problema**

El planteamiento sobre el beneficio de agregar quimioterapia de inducción a la quimiorradioterapia concomitante definitiva con impacto en las variables de supervivencia aún se queda sin una respuesta clara, sin embargo, ésta modalidad de tratamiento es utilizada en varios centros oncológicos en el mundo para el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado como parte de la práctica clínica. La evaluación de la tolerancia al tratamiento secuencial así como las tasas de respuesta mostrados en estos pacientes,

podrían resultar beneficiosos al esclarecer el verdadero valor de la quimioterapia de inducción, por lo que el impacto de la toxicidad del tratamiento secuencial vs la concomitancia definitiva es el principal objetivo a evaluar en este trabajo retrospectivo para cimentar la evidencia a nivel institucional para el futuro desarrollo de trabajos prospectivos en nuestra población, además de considerar la futura evaluación de los marcadores pronósticos o predictivos previamente documentados y necesarios en la actualidad para una mejor selección de la población a someter a tratamiento con quimioterapia de inducción en caso de encontrar resultados favorables.

### **3.2 Planteamiento del Problema**

Ante la poca claridad del papel de la quimioterapia de inducción, por medio del presente trabajo se pretende determinar si la quimioterapia de inducción con los regímenes de tratamiento utilizados en el Instituto Nacional de Cancerología, impactan en el término o suspensión del tratamiento definitivo con quimioradioterapia concomitante en pacientes candidatos a estas modalidades de tratamiento, información que fue evaluada a través de una revisión retrospectiva durante el periodo de tiempo que comprende de enero del 2010 a diciembre del 2014 en pacientes con tumores de cabeza y cuello con histología epidermoide (excluyendo glándula salival, nasofaringe y senos paranasales) y en estadio clínico localmente avanzado e irresecable.

### **3.3 Objetivos**

#### **3.3.1 Objetivo General**

Evaluar la tolerancia al tratamiento secuencial con quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia concomitante definitiva en comparación con el tratamiento con quimioradioterapia concomitante definitiva sola, en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecable, durante el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2014 en el Instituto Nacional de Cancerología.



### **3.3.2 Objetivos específicos**

1. Identificar las características de los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, irreseccable tratados en Instituto Nacional de Cancerología, durante el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2014.
2. Identificar el tipo de tratamiento utilizado en esta población: quimiorradioterapia, quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia, entre otras.
3. Identificar las características de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción.
4. Identificar las toxicidades más frecuentes de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción.
5. Identificar las tasas de respuestas de los pacientes tratados con quimioterapia de inducción.
6. Comparar las tasas de respuesta al final del tratamiento secuencial con Quimioterapia de Inducción más quimiorradioterapia concomitante vs quimiorradioterapia sola.
7. Comparar los grados de tolerancia a la quimiorradioterapia concomitante definitiva, medidos como toxicidad, grado de toxicidad, retrasos en el tratamiento y ajustes de dosis de tratamiento, entre pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, comparado con aquellos que no la recibieron.

### **3.4 Justificación**

Este trabajo de investigación permitirá evaluar la experiencia del Instituto Nacional de Cancerología por medio de la evaluación de los casos de pacientes registrados en el archivo clínico con tumores de cabeza y cuello con enfermedad localmente avanzada irreseccables tratados bajo el régimen de quimioterapia de Inducción más quimiorradioterapia en comparación con quimiorradioterapia sola con la finalidad de evaluar la tolerancia al tratamiento e identificar las variables que

dificultan su adecuado termino, así como las toxicidades asociadas a tratamiento y tasas de respuestas comparativas en ambos grupos.

Con estos resultados se propone esclarecer el papel de la quimioterapia de inducción en el Instituto Nacional de Cancerología así como la realización en forma posterior de un estudio prospectivo comparativo bajo estas dos modalidades de tratamiento.

Asimismo con los resultados si el tratamiento de inducción ofrece un beneficio real a los pacientes con esta patología se pretende informar y publicar a las autoridades los datos reportados para el desarrollo del subsecuente estudio prospectivo para evaluar el impacto del tratamiento con quimioterapia de inducción en los pacientes con tumores de cabeza y cuello con enfermedad localmente avanzada irresecable, tratados en el Instituto.

### **3.5 Limitaciones**

Al tratarse de un estudio retrospectivo se debe considerar sesgo de información, sesgo de selección.

### **4. Hipótesis**

El tratamiento con quimioterapia de inducción con esquema basado en platino en pacientes con Tumores malignos de Cabeza y cuello con histología epidermoide (excluyendo glándula salival, nasofaringe y senos paranasales) no impacta en la tolerancia a la quimioradioterapia concomitante definitiva en comparación con los pacientes tratados únicamente con quimioradioterapia definitiva.

### **5. Variables**

**Variable Independiente:** Tolerancia a la quimioradioterapia concomitante definitiva, medida como toxicidad, grado de toxicidad, retrasos en el tratamiento y ajustes de dosis de tratamiento.

**Variables dependientes:** número de ciclos de quimioterapia de inducción, número de ciclos de quimioradioterapia concomitante aplicados después de

Quimioterapia de Inducción. Respuesta objetiva posterior a quimioterapia de Inducción por criterios de RECIST v 1.1: (Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, progresión de la enfermedad). Respuesta Objetiva posterior a tratamiento secuencial con quimioterapia de Inducción y quimiorradioterapia concomitante sola por RECIST v 1.1 (Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable, progresión de la enfermedad).

