



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO.**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**TITULO:**

**ANÁLISIS COMPARATIVO ENTRE DOS MODALIDADES DE FRACCIONAMIENTO DE RADIOTERAPIA (HIPOFRACCIONAMIENTO ACELERADO DENSO vs CONVENCIONAL) EN CARCINOMA EPIDERMÓIDE DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO, UNA COHORTE DE PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA MÉXICO, DE MARZO 2014 A AGOSTO 2017.**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN: RAIÓ-ONCOLÓGÍA

**PRESENTA**

DR. NARANJO ORNELAS EBER ALEJANDRO.

**ASESOR:**

DR. JESUS ZAMORA MORENO VARAONA.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## **AUTOR**

**NARANJO ORNELAS EBER ALEJANDRO**  
**MEDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO ONCOLOGÍA**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA, MÉXICO.**



## **TUTOR**

**DR: ZAMORA MORENO JESÚS.**  
**MEDICO ESPECIALISTA EN RADIO ONCOLOGÍA Y MEDICOADSCRITO AL SERVICIO DE RADIO**  
**ONCOLOGÍA.**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA, MÉXICO.**

# **AGRADECIMIENTOS.**

**A MI FAMILIA POR SU CONSTANTE APOYO EN TODO MOMENTO.**

**DR JESÚS ZAMORA MORENO, POR SU APOYO EN ESTE PROYECTO.**

**A TODOS MIS MAESTROS POR TODA SU ENSEÑANZA.**



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**2019**  
AÑO DEL CASTILLO DEL SUR  
EMILIANO ZAPATA



Instituto Nacional de Cancerología

## COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

**REF/INCAN/CI/0984/2019**

CDMX, a 10 de Octubre de 2019

**ASUNTO:** Estudio Retrospectivo

**Dr. Jesús Zamora Moreno**  
Investigador Principal  
Presente.

**Estimado Dr. Zamora:**

El proyecto titulado: "Análisis comparativo entre dos modalidades de fraccionamiento de radioterapia (hipofraccionado acelerado denso VS convencional) en carcinoma epidermoide en tumores de cabeza y cuello", se recibió y se registró en esta institución con el No. 2019/0098.

**Atentamente**

**Dr. David Francisco Cantú de León**  
Secretario del Comité de Investigación

# Contenido

Marco teórico.....	8
- Introducción.....	8
- Antecedentes.....	9
Pregunta de investigación.....	26
Hipotesis.....	26
Objetivo primario y secundarios.....	27
Justificación (aportación científica) .....	27
Material y métodos.....	28
- Diseño del estudio.....	28
- Periodo a evaluar y lugar de trabajo.....	29
- Universo y muestra.....	29
- Tamaño de muestra.....	29
- Criterios de inclusión y exclusión.....	30
- Procedimiento.....	30
- Material utilizado.....	30
Consideraciones éticas/ conflicto de interés.....	30
Análisis estadístico.....	31

<b>Discusión.....</b>	<b>51</b>
<b>Conclusión.....</b>	<b>57</b>
<b>Bibliografía.....</b>	<b>58</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>63</b>

## RESUMEN

Uno de los retos para el radio oncólogo es el tratamiento de los tumores de cabeza y cuello, ya que, en su mayoría de los casos, los pacientes se presentan en etapas clínicas avanzadas, lo que conlleva a un volumen de tratamiento elevado, teniendo como desventaja la espera de morbilidad aumentada relacionada a tratamiento, además de ser una intervención prolongada con al menos 6 semanas de prostración. Esto tiene como consecuencia el aumento de probabilidades de incumplimiento del tratamiento. Para ello se han realizado estrategias de fraccionamientos alterados, en los cuales se busca reducir el tiempo de tratamiento con la misma equivalencia de control tumoral. El presente trabajo realiza un análisis comparativo retrospectivo de la radioterapia hipo fraccionada acelerada densa con el esquema convencional de radioterapia en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, de una población de pacientes del Instituto Nacional de Cancerología México en el periodo de marzo 2014 a agosto 2017.



# MARCO TEÓRICO

## Introducción.

Los tumores malignos de la región de cabeza y cuello de acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) representan una incidencia anual de 555,000 casos alrededor del mundo, siendo más comunes en población masculina, con una relación hombre: mujer de: 4:1.

Alrededor del 90 % de los tumores localizados en cabeza y cuello son representados por el tipo histológico de carcinomas epidermoides. El carcinoma epidermoide en cabeza y cuello es el sexto cáncer más frecuente en el mundo, siendo los sitios más comúnmente afectados; el epitelio de la cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe <sup>33</sup>. El tratamiento de los tumores en cabeza y cuello idealmente es quirúrgico en cuanto sea posible, siendo actualmente un reto para el equipo multidisciplinario el tratamiento, ya que, en su mayoría de los casos, los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas, ya sea con criterios de irresecabilidad o que pertenezcan a un centro con poca experiencia en el manejo quirúrgico de estos pacientes, siendo una opción de tratamiento con radioterapia/quimioterapia de forma definitiva.

Dentro de los tratamientos con radioterapia en tumores de cabeza y cuello los esquemas con fraccionamiento convencional de (1.8 a 2.0 Gy) son los más utilizados, sin embargo, se han descrito otros fraccionamientos alterados con resultados comparables al esquema convencional.

Los esquemas hipo fraccionados de radioterapia en tumores de cabeza y cuello se sugieren que pueden ser utilizados dentro del contexto de tratamiento con intención definitiva o radical o como tratamiento paliativo, relacionándose en este último contexto un tratamiento asociado con muy buena respuesta al disminuir importantemente la carga tumoral, disminución de síntomas y mejoría de calidad de vida. <sup>32</sup>. Dentro de las ventajas de un tratamiento hipofraccionado se encuentra el tiempo de prostración acortado, lo que más seguridad de cumplimiento de tratamiento vs un curso largo de hasta 7 semanas de tratamiento.

# ANTECEDENTES

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Los tumores de cabeza y cuello actualmente representan el 4 % de todas las neoplasias malignas a nivel global, con una incidencia anual aproximada de 50 000 nuevos casos de diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, esto en estados unidos. Y 600 000 casos a nivel mundial. De todos los casos diagnosticados, cerca del 60 % son encontrados en etapas clínicas localmente avanzadas, sin enfermedad metastásica <sup>1</sup>.

En el 2012, GLOBOCAN informa que, en el 2008, medio millón de personas padecían algún cáncer de cabeza y cuello a escala mundial y se registraron 320,000 muertes debido a esta neoplasia<sup>2</sup>. México no se encuentra entre los primeros 20 lugares de mayor frecuencia en el mundo, pero sí entre los primeros 5 de América Latina, con un riesgo relativo de 7.5/100,000 habitantes y del 0.88%, aunque también se ha reportado un incremento constante en la prevalencia, principalmente en mujeres menores de 40 años no consumidoras de tabaco y alcohol, muy probablemente debido a alteraciones genéticas o bien a la infección por VPH. la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud reporta que la prevalencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe registrada entre 2004 y 2006 permanece estable y representa entre el 1.29 y el 1.44% de todos los casos registrados de cáncer<sup>3</sup>.

Sin embargo, en México las malignidades ubicadas en la cabeza y el cuello representan el 17.6% de la totalidad (108,064) de las neoplasias malignas reportadas al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) en el año 2002, de los cuales el 62% son de piel no melanoma. El siguiente grupo está constituido por las neoplasias malignas de las vías aero-digestivas superiores, que representan el 12% de las lesiones malignas en cabeza y cuello, con 2269 casos. Los sitios específicos se distribuyen de la siguiente forma: cáncer laríngeo, 42%; cáncer cavidad bucal, 37%; cáncer de fosas nasales y senos paranasales, 9%; cáncer de la orofaringe, 6%; cáncer de la nasofaringe, 3%, y el cáncer de hipofaringe también con un 3%. (Tabla 1). El tercer grupo lo constituyen las neoplasias malignas de la glándula tiroides con 1937 casos, que significan el 10% de las neoplasias de la cabeza y el cuello. La letalidad estimada para el cáncer de vías aero digestivas es la siguiente: cavidad bucal 62.4%, laringe: 93%, orofaringe cerca del 100%, hipofaringe 94%, nasofaringe 83% y, fosas nasales y senos paranasales 47%. (Tabla 2). 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<sup>4 35</sup>.

Con relación al cáncer del tracto aero digestivo superior (C y C) la presentación en etapas avanzadas es una constante <sup>5</sup>. En México, el 65% de los casos acuden en etapas local y regionalmente avanzadas. Esto se debe a indolencia por parte de los pacientes, pero también a una falta de suspicacia del médico de primer contacto, por lo que el diagnóstico se retrasa, deteriorando significativamente el pronóstico <sup>6</sup>. No es raro que muchos

pacientes hayan sido tratados como procesos infecciosos durante meses sin respuesta y que hayan acudido a múltiples odontólogos y médicos antes de establecer el diagnóstico <sup>7</sup>.

## **ANATOMIA**

Los tumores malignos de cabeza y cuello pueden variar de acuerdo a su sitio de origen, y de acuerdo a este sitio, las vías de diseminación y afección ganglionar diferirán de acuerdo a este, unos con mejor pronóstico que otros. Dentro de los sitios de cabeza y cuello se pueden clasificar por sitio anatómico de la siguiente manera: Senos paranasales/ cavidad nasal, nasofaringe, Orofaringe, Cavidad oral, hipofaringe, Laringe, glándula tiroides, glándulas salivales y primario de origen desconocido. Cada uno de estos sitios anatómicos presentan características individuales para cada tumor, como pronóstico, tipos histológicos, afección ganglionar, que caracteriza su historia natural de la enfermedad de forma específica <sup>8</sup>.

La mayoría de los tumores de cabeza y cuello se originan del epitelio, su historia natural difiere considerablemente de su localización. La forma de propagación del tumor, ya sea por continuidad, hemática o linfática, también va a depender del sitio primario del origen tumoral. A su vez por el sitio anatómico en el cual se desarrollan estos tumores, la extensión de la enfermedad y los numerosos órganos críticos adyacentes, dan lugar a el deterioro funcional grave del paciente, generando a su vez obstáculos para la erradicación de la enfermedad loco regional, siendo el fallo del control loco regional la causa principal de muertes relacionadas con cáncer de tumores de cabeza y cuello.

Como ya se ha mencionado, cada sitio anatómico es diferente, y presenta vías de diseminación distinta, esto es debido al importante drenaje linfático del cuello, este drenaje ha sido ampliamente descrito, y actualmente se tiene una clasificación por niveles ganglionares para delimitar de forma anatómica en nivel afectado. Esta clasificación a sido establecida por American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su octava edición. En esta clasificación se divide en 7 niveles ganglionares, (Figura 1) con sus respectivas áreas de drenaje y límites anatómicos (Tabla 3).

De acuerdo al sitio anatómico del tumor la diseminación ganglionar va diferir en cuanto al nivel afectado y % de afección. A continuación, se describen los sitios anatómicos con sus características de distribución por subsitios y diseminación ganglionar.

**Cavidad oral:** se divide en 7 subsitios anatómicos (tabla 4): labio inferior y superior, lengua móvil, piso de boca, encía, palar duro, trígono retromolar y mucosa oral, en general este subsitio representa el 30 % de las neoplasias de C y C, siendo los niveles principalmente afectados: Ib, II y III <sup>9</sup>.

**Orofaringe:** representa el 25 % de las neoplasias de C y C, con una incidencia de 10 000 por año, con incremento en las últimas décadas con asociación a VPH y presentación a menor edad, el 70% tiene afección ganglionar al diagnóstico, y el 15 % con enfermedad metastásica, Los subsitios de la orofaringe se encuentran:

senos piriformes, base de lengua, pared posterior, paladar blando y pilares amigdalinos. Los principales niveles ganglionares afectados son II, III IV <sup>10</sup>.

**Nasofaringe:** su incidencia varía de acuerdo a su área geográfica, con reporte de 25 a 50 casos por 100 000 habitantes en áreas endémicas vs 0.5 casos en áreas no endémicas. Su sitio de origen generalmente es en la fosa de Rosenmiuller, con una afección ganglionar al momento del diagnóstico de 65-80%, donde 50% es bilateral, el nivel II está afectado en 60% (el más común), seguido del nivel III, IV y V <sup>11</sup>.

**Laringe e hipofaringe:** es el sitio anatómico más comúnmente afectado, con un 35 % de los casos de tumores de C y C. La laringe se divide en 3 subsitios; la supraglotis, glotis y sub glotis, estas se diferencian en cuanto sitio de incidencia, siendo la glotis el sub sitio más afectado (3 veces más común), además que la glotis tiene menor prevalencia de afección ganglionar por menor drenaje linfático que los demás sub sitios, los niveles mayor mente afectados son el II con 54%, nivel III con 9% y el nivel V 24% <sup>12 13</sup>.

**Glándulas salivales:** representan del 3 al 5 % de los tumores de C y C, tienen mayor variedad de estripes histológicas, tienen un 40 % de afección ganglionar al momento del diagnóstico, y el nivel va de acuerdo a la glándula afectada, comúnmente afecta del nivel IA al IV.

Senos paranasales/ Cavidad nasal, son aproximadamente el 1% de las neoplasias de C y C, con cavidad nasal en 50%, seno maxilar 40% y el resto para senos etmoidales o esfenoides, alta incidencia de diseminación intracraneal, IPN con afectación a pares craneales, como: IV, V VI <sup>14</sup>.

## **HISTOLOGÍA**

Dentro de las histologías que se pueden presentar en los tumores de cabeza y cuello son principalmente los carcinomas epidermoides, los cuales representan > 95% de todas las neoplasias, otra histología es el adenoideo quístico, que es característico en glándulas salivales mayores y senos paranasales, otras histologías son los sarcomas, carcinoma linfoepitelial, carcinoma de Merkel, linfoma TNK, los canceres de piel como el basaloide, queratinizante, melanoma, estos últimos considerados aparte por su pronóstico y tratamiento diferente <sup>15</sup>.

## **Factores de riesgo**

Los factores de riesgo para el desarrollo de tumores de cabeza y cuello están relacionados íntimamente con conductas o estilos de vida, siendo el tabaco y el alcohol, entre los más reconocidos <sup>16</sup>. Estos hallazgos están fundamentados en las investigaciones de Pettit, donde encontró una relación de carcinomas epidermoides de cabeza y cuello del 25 % con el consumo de tabaquismo, y del 19 % al consumo de alcohol un 15 % a una dieta baja en vegetales. La carcinogenicidad es dependiente de dosis y se amplifica con la exposición a varios factores de riesgo a la vez <sup>17</sup>.

A continuación, se describirán aspectos importantes de los factores de riesgo asociados a carcinomas de cabeza y cuello.

### **TABAQUISMO.**

Fumar productos de tabaco (cigarrillos, cigarros, pipas) es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello. En los grandes fumadores de cigarrillos, existe un riesgo de cáncer de 5 a 25 veces mayor en comparación con los no fumadores<sup>18 19</sup>. Parece haber una relación dosis-respuesta, como lo ilustran las siguientes observaciones:

- Un estudio de casos y controles comparó a 605 pacientes con cáncer de cabeza y cuello con 756 controles. El riesgo relativo (RR) en los consumidores actuales de tabaco fue de 6.5. El RR aumentó con la duración del tabaquismo y disminuyó gradualmente después de dejar de fumar, sin riesgo excesivo a los 20 años<sup>20</sup>.
- En otro estudio de casos y controles, los pacientes que fumaban más de un paquete de cigarrillos por día tenían un aumento de 13 veces en el riesgo de cáncer de cabeza y cuello. La edad para comenzar a fumar (menores de 18 años) y la duración del hábito de fumar (mayores de 35 años) fueron factores de alto riesgo. Dejar de fumar se asoció con una disminución significativa en RR<sup>21</sup>. Otras exposiciones al tabaco también están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de cabeza y cuello. El consumo de cigarros y pipas se asocia con una mayor incidencia de cáncer de cabeza y cuello, y este aumento en el riesgo está presente incluso en aquellos que nunca han fumado cigarrillos<sup>19</sup>. El tabaco sin humo (tanto el tabaco de mascar como el tabaco) se asocia con un mayor riesgo de cáncer de la cavidad oral y la faringe.

De acuerdo con los datos de la Encuesta Global de Tabaquismo en Adultos – México, 2015, el 16.4% de la población de 15 años o más en el país son personas fumadoras activas; entre ellas, 10.6 millones son hombres y 3.8 millones son mujeres. La encuesta destaca además que, entre el 16.4% de las personas fumadoras, el 7.6% son fumadores diarios y el 8.8% ocasionales. Entre quienes declaran fumar a diario, el promedio de consumo es de 7.7 cigarrillos al día; mientras que la edad de inicio al fumar es de 16.5 años, entre el 2009, y el 2015, sí hay una disminución estadísticamente significativa en la edad de inicio al consumo; al haberse reducido de 17.6 años a 16.5 años de edad. La Ciudad de México mantiene el primer lugar en consumo cotidiano de tabaco en todo el país. De acuerdo con encuestas sobre esta adicción, en 2011 la CDMX mantenía una población consumidora de 23.6% y ahora tiene el 27.8%, sobre la media nacional que es de 17.6%.