### **5.1 Definición y categorización de Variables:**

Expediente: (#) Cuantitativa, continua

Edad (#años): cuantitativa continua

Género (Masculino/ Femenino): Cualitativa nominal dicotómica

Tabaquismo: (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Índice tabáquico: (#paquetes/año): cuantitativa discontinua

Tabaquismo activo durante el tratamiento (considerando la suspensión de tabaquismo en menos de 4 semanas de inicio de tratamiento o tabaquismo activo durante el tratamiento): (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Alcoholismo (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Grado de diferenciación tumoral (bien/moderado/pocodiferenciado/biopsia por BAAF, no evaluado) :Cualitativa nominal politómica

Infiltrado inflamatorio tumoral (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Infiltrado Inflamatorio (Si/ No/Se desconoce) Cualitativa nominal dicotómica

Invasión perineural (Si/ No/Se desconoce) Cualitativa nominal dicotómica

Invasión Linfovascular (Si/ No/Se desconoce) Cualitativa nominal dicotómica

Histología Epidermoide (Si/ No) Cualitativa nominal dicotómica

Expresión de p16: (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Expresión de p53: (positivo/negativo/se desconoce): Cualitativa nominal politómica

Sitio de origen del tumor (Hipofaringe, laringe, cavidad oral, faringe) Cualitativa nominal politómica

Subsitio de origen del tumor (Encía, labio, lengua móvil, mucosa oral, paladar duro, trígono retromolar, piso de la boca, subsitio desconocido, base de lengua ,amígdala, supraglotis, glotis): Cualitativa nominal politómica

Etapas Clínicas: (I, II, III, IVA, IVB, No etapificable) Cualitativa nominal politómica

Peso al inicio de Tratamiento: (# Kg): cuantitativa discontinua

Creatinina grs/dl (#): cuantitativa discontinua

Albumina gr/dl (#): cuantitativa discontinua

Leucocitos miles/mm<sup>3</sup> (#): cuantitativa continua.

Neutrofilos miles/mm<sup>3</sup> (#): cuantitativa continua.

Depuración de creatinina: ml/min: cuantitativa discontinua

Esquema de quimioterapia de Inducción: (PF,TPF,No recibió Inducción): Cualitativa nominal politómica

Toxicidad Grado 1-2 Inducción (positivo/negativo) : Cualitativa nominal politómica

Toxicidad Grado 3-4 Inducción (positivo/negativo): Cualitativa nominal politómica

Numero de ciclos de Quimioterapia de Inducción (# ciclos): Cuantitativa, continua.

Retrasos en quimioterapia de Inducción (positivo/negativo/): Cualitativa nominal politómica

Tipo de ajuste al retraso inducción: Cualitativa nominal politómica

Tipo de respuesta a Tratamiento de Inducción por RECIST 1.1: (Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad, no evaluada) Cualitativa nominal politómica

Fármaco en esquema de quimioterapia concomitante: (Cisplatino, Carboplatino, Cetuximab) Cualitativa nominal politómica

Toxicidad Grado 1-2 concomitancia: Cualitativa nominal politómica

Toxicidad Grado 3-4 concomitancia Cualitativa nominal politómica

Numero de ciclos de Quimioterapia concomitante (# ciclos): Cuantitativa continua

Retrasos en quimioterapia concomitante (positivo/negativo/no aplica): Cualitativa nominal politómica

Tipo de ajuste al retraso de quimioterapia concomitante: Cualitativa nominal politómica

Tipo de respuesta a Tratamiento con quimioterapia concomitante por RECIST 1.1: (Respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable, progresión de la enfermedad, no evaluada) Cualitativa nominal politómica

Numero de Ciclos de Quimioradioterapia concomitante (#): Cuantitativa, continua

Dosis de Radioterapia Aplicada en el tratamiento con Quimioradioterapia concomitante: (# Gy): Cuantitativa, continua

Cirugía definitiva: Cualitativa nominal politómica

Recaída o progresión: Cualitativa nominal politómica

## **6.- Metodología**

### **6.1 Diseño de Investigación**

Estudio Observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo.

#### **6.2.1 Población y muestra**

**Población:** Pacientes con tratados con Quimioterapia de Inducción seguido de quimioradioterapia o quimioradioterapia definitiva sola, de enero del 2010 a Diciembre del 2014.

**Muestra:** Todos los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello con Enfermedad Localmente avanzada (excluyendo glándula salival, nasofaringe, senos paranasales y antro maxilar), irreseccable, tratados en el Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de tiempo de enero del 2010 a Diciembre del 2014.

#### **6.2.2 Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello corroborado histológicamente, primarios de cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, laringe.
3. Pacientes con enfermedad Localmente Avanzada (EC III-IVB).
4. Paciente que contarán con estudios de laboratorio previo inicio de tratamiento que incluyan: Biometría Hemática, Pruebas de función hepática, química sanguínea.

### **6.2.3 Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes con tumor primario en glándula salival, senos paranasales, antro maxilar, nasofaringe.
2. Pacientes con expedientes incompletos.
3. Pacientes perdidos antes del inicio de tratamiento planeado.