### **Alcoholismo**

El consumo de alcohol de forma independiente aumenta el riesgo de cáncer en el tracto aerodigestivo superior, aunque a menudo es difícil separar los efectos del tabaquismo y el alcohol<sup>22</sup>. El RR de desarrollar cáncer de cabeza y cuello debido al alcohol parece ser dependiente de la dosis. Como ejemplo, un estudio informó un riesgo de cinco a seis veces mayor de cáncer de cabeza y cuello con una ingesta de alcohol mayor

de 50 g / día versus menos de 10 g / día (una bebida contiene aproximadamente 12 g de alcohol). El consumo de alcohol y el consumo de tabaco parecen tener un efecto interactivo y multiplicativo sobre el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello <sup>23</sup>.

Puede haber una interacción de susceptibilidad genética y consumo de alcohol sobre el riesgo de desarrollar cáncer de cabeza y cuello con polimorfismos genéticos de alcohol deshidrogenasa (ADH) y aldehído deshidrogenasa<sup>24</sup>.

#### **Factores de etiología viral:**

**Virus de Epstein Barr:** Este agente infeccioso está íntimamente relacionado como factor de riesgo para el desarrollo de carcinomas de nasofaringe. El genoma de este virus codifica varias proteínas, tales como antígenos nucleares de Epstein Barr y proteínas de membrana en latencia, las cuales afectan los mecanismos de proliferación celular, además de jugar un papel importante en la transformación y carcinogénesis <sup>25</sup>. Sin embargo, los carcinomas relacionados al virus de Epstein Barr tienden a tener mejor pronóstico que los tumores no relacionados, al igual a su distribución geográfica, siendo claramente diferente en población asiática la que se ve más relacionada <sup>26</sup>.

**Virus de papiloma humano VPH:** La relación causal entre el virus del papiloma humano (VPH) ha sido ya establecida para algunas neoplasias, en particular en tumores de origen de tejido epitelial <sup>27</sup>. En su mayoría de los tumores, tienen integrado el ADN de virus y más comúnmente los genomas de los subtipos de VPH 14 y 16, en contraste con los subtipos 6 y 11, los cuales están asociados a lesiones de carácter benigno <sup>28</sup>. Los carcinomas de amígdala principalmente, así como de lengua y piso de la boca tienen una alta prevalencia de la integración del ADN del virus del VPH. La razón por la cual este agente induce carcinogénesis, es principalmente por la activación de las proteínas E6 y E7, las cuales son esenciales para el proceso de transformación. E6 se une e inactiva la proteína supresora tumoral de p53, mientras que E7 degrada a pRb y así liberar factores de transcripción tales como E2F, confiriendo inestabilidad genómica. La importancia de la asociación del VPH con el tumor es pronóstica, ya que se tiene documentado que los pacientes con tumores de cabeza y cuello positivos para VPH, tienen mejor pronóstico (mejor respuesta a tratamiento), incluyendo la modificación de estadificación de la AJCC 8va edición en cáncer de orofaringe <sup>29</sup>. La incidencia de estos tumores relacionados a VPH ha ido en aumento de acuerdo a los registros epidemiológicos de los últimos años además que su diagnóstico se realiza en edades más tempranas a comparación de otros tumores, esto puede explicarse a la practicas de sexo oral con personas portados del virus <sup>30</sup>.

La infección por VPH 16 reviste gran importancia no solo desde el punto de vista etiológico, sino también pronóstico y terapéutico. Aproximadamente entre el 50 y el 75% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan esta infección y, si bien es más frecuente en el cáncer orofaríngeo, principalmente amigdalino, más de un tercio de las personas con cáncer de cavidad oral y laringe la padece <sup>31</sup>.

### **Manifestaciones clínicas y diagnóstico.**

La clínica es muy variada y depende de la localización. En general comienzan como síntomas inespecíficos y es la duración y progresión de los mismos los que orientan hacia una posible causa tumoral de los mismos. En efecto, y dependiendo de su localización, suelen debutar como induraciones, excrecencias, masas, alteraciones en la voz del tipo afonía o disfonía, obstrucción nasal unilateral, secreción nasal, dolor de oído, sangrado nasal, etc <sup>34</sup>. También puede haber disfunciones orgánicas como pérdida de audición y, si existe invasión de la base del cráneo especialmente en tumores de nasofaringe, visión doble u otra sintomatología neurológica. Aproximadamente, el 5% de los pacientes debutan con ganglios cervicales palpables (bultos en el cuello) como primera manifestación de un carcinoma epidermoide, llegando al 50% en el caso de los tumores de nasofaringe e hipofaringe, donde constituyen de forma frecuente el primer signo de la enfermedad <sup>36</sup>.

Para el diagnóstico debe realizarse una exploración física completa con especial atención al examen de la cavidad oral y orofaringe, laringoscopia indirecta, palpación cuidadosa de todas las cadenas ganglionares y otras exploraciones en función de las manifestaciones clínicas presentes. El diagnóstico definitivo viene dado por el estudio histológico del tumor primario o de los ganglios afectados si existieran. Otros análisis complementarios son: análisis completo, Tomografía Computarizada (TC) y/o Resonancia Magnética (RM) cervicofacial <sup>37</sup>. El estudio de extensión a distancia incluye de forma rutinaria una radiografía de tórax y/o otras exploraciones en función del tumor primario y su sintomatología. Una vez diagnosticado el tumor, se procede a la clasificación por estadios del mismo. Esto se hace siguiendo unas guías aceptadas por toda la comunidad científica - guías TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) que se basan en los factores "T", relacionado con el tamaño o extensión del tumor, "N" relacionado con la mayor o menor afectación ganglionar, y "M" con la presencia o no de metástasis a distancia.

### **TRATAMIENTO**

En la actualidad, el objetivo del tratamiento en los pacientes candidatos a intento preservador de órgano consiste en obtener control local, curación oncológica y conservación de un órgano funcional; esto es, mantener la capacidad tanto de deglutir normalmente por la vía oral como de ventilar con normalidad. Esta meta aún no se ha logrado en forma rutinaria en todos los enfermos. Sin duda, la posibilidad de seleccionar a los pacientes en quienes se tendrá éxito es un reto para el futuro inmediato. Un grupo interesante de pacientes lo constituye aquel con neoplasias localmente avanzadas cuya resección implica un deterioro importante de la calidad de vida por las secuelas que esta deja <sup>38</sup>. En ellos, la administración de quimioterapia neoadyuvante con el objeto de "disminuir el estadio" y ofrecer cirugía de menor magnitud ("hacerlos

resecables”) seguida por radiación podría ser, eventualmente, una alternativa adecuada a la paliación exclusivamente con radioterapia. A pesar de los progresos multidisciplinarios que se han

producido en los últimos años, la supervivencia global de tumores de cabeza y cuello sigue siendo mala debido a que la gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas. Las dificultades que presentan los pacientes a un rápido acceso al sistema de salud y a los centros de alta especialidad son probablemente el mayor obstáculo que se ha de superar.

### **MODALIDADES DE TRATAMIENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO**

Existen tres estrategias principales; cirugía, radioterapia y quimioterapia, de las cuales las 2 primeras van dirigidas a control local de la enfermedad y la última para control sistémico o radio sensibilizador, se pueden utilizar como estrategia única o combinadas, según sea el tumor y su etapa clínica. Estas modalidades van dirigidas principalmente a tratamiento radical si es posible con preservación de la morfología y función en cuanto sea lo más posible sin comprometer su eficacia.

#### **Tratamiento quirúrgico en tumores de cabeza y cuello.**

El tratamiento quirúrgico es considerado como la piedra angular en el tratamiento de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, siendo como primera estrategia de tratamiento en estos tumores. La lógica del porque la resección es el tratamiento principal radica en el fundamento de extracción del volumen celular tumoral en una sola intervención, lo que reduce las posibilidades de invasión y proliferación celular, así mismo con disminuir las probabilidades de metástasis. Una cirugía se considera optima cuando es una resección total con margen quirúrgico negativo (margen >5 mm). De caso contrario se requerirá de tratamiento adyuvante para mejorar el control local, caso con la radioterapia, y control sistémico en caso de la quimioterapia cuando cuente con extensión extracapsular ganglionar y márgenes macroscópicos positivos (R2). En algunos casos la cirugía podría no ser la opción de tratamiento de elección como sucede en los siguientes escenarios:

Tumores de laringe etapa clínica temprana, en la cual se prefiere la quimio radioterapia, por ofrecer la ventaja de preservación de órgano/función en un 66%.

En tumores de nasofaringe, donde por su localización de difícil acceso, la resección total del tumor es improbable, por lo que se opta por quimio radiación.

Tumores de labio etapa clínica temprana que involucra la comisura, en este escenario se prefiere tratamiento con radiación por la ventaja de preservación de función y estética. Generalmente se recomienda aplicación de braquiterapia, teniendo esta modalidad de tratamiento una efectividad de control local equívalete a la cirugía.



Enfermedad localmente avanzada (T4b), o en comorbilidades del paciente que pongan un riesgo quirúrgico elevado (inoperable),

Una vez catalogado al paciente como posible candidato a tratamiento quirúrgico, antes de proceder, se deben de valorar los criterios de ir reseccabilidad:

- Involucro de espacio pterigoideo con trismus.
- Invasión a base de cráneo, afección de nervio craneal.
- Extensión a nasofaringe o porción de la trompa de Eustaquio.
- Encasillamiento de arteria carótida.
- Extensión a cuello con involucro cutáneo
- Extensión directa a mediastino.

Al no haber contraindicaciones para la resección del tumor primario, la resección tendrá que ser completa siempre que sea posible y esta tendrá que ser en bloque, por lo que se prefiere que del borde clínico tumoral se observe mucosa sana (margen 1.5-2 cm). De acuerdo al origen tumoral la resección tendrá que llevar muestreo ganglionar (disección de cuello electivo) en caso de N clínica negativo al momento de estadificar. Para cavidad oral la disección será nivel I-III, orofaringe, hipofaringe, nasofaringe y laringe niveles II-IV. En caso de N1 -N3, se disecarán los niveles de acuerdo a los ganglios afectados y áreas de riesgo que generalmente se realizara una disección radica de cuello.

El papel del tratamiento quirúrgico en las recurrencias está bien definido, siendo la primera opción de tratamiento siempre y cuando sea reseccable, tanto para sitio primario como para recurrencias ganglionares.

### **Quimioterapia**

La quimioterapia es la utilización de fármacos llamados antineoplásicos o quimioterápicos cuyo objetivo es destruir las células tumorales. Como efectos colaterales también actúan sobre las células sanas, de forma más intensa sobre las células de crecimiento más rápido.

La quimioterapia para los tumores de cabeza y cuello se administra habitualmente por vía venosa, aunque existen algunos fármacos que se pueden administrar oral. El tratamiento se administra a intervalos fijos de tiempo que dependen para cada uno de ellos, por ejemplo, en los intervalos de los días 1, 22 y 43 de acuerdo al esquema por el estudio de los veteranos 1991 de cancer de larnge. Cada período de tratamiento se conoce como ciclo y puede variarse dependiendo de las condiciones del paciente <sup>41</sup>.

En general, se recomienda la radiación concurrente y 3 dosis de cisplatino.

Régimen estándar

---

#### Quimioterapia-Radiación Concomitante

Cisplatino 100 mg / m2 IV, q 3 semanas x 3 ciclos (días 1, 22, 43)

En los tumores de cabeza y cuello, la quimioterapia se administra según tres esquemas fundamentales:

- Neoadyuvante o previo a la cirugía o radioterapia: actualmente la quimioterapia de inducción no está estandarizada para todos los tumores de cabeza y cuello, donde se tiene mayor evidencia es en tumores de hipofaringe. En el estudio fase III de Hitt, demostró el beneficio de QT de inducción a base de CDDP /5FU seguido de QT/RT vs solo QT/RT, demostrando beneficio de mayor control local de 51 vs 65% p 0.016, pero con mayor toxicidad asociada, por lo que solo se recomienda en tumores voluminosos irreseccables, pacientes altamente seleccionados y en centros con experiencia.

- Adyuvante o después de tratamiento radical con cirugía o radioterapia: en este contexto se han identificado a los grupos que se benefician de la QT adyuvante. Generalmente se suele administrar de forma concomitante con la radioterapia, a considerar el estado funcional del paciente y toxicidad relacionada.

Dos ensayos aleatorios han demostrado mejores resultados con la adición de concomitancia con cisplatino y radiación postoperatoria, en pacientes con enfermedad localmente avanzada con ciertas características de riesgo para recurrencia. Ambos estudios compararon la adición de cisplatino concomitante (100 mg / m<sup>2</sup> en los días 1,22 y 43) a radioterapia versus radioterapia sola administrada después de la cirugía en pacientes con cánceres en etapa avanzada de cavidad oral, orofaringe, laringe o hipofaringe. El RTOG 9501 / Intergroup aleatorizó a 459 pacientes y mostró una mejoría significativa en tasas de control loco regional y supervivencia libre de enfermedad, pero no supervivencia global. La tasa de control local y regional a dos años fue del 82% en el grupo de terapia combinada versus 72% en el grupo de solo radioterapia. La supervivencia libre de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo de terapia combinada <sup>42</sup>. El ensayo EORTC 22931 asignó al azar a 334 pacientes y mostró una mejoría de 5 años supervivencia sin progresión del 47% frente al 36% y supervivencia global del 53% frente al 40% respectivamente, a favor del grupo de cisplatino concomitante <sup>43</sup>. Un análisis comparativo de los datos agrupados de los dos ensayos mostró que la extensión extracapsular y / o márgenes quirúrgicos involucrados fueron los únicos factores de riesgo para los cuales el impacto de la quimiorradiación concomitante fue significativo en ambos ensayos. También hubo una tendencia a favor de la combinación modalidad brazo en el grupo de pacientes que tenían enfermedad en estadio III-IV, infiltración perineural, embolias vasculares y / o ganglios linfáticos de nivel IV-V clínicamente positivos <sup>44</sup>

Algunos de los efectos secundarios de la quimioterapia en los tumores de cabeza y cuello son superponibles a los de la radioterapia, incluyendo dolor en la zona irradiada, boca seca, infecciones y cambios en el sabor de los alimentos. La mayoría de estos síntomas ceden con la finalización del tratamiento.

La quimioterapia produce efectos que son debidos a su acción sobre otras células del cuerpo, sobre todo las que más rápidamente se reproducen:

- Alteraciones sobre la médula ósea:

- Anemia: se debe a la disminución de los glóbulos rojos o hematíes. En los casos severos el paciente puede precisar transfusiones de sangre o ayuda con una hormona que estimula la producción de glóbulos rojos. (eritropoyetina)

- Neutropenia o bajada de defensas: es asintomática, pero en caso de infecciones durante el tratamiento puede ser más difícil la recuperación.
- Trombopenia: si es muy marcada puede asociarse a sangrado nasal o de mucosas.

Con el fin de detectar y corregir estas alteraciones, se realizan análisis de forma periódica y previos a la administración de cada nuevo ciclo de quimioterapia.

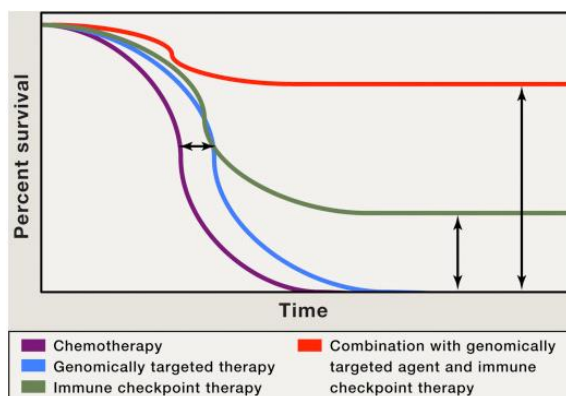
- Trastornos digestivos: la quimioterapia produce con frecuencia alteraciones del apetito, náuseas, vómitos y úlceras en la boca. Con el tratamiento adecuado se puede controlar en la mayoría de los pacientes.
- Mucositis: se define así la inflamación de la mucosa de la boca. Es uno de los efectos más frecuentes del tratamiento combinado con quimio y radioterapia en los tumores de cabeza y cuello. Favorece la infección por hongos y puede dificultar enormemente la correcta alimentación durante y después del tratamiento.