### **6.2.4 Definición del tratamiento**

Los pacientes incluidos en este estudio fueron evaluados previo al tratamiento por un equipo multidisciplinario que incluía a un elemento de oncología médica, radioterapia, y cirugía de cabeza y cuello donde el estadio clínico y radiológico era uniforme. En caso de dudas o discrepancias entre la Estadificación clínica y radiológica, fue considerado el T-N-M radiológico, ya que los pacientes contaban con estudios de imagen inicial, en los casos que no se consideró etapificable por estos métodos se especificó al momento de registrar a los pacientes con la finalidad de no excluirlos del análisis. Se incluyeron pacientes con historia de tratamiento con quimioterapia de inducción con fármacos como paclitaxel, Cisplatino, 5FU en ciclos de administraron cada 3 semanas. Para determinar el inicio de un nuevo ciclo de quimioterapia se evaluó la cuenta de neutrófilos  $> 1500/L$ , plaquetas  $>100.000/L$ , y recuperación de todas las toxicidades no hematológicas que comprometieran el estado clínico del paciente. Las dosis de los tres fármacos eran reducida un 20% en caso de toxicidad inaceptable. El tratamiento definitivo posterior a la quimioterapia de inducción también fue integrado por la opinión del equipo multidisciplinario La cirugía, en lo posible funcional, tanto del cuello como del tumor primario, fue aplicada a aquellos enfermos que no lograron una remisión completa o casi completa, siempre y cuando fuera la enfermedad resecable después del tratamiento inicial. El tratamiento con radioterapia a dosis convencionales, hipofraccionadas o combinando ambas según el criterio del médico de radioterapia, el fraccionamiento convencional se estableció a 1.8-2.0 Gy por fracción, tratando el tumor primario y región ganglionar con 65-70 Gy en enfermedad irresecable. La quimioterapia concomitante consistió en cisplatino trisemanal a dosis de 100mg/m<sup>2</sup> o 50 mgs/m<sup>2</sup>

en dosis semanales, carboplatino AUC 2 semanal o cetuximab a dosis de mantenimiento 250mgs/m<sup>2</sup> en forma semanal.

Los tratamientos con quimioterapia tanto en modalidad de inducción o quimiorradioterapia según el caso fueron suspendidos temporalmente por deterioro del estado general, o toxicidades asociadas dependiendo del tipo y la severidad.

Al finalizar el tratamiento los pacientes fueron seguidos cada 3 meses el primer y segundo año. En cada visita se realizó examen físico, se solicitaron exámenes de laboratorio o evaluación de toxicidad tardía, TAC de cabeza y cuello dos veces al año los dos primeros años y posteriormente una vez al año, y ante la recaída se planteó la opción de dirigir al departamento más apropiado de acuerdo a las características y requerimiento del contexto clínico.

### **6.3 Recolección de datos**

Las variables fueron registradas en base de datos en software IBM SPSS Statitics V 20, provenientes del expediente electrónico del Instituto Nacional de Cancerología así como de los expedientes físicos disponibles en el archivo clínico de la institución.

### **7. Análisis de datos**

Se determinaron frecuencias para variables nominales y medias, rangos, medianas y desviaciones estándar para las variables cuantitativas. Se realizaron comparaciones de las variables nominales con determinación de significancia estadística con prueba chi cuadrada de Pearson o de Fisher.

El análisis estadístico se realizó con software IBM SPSS Statitics V 20.

### **8.-Resultados**

Se incluyeron en total 160 pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello, localmente avanzados, irreseables, tratados con quimioterapia de inducción seguido quimiorradioterapia definitiva o con quimiorradioterapia sola.

**Tabla 1**  
**Características de la Población**

<b>Características de la población</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Género</b>		
Hombres	126	78.8%
Mujeres	34	21.3%
<b>Antecedente de Tabaquismo</b>		
Si	111	69.4%
No	47	29.4%
Pasivo	1	0.6%
<b>Tabaquismo activo</b>		
Si	25	15.6%
No	77	48.1%
Se desconoce	58	36.3%
<b>Exposición a Humo de leña</b>		
Si	9	5.6%
No	49	30.6%
Se desconoce	102	63.7%
<b>Alcoholismo</b>		
Si	110	68.8 %
No	46	28.7%
Se desconoce	3	1.9%

**Perfil demográfico.** El rango de edad promedio fue 59.3 años rango (27-87 años) Los pacientes incluidos correspondieron a 78.8% hombres vs 21.3% de mujeres; el 69.4% de la población evaluada presentaba el antecedente de tabaquismo. El tabaquismo activo fue considerado desde la suspensión hasta 4 semanas antes de inicio del tratamiento con quimioterapia de inducción o quimiorradioterapia definitiva, siendo el 15.6% de la población con esta característica, el índice tabáquico promedio fue de 27.02 paquetes/año (rango: 0.15-120 paquetes/año). La exposición a humo de leña no fue registrada hasta en 63.7% de los casos en



las revisiones de expediente clínico o electrónico y hasta el 68.8% de los pacientes presentaban el antecedente de alcoholismo.

**Tabla 2**  
**Características histopatológicas**

<b>Características histopatológica</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Grado de diferenciación tumoral</b>		
Bien diferenciado	12	7.5%
Moderadamente diferenciado	118	73.8%
Poco diferenciado	23	14.4%
Biopsia tomada por BAAF	4	2.5%
No reportado	3	1.9%
<b>Infiltrado Inflamatorio</b>		
Si	24	15%
No reportado	136	85%
<b>Invasión linfovascular</b>		
Si	130	81.3%
No	11	6.9%
No reportado	19	11.9%
<b>Invasión Perineural</b>		
Si	132	82.5%
No	10	6.3%
No reportado	18	11.3%
<b>Expresión de proteína p16</b>		
Positivo	2	1.3%
Negativo	4	2.5%
No reportado	154	96.3%
<b>Expresión de proteína p53</b>		
Positivo	5	3.1%
Negativo	2	1.3%

No reportado	153	95.6%
--------------	-----	-------

**Características histopatológicas.** En el 100% de los pacientes incluidos se corroboró por reporte histopatológico la histología escamosa, de estos correspondieron el 73.8% a al grado moderadamente diferenciado, fueron incluidos 4 pacientes cuyo diagnóstico se realizó por BAAF de adenopatía en cuello y que cumplía con características de histología escamosa, en total en 7 pacientes no fue posible determinar el grado de diferenciación por las características de la muestra. En el 81.3% y 82.5% de los casos se determinó la invasión perineural o linfovascular y la expresión de biomarcadores como la proteína p16 como subrogado de infección por VPH solo se obtuvo en el 1.3% de los pacientes mientras que para la proteína p53 solo fue para el 3.1% de la población en estudio.