### Immunoterapia para el cáncer de cabeza y cuello

Los avances en la inmunoterapia han transformado la práctica de la oncología. La inmunoterapia para el tratamiento del cáncer se basa en el principio de que las células inmunes del huésped reconocen los tumores como extraños y pueden ser destruidos efectivamente por un sistema inmunitario activado<sup>57</sup>. A través de una mejor comprensión de los diversos mecanismos de control de la inmunidad, los inhibidores de los puntos de control, como la proteína anticitotóxica asociada a linfocitos T 4 (anti-CTLA-4) y la proteína de muerte celular anti-programada 1 (anti-PD-1), la inmunoterapia tiene resultados en respuestas duraderas y una mejor supervivencia en pacientes con cáncer avanzado o recurrente<sup>58</sup>.

En 2016, se demostró que 2 anticuerpos anti-PD1, nivolumab y pembrolizumab, mejoraron la SG en pacientes con carcinomas epidermoides de cabeza y cuello recurrente y metastásico y fueron aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para su uso en el entorno de segunda línea <sup>59</sup>. En comparación con la quimioterapia citotóxica estándar, la inmunoterapia mejora la SG con respuestas duraderas a la terapia, con una media de supervivencia de 8.4 meses vs 6.9 meses con QT, según los resultados de un estudio fase III (KEYNOTE 040).

Como se muestra en la gráfica, se ha demostrado que la inmunoterapia representa un beneficio en la supervivencia global y es sinergizada en combinación con la quimioterapia<sup>62</sup>.



A pesar de este progreso alentador, las tasas de respuesta a los inhibidores de PD-1 / PD-L1 en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello varían de 13% a 20%, mientras que la supervivencia mejora en solo 1 de cada 10 pacientes tratados.

#### **Combinación de inmunoterapia con radioterapia**

La radioterapia ha demostrado que bloquea las señales inhibitorias en las células T para liberar la función efectora de las células T y anti-OX40, un anticuerpo agonista que se dirige a OX40 y coestimulador de moléculas que se presentan por un período corto después de la estimulación antigénica. Debido a que la RT sigue siendo un medio eficaz para inducir la muerte celular y proporcionar antígeno tumoral al sistema inmunitario, el uso de la RT en combinación con la inmunoterapia se ha estudiado en entornos clínicos con resultados alentadores, sin embargo aún faltan estudios para validarlo como tratamiento estándar<sup>60</sup>.

#### **Combinación de quimioterapia con inmunoterapia**

Se han identificado varios mecanismos moleculares por los cuales la quimioterapia puede aumentar la respuesta inmune contra las células tumorales. Primero, inducir la muerte de células tumorales inmunogénicas da como resultado la liberación de antígenos tumorales, que son presentados por células dendríticas, y señales moleculares, tales como patrones moleculares asociados al daño que estimulan acumulativamente el sistema inmune. Segundo, la expresión del receptor 1 del péptido de formilo en las células dendríticas que favorece interacciones con las células cancerosas moribundas que expresan anexina-1. Tercero, la homeostasis y la inhibición están alteradas por la función de los linfocitos T-reguladores. Lo que traduce a posibles resultados sinérgicos con esta estrategia de terapia sistémica combinada.

#### **RADIOTERAPIA**

La radioterapia juega un rol importante en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, es una opción terapéutica frecuentemente elegida para lesiones en estadios tempranos, ya que es efectiva como el tratamiento quirúrgico en control local de la enfermedad, logrando mejores resultados cosméticos y preservación de la función normal de los órganos involucrados o adyacentes. En tumores en estadios avanzados, la radioterapia se utiliza como tratamiento complementario a la cirugía, para obtener en conjunto un mayor control loco regional de la enfermedad <sup>40</sup>.

El advenimiento de mejores técnicas de radioterapia, como la intensidad modulada, ha permitido disminuir la morbilidad secundaria a dicho tratamiento, principalmente en la esfera de la deglución, lo cual suele ser una complicación temprana mayor en pacientes con cáncer en las vías aero digestivas superiores.

### **Modalidades de tratamiento con radioterapia en tumores de cabeza y cuello:**

**La radioterapia externa (teleterapia)** en el tratamiento de estos tumores, generalmente utiliza rayos x de energía de 6 a 18 MV, ya sea con o sin algún componente de electrones, este tratamiento tiene principal función en primera línea en tumores de laringe, nasofaringe, orofaringe e hipofaringe, ya que preserva la función y la anatomía de los órganos.

La radioterapia puede administrarse de forma convencional (3D), con campos AP/PA y laterales, considerándose esta técnica como no estándar en la actualidad, aunque se podría aceptar su uso como en ciertos casos de cáncer de laringe temprano, en el cual se utiliza la caja laríngea, sin interferir con toxicidad relevante a órganos adyacentes. Actualmente se considera estándar las técnicas de alta conformación de dosis tales como la IMRT o VMAT en el tratamiento de tumores de cabeza y cuello, logrando gradientes de dosis deseados con toxicidad aceptable o menor a la esperada que en un plan 3D conformal<sup>40</sup>. Existen actualmente varias guías de recomendación para el contorno de estos tumores, como son las guías actualizadas del 2014 DAHANCA para niveles ganglionares. Dentro de las ventajas de realizar técnicas avanzadas es la de seleccionar volúmenes de tratamiento para escalamiento de dosis, y administrar dosis diferentes prescritas de acuerdo al área de riesgo, ya siendo administrada de forma secuencial, concomitante o integrado simultáneo.

**Braquiterapia:** Otra forma de administrar tratamiento con radiaciones es con braquiterapia, ya sea intersticial o intracavitaria como en el caso de nasofaringe con la sonda de Rotterdam. Esta modalidad es utilizada en centros con alta experiencia. Se suele utilizar en tumores superficiales de pequeño volumen y limitados, como en el caso de tumores de labio o cavidad nasal, donde se puede tener fácil acceso para la colocación de catéteres especializados, o se puede utilizar como BOOST o dosis adicional en tumores residuales, como es el caso de nasofaringe. Teniendo adecuado depósito de dosis de acuerdo a la distancia fuente y con toxicidad aceptable.

### **TIPOS DE FRACCIONAMIENTO EN CABEZ Y CUELLO**

#### ***Fraccionamiento convencional:***

Este esquema de tratamiento es el más utilizado en los centros oncológicos de todo el mundo, este consiste en administrar dosis de radiación ionizante de 1.8 a 2.0 Gy al día, de lunes a viernes, con un rango de dosis de 60 a 72 Gy según sea el contexto e indicación de Radioterapia de cada tumor. Esta descrito que estos esquemas son efectivos y con toxicidad aceptable, siempre y cuando se utilicen técnicas altamente conformadas (IMRT/ VMAT)<sup>45</sup>.

#### **Fraccionamientos alterados:**

Los conceptos radiobiológicos derivados de al menos hace 3 décadas han permitido la introducción de al menos dos esquemas de fraccionamiento de radioterapia alterados para el tratamiento de carcinomas de

cabeza y cuello. Estos regímenes de fraccionamiento se conocen como hiperfraccionamiento y fraccionamiento acelerado: el hiperfraccionamiento explota la diferencia en la sensibilidad a la radiación de los tumores y tejidos normales, manifestados en morbilidad tardía. Estos regímenes utilizados normalmente son con dosis de 80.5 a 81.6 Gy dadas en fracciones de 1.5 Gy por fracción dos veces al día con 6 horas de separación en una prostración de 6 semanas. En contraste con esquemas acelerados donde intentan disminuir la proliferación tumoral como causa más importante de falla al tratamiento con radioterapia. Se conocen varios esquemas de fraccionamiento acelerado comúnmente utilizados por el MD Anderson, donde se administran 54 Gy en 30 fracciones por 6 semanas, más BOOST de 18 Gy, administrada en fracciones de 1.5 Gy diarias de forma secundaria en las últimas 2.5 semanas, (utilizados ampliamente en orofaringe y laringe)

46.

### **¿Porque un esquema alterado en tumores de cabeza y cuello?: Hipo fraccionado/ alterado o hiperfraccionado**

#### **Evidencia radiobiológica.**

La distribución de la dosis de radiación en el tiempo que es administrada (dosis/Fx) es uno de los factores más importantes que determinan el desenlace en radioterapia (control local). En tratamientos con fraccionamiento convencional de tumores de cabeza y cuello avanzados, la supervivencia esperada es ineficaz, en general con una supervivencia global reportada a 2 años menor del 30%. A consecuencia de esto se han realizado varios esquemas de fraccionamiento hipo fraccionados, acelerados o hiperfraccionados como alternativa de tratamiento en tumores avanzados. Estos esquemas alterados con menor tiempo de tratamiento presentan mejor control loco regional, teniendo como efecto la minimización de la repoblación celular, otra de las justificaciones para estos fraccionamientos alterados, es su característica radiobiológica de radiosensibilidad, con un alfa/beta esperado de 10, lo que lo convierte en un blanco susceptible a la radiación.

En la última década se han publicado estudios de fraccionamientos alterados en tumores de cabeza y cuello, con resultados alentadores en control local, sin embargo, no existe suficiente evidencia que establezca un esquema optimo estandarizado, esto de acuerdo a la tasa de respuesta y toxicidad. Idealmente en los tumores avanzados de cabeza y cuello son agresivos por presentar áreas de hipoxia, lo que le resta radiosensibilidad al tumor, además de una habilidad de repoblación acelerada, lo que lo convierte en blanco de estudio para tratamientos agresivos que intervengan en la replicación celular, tales como fraccionamientos alterados junto con quimioterapia.

De acuerdo a la publicación de Pedicini P en el 2015, demostró la radiosensibilidad de los tumores de cabeza y cuello, con una estimación de un alfa/beta de 10. En su estudio encontró que existe una activación de células madre tras la irradiación, lo que conlleva a una repoblación celular post RT, lo que explica en la mayoría de los casos la falla loco regional. Ante este hallazgo se ha propuesto la modificación de tiempos de tratamiento

entre cada fracción, para así evitar la posible reparación del daño y repoblación celular, ya que además de activarse estas células, se encontró que tienen un tiempo menor de replicación. El tiempo medio estimado de repoblación encontrado fue de 19.2 días. Ante tal hallazgo se puede deducir que si se hiperfracciona un tratamiento, se aumentan las posibilidades de eliminar la repoblación celular y su reparación <sup>47</sup>.

**Radio resistencia tumoral:** dentro de las principales causas de pérdida de radio sensibilidades es la hipoxia tumoral, existiendo una relación entre tamaño tumoral y áreas de hipoxia. Sin embargo, se han descrito otros factores biológicos relacionados a la radiosensibilidad. Michael I en el 2007 describió que la expresión de factor inducible de hipoxia alfa 1 y más la anhidrasa carbónica se relacionan a radio resistencia. Este hallazgo lo corroboró en una cohorte de pacientes con tumores de cabeza y cuello avanzado, tratados con RT hipo fraccionada acelerada. De los resultados obtenidos se encontró que el 51 y 53 % de los tumores, tienen expresión de HIF1-2 alfa, y el 85% expresión de anhidrasa carbónica. Reportándose una respuesta total de 85.2%, y del resto de los pacientes con enfermedad persistente, se corroboró la presencia del factor inducible de hipoxia 1 alfa <sup>47 52</sup>.

***Evidencia bibliográfica que fundamenta la eficacia de esquemas alterados modificados.***

Los resultados del metaanálisis de Bohuris J 2006 Lacet mostro resultados de extensos ensayos aleatorizados que evaluaban los efectos radiobiológicos de esquemas de fraccionamiento alterado se producía un beneficio en supervivencia global (aumento de 3,4% adicional) a 5 años, en comparación con el fraccionamiento convencional, con una alta reducción significativa de muertes (8%) relacionadas a cáncer, sin incremento de la morbilidad tardía <sup>48</sup>. (tabla 5)

**Tabla 5: Mejorías absolutas a 5 años de esquemas hiperfraccionados y esquemas acelerados de pacientes con carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello.**

	Beneficio global	Valor p	Hiperfraccionamiento	Fraccionamiento acelerado sin BOOST	Fraccionamiento acelerado con BOOST
<b>Mejoría a los 5 años</b>					
<b>-supervivencia global</b>	+ 3.4%	0.003	+8.2%	+2.0%	+1.7%
<b>- control loco regional</b>	+6.4%	0.00001	+9.4%	+7.3%	+2.3%

### **Fraccionamiento Split course en tumores de cabeza y cuello.**

Los primeros ensayos de curso dividido (Split course) se realizaron con fraccionamiento convencional y el intervalo inter radioterapia fue de aproximadamente 4 semanas, que probablemente podría dar lugar a un aumento en el número de clones génicos resistentes. Respecto al tratamiento con dosis alta por fracción, queda muy claro por el Christie Hospital de Manchester su experiencia con radiación en dosis más altas por fracción, con técnicas de campo conservadoras que pueden resultar en un buen control local y con complicaciones mínimas <sup>49</sup>.

De acuerdo a lo publicado por Biswal en el 2000, con un esquema Split course de 30 Gy/10 Fx (1er curso) seguido de 30 Gy/15 Fx (2do curso), obtuvo una tasa de respuesta completa de 54% de los pacientes analizados <sup>50</sup>. El objetivo principal de la radioterapia de curso dividido (Split course) en los cánceres epidermoides de cabeza y cuello en estadio IV, son para lograr una buena paliación, que se notó entre 65% de los pacientes tratados con este esquema. En segundo lugar, la conversión de intención de radioterapia de paliativa a intención radical fue hasta en un 61%. Con esta experiencia sugerimos que la radioterapia de curso dividido es una prueba que debe probarse en tumores de cabeza y cuello avanzados seleccionados. Sin embargo, en el futuro una combinación de quimioterapia concomitante y fraccionamiento alterado podría mejorar el resultado de este grupo de pacientes con pobre pronóstico.

### **Radioterapia hipo fraccionada de alta dosis (denso).**

En un ensayo de 62 pacientes con Ca de C y C avanzado realizado por Sewit en el 2017, demostró una tasa de respuesta global en el primer seguimiento del 79%. La tasa libre de progresión local de un año fue del 50%. No se observó tasas de toxicidad aumentadas entre los pacientes tratados con dosis por fracción  $\geq 8$  Gray. Concluyendo que dosis altas con esquemas cortos se alcanzan tasas de control más altas de lo esperado <sup>51</sup>.

### **TRATAMIENTO DE TUMORES DE CABEZA Y CUELLO POR ETAPAS.**

**Tratamiento locorregional. Enfermedad temprana:** La cirugía y la radioterapia son las armas terapéuticas clásicas empleadas en el tratamiento de las neoplasias de cabeza y cuello. En líneas generales, en tumores pequeños (generalmente T1 y T2 N0 M0), ambas modalidades de tratamiento pueden considerarse igual de eficaces, optándose por una u otra en función fundamentalmente la localización tumoral y la experiencia del centro. En tumores de mayor volumen, suele ser necesario el empleo combinado de ambas modalidades. La disección ganglionar cervical permite eliminar las áreas de drenaje linfático en las que pudiera existir enfermedad, incluso microscópica. La resección puede ser radical (bilateral) o parcial (ipsilateral). En cuanto a la Radioterapia, esta se emplea sobre el tumor primario y las cadenas de drenaje linfático (cuello electivo).



Las modalidades de tratamiento en enfermedad temprana que se pueden distinguir en función del objetivo, y estas son:

- Tratamiento primario inicial radical de tumores localizados. También en el caso de CCC localmente avanzado con o sin asociación de tratamiento sistémico. La radioterapia constituye el pilar fundamental del tratamiento. Se administra mediante sesiones, usualmente entre 30-35 fracciones de unos 10 - 15 minutos aproximados diarios, de lunes a viernes (esquema convencional. En la mayoría de los Centros se dispone ya de aceleradores de última generación que permiten administrar la radioterapia de forma segura, limitando las dosis recibidas por los llamados órganos de riesgo, con la intención de reducir los efectos tanto agudos como crónicos tan frecuentes en estos pacientes (la llamada IMRT o intensidad modulada, la IGRT o Radioterapia guiada por imagen, etc).
- Radioterapia complementaria (adyuvancia): se emplea tras la resección quirúrgica del tumor, generalmente en lesiones con factores de riesgo para recurrencia, tales como ILV, IPN, Margen positivo; enfermedad ganglionar pT3- pT4, documentado en los resultados del beneficio de la radioterapia según Copper y Bernier NEJM 2000.
- Radioterapia paliativa: se administra con la finalidad de controlar síntomas, evitar la rápida progresión y evitar morbilidad relacionada al tumor como puede ocurrir con el dolor provocado por adenopatías voluminosas (radioterapia antiálgica), lesiones con riesgo de sangrado (hemostasia), compromiso de la vía aérea, etc. La radioterapia tanto cuando se administra de forma radical como postoperatoria, puede potenciarse con la administración simultánea de ciertos fármacos quimioterápicos, siendo el más utilizado en los CCC el cisplatino, que ha demostrado su poder radio sensibilizador tanto in vitro como in vivo. Efectivamente, hoy la radio-quimioterapia basada en el cisplatino constituye el tratamiento estándar en la mayoría de los pacientes con CCC. Lógicamente potencia tanto los efectos beneficiosos de la radioterapia (mayor muerte celular tumoral) como los efectos secundarios (mayor mucositis y alteraciones hematológicas) por lo que es de vital importancia la correcta selección de los pacientes para estos tratamientos, más eficaces, pero a la vez más tóxicos. No obstante, para los pacientes con contraindicación para el cisplatino, existen otras drogas como el carboplatino o el cetuximab, un anticuerpo contra un factor (egfr) presente en la mayoría de los CCC que tiene un parecido efecto radio sensibilizador pero con menor toxicidad que el cisplatino. A pesar del buen pronóstico con tratamiento estándar (cirugía o radioterapia) de los pacientes con enfermedad precoz, la mayor parte de los pacientes tienen enfermedad en estadios localmente avanzados (III y IV). En estos estadios el tratamiento, aunque puede ser curativo, resulta muy agresivo ya que generalmente incluye quimioterapia, radioterapia y/o cirugía. En casos de tratamientos con radioterapia (hiperfraccionada o con fraccionamiento estándar) y quimioterapia concomitante, más del 80% de los pacientes presentan grados altos (3-4) de toxicidad. El manejo correcto de ésta puede evitar o reducir los efectos secundarios y permitir la finalización del tratamiento, aumentando la probabilidad de control tumoral.