**Tabla 3**  
**Sitio de origen y Etapa Clínica**

<b>Sitio o Etapa Clínica</b>	<b>Número de pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Sitio y subsitio de Origen</b>		
<b>Cavidad Oral</b>	<b>59</b>	<b>36.9%</b>
Encía	14	8.8%
Labio	1	0.6%
Lengua móvil	31	19.4%
Mucosa Oral	4	2.5%
Paladar duro	3	1.9%
Trígono retromolar	3	1.9%
Piso de la Boca	1	0.6%
Subsitio desconocido	2	1.2%
<b>Orofaringe</b>	<b>16</b>	<b>10%</b>
Base de Lengua	7	4.3%
Amígdala	6	3.8%
Subsitio desconocido	3	1.9%
<b>Laringe</b>	<b>63</b>	<b>39.4%</b>
Supraglotis	7	4.4%

Glottis	56	35%
<b>Hipofaringe</b>	<b>22</b>	<b>13.8%</b>
<b>Etapa clínica</b>		
I	1	0.6%
II	2	1.3%
III	49	30.6%
IVA	67	41.9%
IVB	27	16.9%
NO ETAPIFICABLE	14	8.8%

**Sitio de origen y Etapa Clínica.** En todos los pacientes incluidos se logró identificar el sitio de origen del tumor, siendo los tumores más frecuentes los tumores de laringe y cavidad oral con 39.4% y 36.9%. el subsitio más común fue glottis seguido de lengua móvil para esta población, y solamente en el 4% de la población no fue posible identificar el subsitio debido a alto volumen tumoral. En cuanto a las etapas clínicas predominan en un 41.9% la EC IVA y 16.9% EC IVB. Se incluyeron 3 pacientes con etapas clínicas I y II de laringe que técnicamente no fue posible researlos, por lo que se propuso en estos pacientes inicio de tratamiento sistémico con quimioterapia de inducción.

**Tabla 4**  
**Características por Laboratorio**

<b>Características por Laboratorio</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
<b>Creatinina (g/dl)</b>	0.86	0.22-1.88
<b>Albumina (g/dl)</b>	3.71	1.9-4.9
<b>Leucocitos miles/mm<sup>3</sup></b>	8.73	3.3-30.1
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	14.5	9.4-20.2
<b>Plaquetas miles/mm<sup>3</sup></b>	310,218	115000-635000
<b>Neutrófilos miles/mm<sup>3</sup></b>	6.5	0.9-64.5
<b>Depuración de creatinina ml/min</b>	86.4	27-144

**Características por Laboratorio.** Con esta tabla se explica el estado inicial por laboratorio de los pacientes al iniciar el tratamiento sistémico, todos los pacientes

se encontraban en condiciones por laboratorio para inicio de terapia concomitante o inducción dependiendo el caso, en aquellos pacientes con depuración de creatinina inferior a 60ml/min, el tratamiento con cisplatino quedo sustituido por algún otro fármaco como carboplatino en el contexto de la terapia de inducción o terapia concomitante.

**Tabla 5**  
**Estado Funcional**

<b>Peso o estado funcional</b>	<b>Media</b>	<b>Rango</b>
<b>Karnofsky</b>		
<b>60</b>	2	1.3%
<b>70</b>	3	1.9%
<b>80</b>	53	33.1%
<b>90</b>	96	60%
<b>100</b>	5	3.1%
<b>ECOG</b>		
<b>0</b>	14	8.8%
<b>1</b>	133	83.1%
<b>2</b>	12	7.5%
<b>No se evaluó por esta escala</b>	1	0.6%

**Estado Funcional.** En cuanto al estado funcional el 91.8% presentaban ECOG 0-1 al inicio del tratamiento y por escala de Karnofsky el 63.1% correspondían a una puntuación mayor a 90.

**Tabla 6**  
**Esquema de quimioterapia de Inducción**

<b>Tipo de Esquema</b>	<b>Número de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>PF</b>	9/113	8.0%
<b>TPF</b>	99/113	87.6%
<b>Otros esquemas con Carboplatino</b>	5/113	4.4%
<b>No recibieron quimioterapia de</b>	47/160	29.4 %

<b>Inducción</b>		
------------------	--	--

**Esquema de quimioterapia de Inducción.** El 29.4 % de la población no recibió quimioterapia de inducción, 113 pacientes recibieron quimioterapia de inducción en primera instancia. El esquema de quimioterapia de inducción más frecuentemente utilizado fué con TPF a dosis estándar hasta en el 87.6% de los pacientes. Otros esquemas basados en carboplatino en combinación con paclitaxel se reservaron para pacientes con bajo estado funcional o comorbilidad asociada a falla renal crónica que no pudiera hacer posible la utilización de cisplatino.

**Tabla 7**

**Número de ciclos aplicados / Ajustes y retrasos en el tratamiento con quimioterapia de Inducción/ Toxicidad asociada a tratamiento.**

<b>Variable a evaluar</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Número de Ciclos aplicados</b>		
1	16/113	14.1%
2	79/113	69.9%
3	17/113	15%
4	1/113	0.9%
<b>Ajuste de dosis de fármacos por toxicidad</b>	<b>18/113</b>	<b>15.9%</b>
<b>Retrasos en aplicación de ciclos de QT de inducción</b>	<b>61/113</b>	<b>54.9%</b>
Toxicidad	45/113	40.5%
Descontrol de comorbilidades	2/113	1.8%
Falta de apego a Tratamiento	6/113	5.4%
Abandono de Tratamiento	3/113	2.7%
Rechazo a tratamiento	2/113	1.8%
Complicaciones por Actividad Tumoral	2/113	1.8%
Muerte	1/113	0.9%
<b>Toxicidad Grado 1/2</b>	87/113	77%
<b>Toxicidad Grado 3/4</b>	26/113	23%