## **CUIDADOS DEL PACIENTES ANTES, DURANTE Y DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA.**

Dentro del tratamiento oncológico se tiene que considerar los cuidados del paciente antes, durante y después del tratamiento, en especial si es en tratamiento adyuvante concomitante, justificado en la importante morbilidad conferida por la toxicidad, dentro de estos cuidados se pueden desglosar en tres rubros: el cuidado dental, apoyo nutricional y rehabilitación integral del paciente.

**Cuidado dental:** La evaluación, tratamiento y prevención de cualquier patología bucal y dental pre existente en el paciente son parte de la gestión de evaluación, ya que las complicaciones varían de acuerdo al tipo de tumor y enfoque terapéutico, y los problemas leves pueden convertirse en complicaciones graves. Estas complicaciones pueden ser minimizadas o eliminadas si se tiene un buen control de evaluación odontológica.

De acuerdo a las recomendaciones de guías NCCN y de los expertos, cualquier intervención odontológica que se requiera para el paciente, esta deberá ser antes del tratamiento con radioterapia, ya que los cambios durante y posterior a la radioterapia como mucositis, xerostomía, fibrosis y cambios óseos, conllevan a posibles complicaciones ante patología bucal pre existente. Se recomienda que una intervención instrumentación odontológica se lleve a cabo 3 semanas antes del tratamiento oncológico, esto para asegurar una adecuada cicatrización, menor riesgo de infección o posible evento de osteonecrosis.

**El apoyo nutricional:** La nutrición de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello es fundamental, ya que es considerada como factor pronóstico la pérdida de peso ponderal, siendo significativa una pérdida de 10% en los últimos 6 meses. Los pacientes que reciben apoyo nutricional, mantienen un mejor balance de peso y de nitrógeno durante el curso de radioterapia con un mejor periodo de recuperación subsiguiente, lo cual reduce la posibilidad de modificación del tratamiento.

Se recomienda la colocación de sonda de gastrostomía de Dobhoff en pacientes con pérdida de peso mayor al 5%, ya sea por fluoroscopia o percutánea, lo cual asegura la alimentación del paciente, en especial en aquellos con tumores de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, el retiro de la sonda dependerá de la evolución e integración de una dieta normal al paciente.

**La rehabilitación y control de síntomas:** Es importante la rehabilitación post tratamiento, ya que el espacio masticador en muchos de los casos se encuentra involucrado dentro del volumen de tratamiento, lo que confiere posible fibrosis (trismus), lo cual se puede evitar o mejorar con adecuados ejercicios o dispositivos como TheraBita o Jaw Dynasplint.

El control de síntomas durante el tratamiento es muy importante, ya que asegura el cumplimiento de tratamiento, sobre todo en fraccionamientos convencionales que llevan hasta 7 semanas en finalizarlos. Una adecuada higiene oral es elemental, así como la realización de enjuagues alcalinos con bicarbonato 6 veces al

día, ya que reduce la carga de bacterias gran negativas, lo cual potencializa los efectos de mucositis por liberación de endotoxinas. El uso de aminofostina no ha sido esclarecido en prevención de mucositis.

Estos puntos descritos previamente relacionados a la toxicidad del tratamiento con radioterapia pueden ser minimizados con un tratamiento corto y efectivo, como puede ser un régimen hipofraccionado acelerado denso.

### **Pregunta de investigación**

- 1- ¿Existe beneficio en el control local al utilizar un esquema hipofraccionado acelerado denso de radioterapia en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello?**
  
- 2- ¿Existe alguna relación con las variables de la población que se relacionen con el beneficio de utilizar un esquema hipofraccionado acelerado denso de radioterapia en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello?**

### **Hipótesis:**

Un esquema hipo fraccionado acelerado denso (BID) de radioterapia en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello tiene resultados equivalentes al ser comparados con esquema de tratamiento convencional de quimioterapia/ radioterapia.

### **Hipótesis nula:**

En el tratamiento de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello con un esquema hipofraccionado acelerado denso no ofrece ningún beneficio en el control local.

### **Hipótesis alternativa:**

En carcinomas epidermoides de cabeza y cuello en el tratamiento se puede elegir entre un esquema convencional con quimioterapia/ radioterapia o un esquema hipofraccionado acelerado denso, con la misma posibilidad de obtener el mismo control local. Teniendo como ventaja que un esquema hipofraccionado acelerado es un tratamiento más corto y mejor tolerado.

**Objetivos:****Objetivo primario:**

Analizar las tasas de control local y supervivencia al usar un esquema no convencional de radioterapia hipofraccionado acelerado denso en el tratamiento de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello.

**Objetivo secundario:**

Analizar las variables de la población ligadas al control local y supervivencia en el uso de un esquema hipofraccionado acelerado denso de radioterapia en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, además de analizar la toxicidad y cumplimiento de tratamiento.

**Planteamiento del problema:**

En los tumores de cabeza y cuello el papel de la radioterapia actualmente es relevante, dado a que en la mayoría de los casos de cáncer diagnosticados sin etapas avanzadas lo que conlleva a un estado de irremediabilidad, siendo la radioterapia un tratamiento fundamental en estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento conlleva morbilidad intrínseca, además de ser un tratamiento prolongado, dificultando el cumplimiento de la terapia.

El ofrecer un esquema hipofraccionado acelerado intenso en estos pacientes, puede ofrecer beneficios control local, cumplimiento de tratamiento y menor toxicidad.

Actualmente no se cuenta con estudios controlados que evalúen el esquema hipofraccionado acelerado intenso en tumores de cabeza y cuello, el propósito será evaluar el efecto que presenta en una población de pacientes con cáncer de cabeza y cuello del Instituto de Cancerología México.

**Justificación:**

Los tumores de cabeza y cuello son un problema de salud ya que está fuertemente relacionada al tabaquismo, siendo en México en menos de dos décadas el número de fumadores se incrementó de 9 a 13 millones de personas y las enfermedades asociadas al tabaquismo matan a más de 53000 personas cada año, es decir, 147 cada día, con un aumento esperado en la incidencia de tumores de cabeza y cuello. Adicionalmente, más de la tercera parte de los habitantes de México están expuestos al humo del tabaco y en la región centro del país, el porcentaje se acerca a la mitad. Lo que pone a un incremento de incidencia de estos tumores, a edades más tempranas, caracterizados por ser más agresivos y diagnóstico en etapas avanzadas, representando un problema de salud pública, además del impacto económico en el sector salud y para el paciente.

La eficacia de los tratamientos hipofraccionados en tumores de cabeza y cuello aún no está bien estandarizada a razón de que hay pocos estudios publicados al respecto, hoy en día puede ser controversial, siendo objeto de proposición de nuevos trabajos para la validación de esta modalidad de tratamiento.

Realizando una búsqueda sistemática no se encontró estudios controlados que valoren la eficacia de un esquema hipofraccionado acelerado denso en tumores de cabeza y cuello.

Los principales beneficios de establecer el beneficio de un esquema hipofraccionado acelerado denso son:

- El tiempo corto de tratamiento, siendo a beneficio del paciente una prostración reducida para un cumplimiento de la dosis biológicamente equivalente planeada, ya que se sabe que en un esquema convencional la prostración llega a ser de hasta de 65 días (3 fases), aumentando la probabilidad de abandono de tratamiento.
- Disminución de posibles efectos adversos (toxicidad)
- Disminución de costos para la Institución y paciente.