**Número de ciclos aplicados / Ajustes y retrasos en el tratamiento con quimioterapia de Inducción/ Toxicidad asociada a tratamiento.** El promedio de ciclos aplicados fue dos hasta en el 69.9% de la población que recibió quimioterapia de inducción , los pacientes que recibieron más de 2 ciclos se debió a cuestiones de logística por tiempos en el inicio de la terapia concomitante definitiva, siempre y cuando los pacientes presentaran beneficio clínico u por imagen del tratamiento con quimioterapia de inducción. En 18 pacientes durante la aplicación de quimioterapia de inducción se realizaron ajustes en las dosis de los fármacos administrados por toxicidad asociada, de igual forma se presentaron hasta en el 40.5% de los pacientes retrasos en el tratamiento por esta misma razón y se encontraron otras causas de retraso como la falta de apego a tratamiento o el descontrol de comorbilidades, se presentó una muerte asociada a tratamiento posterior a la aplicación de 1 ciclo de quimioterapia de inducción. De los 113 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, el 100% presentó algún grado de toxicidad, el 77% presentó toxicidad Grado1-2 y el 23% toxicidad Grado3/4.

**Tabla 8**

**Tasas de respuesta a quimioterapia de Inducción**

<b>Tasas de respuesta</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Respuesta completa</b>	21/113	18.6%
<b>Respuesta Parcial</b>	54/113	47.8%
<b>Enfermedad estable</b>	23/113	20.4%
<b>Progresión de la Enfermedad</b>	3/113	2.7%
<b>No evaluable</b>	12/113	10.6%

**Tasas de respuesta a quimioterapia de Inducción.** De los 113 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción, el 18.6% de los pacientes presento respuesta completa al termino de los ciclos de tratamiento, se presentaron respuestas parciales hasta en el 47.8%.12 pacientes que representan el 10.6% de la población tratada con quimioterapia de inducción tuvo retrasos en el tratamiento que impidieron la evaluación.

**Tabla 9**  
**Tratamiento definitivo**

<b>Tipo de Tratamiento definitivo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>QT/RT</b>	106/160	66.3%
<b>Cirugía definitiva</b>	19/160	11.9%
<b>RT sola</b>	18/160	11.3%
<b>Ninguno</b>	17/160	10.6%

**Tratamiento definitivo.** Los pacientes que recibieron un tratamiento definitivo ya sea posterior a quimioterapia de inducción o como modalidad única fueron el 89.3%, solo el 10.6% no recibieron ningún tratamiento definitivo por pérdida en el seguimiento o por otra condición clínica que lo impidiera. Los 18 pacientes que solo recibieron radioterapia definitiva habían recibido previamente quimioterapia de inducción y debido a su condición clínica solo fueron candidatos a esta modalidad de tratamiento. Los 19 pacientes que recibieron cirugía definitiva habían recibido en su totalidad quimioterapia de inducción.

**Tabla 10**  
**Quimioterapia concomitante definitiva**

<b>Quimioterapia concomitante</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Número de Ciclos aplicados</b>		
1	15/106	14.1%
2	31/106	29.2%
3	25/106	23.5%
4	10/106	9.4%
5	12/106	11.3%
6	10/106	9.4%
7	3/106	2.8%
<b>Esquema de quimioterapia concomitante</b>		
Cisplatino trisemanal	45/106	42.4%

Carboplatino	28/106	26.4%
Cetuximab	4/106	3.7%
Cisplatino semanal	29/106	27.3%
<b>Ajuste de dosis de fármacos por toxicidad</b>	<b>7/106</b>	<b>6.6%</b>
<b>Retrasos en aplicación de ciclos de QT concomitante</b>	<b>76/106</b>	<b>71%</b>
Toxicidad	64/106	60.3%
Falta de apego a Tratamiento	11/106	10.3%
Logística en RT	1/106	0.9%
Sin retrasos	30/106	28.3%

**Quimioterapia concomitante definitiva.** De los 106 pacientes candidatos a tratamiento concomitante el 29.2% y el 23.5% recibieron de 2 a 3 ciclos de cisplatino trisemanal, el resto de número de ciclos aplicados corresponde a aplicaciones semanales de carboplatino, cetuximab o cisplatino semanal. En cuanto al ajuste de fármacos por toxicidad este parámetro se realizó en el 6.6% de los casos con reducción del fármaco con el esquema planteado al inicio del tratamiento concomitante. La toxicidad presentada hasta en el 60.3% de los casos provocó retrasos en el tratamiento seguido por la falta de apego y modificaciones en la logística del tratamiento de 1 de los pacientes. De los 113 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción previamente el 52.2% (59 pacientes) recibieron quimiorradioterapia concomitante de los cuales el: 23.9% (27/59 pacientes) recibieron cisplatino trisemanal, 10.6% (12/59 pacientes) recibieron carboplatino semanal, 2.7% (3/59 pacientes) cetuximab semanal y 15.0% (17/59 pacientes) recibieron cisplatino semanal, sin encontrar diferencias significativas entre la utilización de los esquemas en concomitancia, ( $p=0.40$ ) El resto de los pacientes que recibieron QT de inducción en su mayoría son pacientes con cáncer de laringe que recibieron tratamiento definitivo con cirugía o se perdieron en el seguimiento (54 pacientes). 47 pacientes recibieron solo quimiorradioterapia concomitante definitiva.



**Tabla 11**  
**Tratamiento con radioterapia**

<b>Tipo de Radioterapia recibida</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Fraccionamiento convencional</b>	115/124	92.7%
<b>Hipofraccionada</b>	7/124	5.6%
<b>Esquema mixto</b>	2/124	1.6%

**Tratamiento con radioterapia.** Fueron candidatos a recibir tratamiento con radioterapia en fraccionamiento convencional 92.7%, hipofraccionada 5.6% o esquema mixto en 1.6% del total de 124 pacientes , de estos fueron 106 pacientes candidatos a tratamiento con concomitancia. La radioterapia durante la concomitancia fue administrada en fraccionamiento convencional en 102/106 pacientes tratados o hipofraccionada en 3/106pacientes y solo un paciente que fue sometido a un esquema mixto de tratamiento fue porque tuvo falta de apego al tratamiento concomitante, la dosis media de Radioterapia fue de 63.4Gy (rango 2-74Gy). No se encontraron diferencias significativas entre la utilización de los esquemas de radioterapia, (p=0.38)

**Tabla 12**  
**Toxicidad asociada al tratamiento con quimioradioterapia concomitante / Radioterapia sola**

<b>Variable asociada a Toxicidad por Quimioterapia de Inducción</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Toxicidad Grado 1/2</b>	112/124	90.3%
<b>Toxicidad Grado 3/4</b>	28/124	22.5%

**Toxicidad asociada a quimioterapia concomitante/ radioterapia sola.** De los 124 pacientes que recibieron tratamiento con quimioradioterapia o radioterapia definitiva como modalidad única , el 90.3% presentó algún grado de toxicidad Grado 1-2 y el 28% presentó toxicidad grado3/4. No se encontraron diferencias

significativas entre los eventos G1/G2, ( $p=0.52$ ) y si encontraron diferencias significativas entre los eventos G3-G4 . ( $p=0.03$ )

**Tabla 13**  
**Tasas de respuesta al tratamiento Secuencial y tratamiento con quimiorradioterapia definitiva sola**

<b>Tasas de respuesta</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Tratamiento secuencial con quimioterapia de inducción + quimiorradioterapia definitiva</b>		
Respuesta completa	45/113	39.8%
Respuesta Parcial	29/113	25.6%
Enfermedad estable	6/113	5.3%
Progresión de la Enfermedad	3/113	2.6%
No evaluable	30/113	26.5%
<b>Tratamiento con quimiorradioterapia definitiva sola</b>		
	13/47	27.6%
Respuesta completa	13/47	27.6%
Respuesta Parcial	8/47	17.0%
Enfermedad estable	9/47	19.1%
Progresión de la Enfermedad	4/47	8.5%
No evaluable		

**Tasas de respuesta al tratamiento Secuencial y tratamiento con quimiorradioterapia sola.** Las tasas de respuesta alcanzadas con el tratamiento secuencial alcanzan hasta el 39.8% seguido de 25.6% de respuestas completas, mientras que al comparar con el tratamiento definitivo que incluyo radioterapia sola, quimiorradioterapia sola alcanzó respuestas completas y parciales en forma independiente del 27.6%, los casos no evaluables se debieron a pérdidas o defunciones durante el seguimiento. Sin embargo no se encontraron diferencias

significativas entre los eventos de retrasos. ( $p=0.53$ ) ni en ajustes de dosis ( $p=0.32$ )

**Tabla 14**

**Tipo de recaída o progresión en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y tratamiento secuencial**

<b>Recaída o progresión</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Pacientes que SI recibieron QT de inducción con recaída o progresión</b>	44/113	38%
<b>Pacientes con QT/RT definitiva sola con recaída o progresión</b>	20/47	42.5%

**Tipo de recaída o progresión en pacientes que recibieron quimioterapia de inducción.** De los 113 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción 44 presentaron recaída o progresión al término o durante el tratamiento. Mientras que los pacientes que solo recibieron QT/RT definitiva recayeron el 42.5%. sin encontrar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.4$ ).

### **9.-Discusión.**

Aunque el cáncer epidermoide de cabeza y cuello no se encuentra dentro de las primeras causas de cáncer en nuestro país o en el mundo, en nuestra institución representa un número importante de pacientes. Las características generales de nuestra población no difirieron significativamente de las reportadas en otras poblaciones. Como hemos desarrollado en los resultados expuestos previamente, la población fue predominantemente masculina (78.8%) con un promedio de edad de 59.3 años (rango 27-87 años), El 15.6% de la población presentaba tabaquismo activo durante el tratamiento y el 68.8% de los pacientes presentaban el antecedente de alcoholismo. El 73.8% de los pacientes presentaban grado moderadamente diferenciado de histología epidermoide, y los subrogados moleculares fueron reportados en menos del 2% de la población, haciendo necesaria la evaluación de éste parámetro en los reportes de patología por su importancia pronóstica y predictiva a tratamiento.

Los sitios de origen tumoral más frecuentes fueron la laringe y cavidad oral con 39.4% y 36.9%. La etapa clínica más frecuente fue la EC IVa, presentándose en el 41.9% de la población.

Prácticamente dos tercios de nuestra población fue tratada con quimioterapia de inducción, esto probablemente se deba a los tiempos prolongados que se tienen desde el diagnóstico de la enfermedad a nuestro instituto, hasta el inicio del tratamiento, secundaria a la alta demanda del servicio de radioterapia. La quimioterapia más utilizada fue el esquema TPF, el cual es el tratamiento que ha demostrado mayor beneficio en esta población, en comparación con el esquema PF. Por otro lado, al menos 85% de los paciente recibieron más de 2 ciclos de tratamiento de inducción, lo cual se considerará lo estándar para este tipo de tratamiento. Las tasas de respuesta y las toxicidades fueron las esperadas de acuerdo a la literatura mundial.

El número de pacientes que recibieron solo quimioradioterapia definitiva fueron 47 de los cuales el 40% recibieron cisplatino trisemanal (18/45 pacientes), 57% carboplatino semanal (16/28), 25% cetuximab (1/4), 41.4% cisplatino semanal (12/29).

De los 113 pacientes que recibieron quimioterapia de inducción el 52.2% (59 pacientes) recibieron quimioradioterapia concomitante y de estos el 23.9%(27/59 pacientes) recibieron cisplatino trisemanal, 10.6% (12/59pacientes) recibieron carboplatino semanal, 2.7% (3/59 pacientes) cetuximab semanal y 15.% (17/59 pacientes) recibieron cisplatino semanal, sin embargo estas diferencias no se encontraron estadísticamente significativas. (p=0.40)

En cuanto a la toxicidad Grado 1/2 de todos los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción 68/113 presentaron toxicidad Grado 1/2 y de estos 56/59 pacientes que recibieron el tratamiento secuencial presentaron toxicidad grado 1/2 mientras que los pacientes que solo recibieron quimioradioterapia definitiva 44/47 presentaron el mismo grado de toxicidad en el análisis global sin diferencias estadísticamente significativas (p=0.32)

En referencia a la toxicidad Grado 3/4 de todos los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción 21/113 presentaron toxicidad Grado 3/4 y de

éstos 19/59 pacientes que recibieron el tratamiento secuencial presentaron toxicidad grado 3/4 mientras que los pacientes que solo recibieron quimioradioterapia definitiva 7/47 presentaron el mismo grado de toxicidad en el análisis global con impacto estadísticamente significativo. ( $p=0.03$ ), sin embargo, esto no representó retrasos en el tratamiento o ajustes de dosis significativos en comparación con la población tratada con quimioradioterapia sola.

El análisis de retrasos en el tratamiento durante el tratamiento concomitante; de todos los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción 42/113 presentaron algún evento de retraso en el tratamiento y de éstos 42/59 pacientes que recibieron el tratamiento secuencial presentaron algún evento de retraso en el tratamiento mientras que los pacientes que solo recibieron quimioradioterapia definitiva 34/47 presentaron el algún tipo de retraso durante el tratamiento sin diferencias significativas ( $p=0.53$ ).

En cuanto al ajuste de dosis de fármacos durante el tratamiento concomitante; de todos los pacientes que recibieron quimioterapia de inducción 5/113 presentaron algún ajuste de dosis de fármacos en el tratamiento mientras que los pacientes que solo recibieron quimioradioterapia definitiva en solo 2/47 se realizó algún tipo de ajuste a tratamiento, sin diferencias significativas ( $p=0.32$ ).

Las tasas de respuesta con tratamiento secuencial se encuentran favorecidas alcanzando hasta un 39.8% de respuestas completas en los pacientes tratados con el régimen secuencial, siendo en el brazo de quimioradioterapia concomitante la enfermedad estable como el marcador de respuesta más prevalente hasta en el 17%, sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Y por último en cuanto al patrón de recaída o progresión no se observaron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento de inducción vs quimioradioterapia concomitante definitiva. ( $p=0.4$ ).

## **10. Conclusiones.**

Hasta el momento existen distintas opciones de tratamiento para el cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado irreseccable. El beneficio de la quimioterapia de inducción previo a la quimioradioterapia concomitante es

controvertido y se ha argumentado que existe un impacto negativo en la adecuada administración de la quimioradioterapia. Nuestros resultados demuestran que la quimioterapia de inducción, aunque incrementa las toxicidades G3/G4 durante la quimioradioterapia, no impacta en el apego al tratamiento, en las tasas de respuesta o en la recaída en estos pacientes. La quimioterapia de inducción continúa siendo una buena opción de tratamiento, en especial en poblaciones en las que la quimioradioterapia no puede ser iniciada de manera rápida posterior al diagnóstico de la enfermedad localmente avanzada.

### 11. Aspectos administrativos

La información fué recabada de expedientes clínicos en forma física y electrónica de los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y tuvieran criterios de exclusión del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología.

### 12.- Cronograma de Actividades

No.	Actividad	Marzo- Abril 2016	Mayo- Junio 2016	Julio- Agosto 2016
01	Aprobación de protocolo	■		
02	Recopilación de Expedientes		■	
03	Inicio de Base de Datos con las variables a evaluar		■	
04	Término de Base de datos		■	
05	Tabulación de datos		■	
06	Análisis y de datos		■	
07	Redacción de resultados			■
08	Presentación de datos y gráficas.			■
09	Elaboración de conclusiones y recomendaciones			■
10	Redacción y revisión del informe final			■
11	Control de calidad del informe de			■

	investigación por la universidad.																	
12	Presentación de los resultados a los docentes.																	

### 13.-Bibliografía

- 1.- Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008;83:489-501.
- 2.- Siegel RL, et al Cancer statistics, 2015. CA Cancer J Clin. 2015 Jan-Feb;65(1):5-29.1
- 3.- Perie S, Meyers M, Mazzaschi O, De Crouy Chanel O, Baujat B, Lacau St Guily J. Epidemiology and anatomy of head and neck cancers. Bull Cancer. 2014 May 1;101(5):404-10. doi: 10.1684/bdc.2014.1962.
- 4.- Aldestein DJ, Saxton JP, Rybicki LA, et al. Multi-agent concurrent chemoradiotherapy for locoregionally advanced squamous cell head and neck cancer: Mature results from a single institution. J Clin Oncol 2006;24: 1064-71.
- 5.- Tirado L, Granados M. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. Cancerología. 2007; 2: 9-17
- 6.- Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. Oral Oncol 2009;45:309-316)
- 7.- Goldenberg D, Lee J, Koch WM, Kim MM, Trink B, Sidransky D, Moon CS. Otolaryngol Head Neck Surg. 2004 Dec;131(6):986-93).
8. Gallegos Hernández José Francisco, Paredes-Hernández Eduardo, Flores-Diaz Rutilio, Minauro-Muñoz Gabriel, Apresa García Teresa, Hernández-Hernández Dulce María. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. Cir Ciruj 2007;75:151-155
- 9.- Mehanna H, Paleri V, West CM, Nutting C. Head and neck cancer-Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. BMJ 2010;341:c4684.
- 10.- Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al.: Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. N Engl J Med 363 (1): 24-35, 2010.

- 11.- Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al.: Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 92 (9): 709-20, 2000.
- 12.- Smith EM, Ritchie EM, Summersgill KF, Klusmann JP, Lee JH, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Age, sexual behavior and
- 13.- De la Fuente HJ, Muñoz MP, Patrón BCE, Ramírez TMA, Rojas MHJ, Acosta TLS. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. *Salud(I)Ciencia*. 2014;20:636-42
- 14.- Bradford CF, Wolf GT, Carey TE, et al. Predictive markers for response to chemotherapy, organ preservation, and survival in patients with advanced laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Sug* 1999;121:534.
- 15.- Update. Stenson KM, Brockstein BE. Overview of head and neck cancer [sede Web].
- 16.- Kademani Deepak. Oral Cancer. *Mayo Clin Proc*. 2007;82(7):878-887. Symposium on Solid Tumors.
- 17.- Yu Q, Wang P, Shi H, et al. Carotid artery and jugular vein invasion of oralmaxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96:368-720.)
- 18.- . Ferlito Alfio, Silver Carl E, Rinaldo Alessandra. Elective management of the neck in oral caviti squamous carcinoma: current concepts supported by prospective studies. *British Journal of Maxillofacial Surgery* 2008, doi: 10.1016/j.bjoms.2008.06.001
- 19.- Patel S, ShaH JP. PartII, head and neck sites. In Edge SB, Byrd DR, Carducci MA, Compton CA, eds.*AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York, NY: springer 2009
- 20.- Protocol for the examination of specimens from patiens with carcinomas of the larynx. College of American Pathologists 2010. Based on AJCC/UICCTNM, 7th edition
- 21.- Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol* 2009;45:394-401



- 22.- JS Cooper, TF Pajak, AA Forastiere, *et al.* Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 1937–1944
- 23.- JP Pignon, J Bourhis, C Domenge, L Designe, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet*, 355 (2000), pp. 949–955
- 24.- Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006; 27:2024-36
- 25.- J Bernier, C Domenge, M Ozsahin, *et al.* Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*, 350 (2004), pp. 1945–1952.
- 26.- AA Forastiere, H Goepfert, M Maor, *et al.* Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*, 349 (2003), pp. 2091–2098
- 27.- DJ Adelstein, Y Li, GL Adams, *et al.* An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol*, 21 (2003), pp. 92–98
- 28.- JP Pignon, A le Maitre, E Maillard, J Bourhis. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*, 92 (2009), pp. 4–14
- 29.- Bonner JA, Harari PM, Giralt J *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-78.
- 30.- Bourhis J, Amand C, Pignon JP. Update of MACH-NC (Meta-analysis of chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol* 2004;22:489S.
- 31.- . 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.

- 32.- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl cancer Inst* 1996;88:890-899.
- 33.- Mar, *Lancet Oncol.* 2013; 13., 14(3):257-64. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70011-1. Epub 2013 Feb
- 34.- Haddad R, et al: Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Mar;14(3):257-64.
- 35.- JB Vermorken, E Remenar, C van Herpen, *et al*, Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med*, 357 (2007), pp. 1695–1704 ( Tax323Trial)
- 36.- Posner MR, Hershock DM, Blajman CR et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357:1705-15.(Tax324trial)
- 37.- Van Herpen CM<sup>1</sup>, Mauer ME, Short-term health-related quality of life and symptom control with docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil and cisplatin (TPF), 5-fluorouracil (PF) for induction in unresectable locoregionally advanced head and neck cancer patients (EORTC 24971/TAX 323). *Br J Cancer.* 2010 Oct 12;103(8):1173-81. doi: 10.1038/sj.bjc.6605860. Epub 2010 Sep 14.
- 38.- . Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:8636.
- 39.- Hitt R, Paz-Ares L, Brandariz A et al. Induction chemotherapy with paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil for squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of a phase II trial.*Ann Oncol* 2002;13:1665-73.
- 40.- Lango MN. Multimodal treatment for head and neck cancer. *Surg Clin North Am* 2009; 89:43

- 41.- Licitra L, Grandi C, Guzzo M et al. Primary chemotherapy in resectable oral cavity squamous cell cancer: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2003;21:327
- 42.- Stokes W, Amini A, McDermott J, et al. Induction chemotherapy predicts cumulative radiation dose and fails to improve survival in advanced head and neck cancer, a National Cancer Database analysis. Presented at: 2016 Multidisciplinary Head and Neck Cancer Symposium; February 18-20, 2016; Scottsdale, AZ. Abstract 109. - See more at: <http://www.onclive.com/conference-coverage/hnc-2016/induction-chemo-offers-no-os-benefit-for-locally-advanced-head-and-neck-cancer#sthash.11neyz0k.dpuf>
- 43.-Bradford CR,et al Biomarkers in advanced larynx cancer. *Laryngoscope*. 2014 Jan;124(1):179-87. doi: 10.1002/lary.24245. Epub 2013 Jul 12.
- 44.-YinWu,et al, Novel biomarker panel predicts prognosis in HPV-negaüve oropharyngeal cancer: An analysis of the TAX 324 trial (WU)*Cancer*. 2012 Adr 1: il8(7: 18il-1817
- 45.-Bhavna Kumar,et al, Response to Therapy and Outcome in Oropharyngeal Cancer are Associated with Biomarkers Including HPV, EGER, Gender and Smoking mt *J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Oct t 69(2 Sumolement 1): s109-slil.