El presente estudio valorará el efecto de un esquema de radioterapia hipofraccionado acelerado denso en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de población mexicana del Instituto Nacional de Cancerología, con el propósito de documentar la respuesta a tratamiento, la supervivencia, toxicidad. Además de presentar un antecedente bibliográfico que fundamente su posible efecto a favor de este esquema hipofraccionado de radioterapia, para posibles estudios controlados aleatorizados seleccionados que permitan establecer el rol de este tratamiento en determinada población.

## **Metodología:**

### **MATERIAL Y METODOS.**

#### **Diseño del estudio**

El presente estudio por las características de obtención y recolección de datos se considera un estudio retrospectivo.

#### **Periodo y lugar del estudio:**

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de cancerología México, en el periodo de del de marzo 2014 a agosto 2017. (Pacientes valorados en el periodo de la consulta externa de la población del Dr Jesús Zamora).

#### **Universo y muestra del estudio:**

El estudio se llevó a cabo en México solo con población mexicana del Instituto Nacional de Cancerología, diagnosticados histológicamente de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello que fueron tratados con radioterapia hipo fraccionada acelerada densa o fraccionamiento convencional.

### **Tamaño de muestra:**

El total de la población analizada dentro del periodo de marzo 2014 a agosto 2017 fue de un total de 68 pacientes analizados con diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello, de los cuales 27 pacientes fueron del grupo a comparar del esquema hipo fraccionado acelerado denso, y 41 pacientes del esquema convencional de radioterapia.

### **Procedimiento del estudio:**

#### **Criterios de inclusión:**

Se seleccionaron pacientes dentro del rango establecido, que presentaran con las siguientes determinantes.

- Diagnóstico de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello de los siguientes sitios: laringe, orofaringe, nasofaringe, senos paranasales, cavidad oral e hipofaringe.
- Cualquier grado histológico.
- Etapa clínica II-IVB (AJCC 8va edición)
- Sin enfermedad metastásica
- Con o sin tratamiento neo adyuvante.
- Edad a mayor a 18 años.
- Fraccionamiento hipofraccionado acelerado denso o convencional.

#### **Criterios de exclusión:**

Se excluyeron los pacientes que presentaran alguna de las siguientes características.

- Enfermedad metastásica.
- Otra histología que no fuera de estripe epidermoide.
- Tumor de la glándula tiroides.

## **Material utilizado:**

Dentro del material utilizado para la realización de este proyecto, se utilizó material del sistema archivo institucional y recursos electrónicos, como se enlistan más adelante:

- Expediente clínico electrónico de cada paciente.
- Expediente físico del archivo clínico del Instituto Nacional de Cancerología México
- Sistema operativo de tratamiento y planeación Eclipse de Varian.
- Sistema SPSS versión 23 para análisis estadístico.
- Sistema Excel para organización y recolección de datos.
- Programa Word Windows para redacción de información.

## **Consideraciones éticas/ conflicto de interés**

El presente análisis cuenta con registro al comité de ética e investigación para su elaboración. Por ser un estudio retrospectivo de una base de datos de paciente ya previamente tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, y al no haber violaciones a las normativas de comité de ética, se considera un estudio dentro de las normativas. No hay conflicto de interés entre los autores y colaboradores, no hay beneficio por parte de industrias farmacéuticas.

## **Análisis estadístico:**

Para el análisis estadístico en las variables cuantitativas y cualitativas (nominal y ordinal), se emplearon la estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y dispersión con porcentaje y rangos.

Para evaluar la relación y asociación de las variables más importantes del estudio, se utilizó el método de chi cuadrada ( $\chi^2$ ) o prueba de Fisher (cuando aplicara) para las variables categóricas. Para la evaluación de supervivencia se utilizó el análisis de Kaplan Meier con análisis de Longrank, teniendo en cuenta el valor de  $p < 0.05$  como significativa. El análisis se realizó con el sistema operativo SPSS versión 23.

## Resultados:

### Análisis descriptivo /frecuencias

#### Población analizada:

#### *Descripción del tratamiento*

La población analizada en el presente estudio se dividió en dos brazos de tratamiento; el Brazo 1 (hipo fraccionamiento acelerado denso), donde se prescribieron 24 Gy bi fraccionado (BID), con al menos 6 horas de diferencia entre cada sesión de radioterapia. La dosis por fracción fue de 3 Gy. Figura 1.

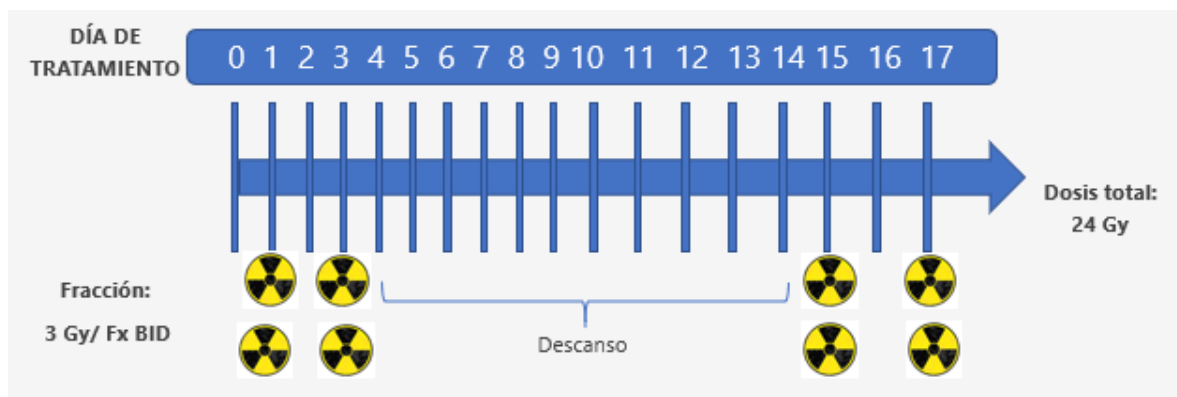


Figura 1.

Otro esquema utilizado de hipo fraccionamiento fue de dosis total de 23 Gy, con dosis por fracción de 5 Gy/ Fx los días 1 y 3, posteriormente dosis de 6.5Gy/ Fx los días 15 y 17. Figura 2.

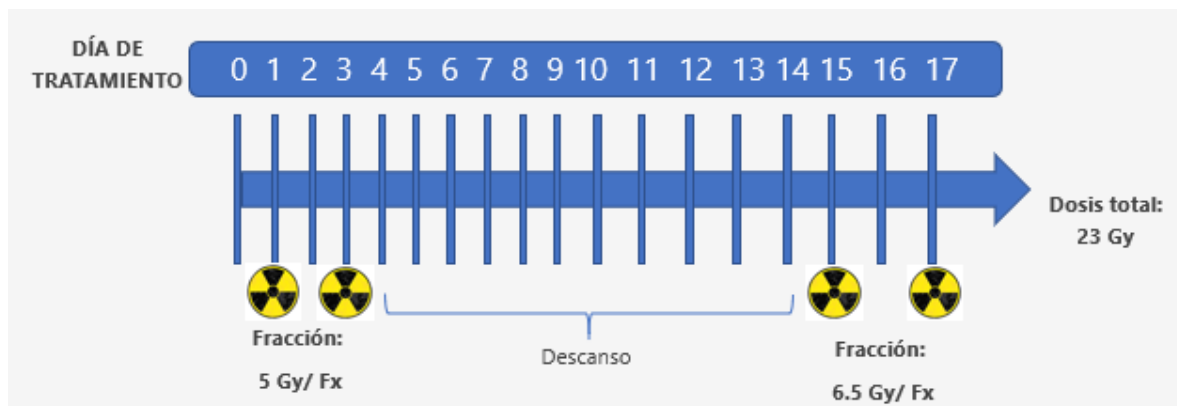


Figura 2.



Dentro de la población que se analizó se obtuvo un total de n: 68 pacientes con diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello corroborado por estudio histológico, de los cuales 27 (39.7%) corresponden al grupo de radioterapia hipo fraccionada acelerada densa, de los cuales 19 de los 27 pacientes fue con fraccionamiento BID de 24 Gy, y 41 pacientes (60.3%) correspondientes al tratamiento estándar de radioterapia.

	<b>HIPOFRACCIONADO</b>		<b>CONVENCIONAL</b>	
<b>FRACCIONAMIENTO</b>	n	%	n	%
<b>TOTAL 68</b>	27	39.7	41	60.3

### **Distribución del fraccionamiento:**

De los pacientes analizados dentro del brazo de hipofraccionamiento el 59.2% fueron para un esquema de dosis total de 24 Gy BID, el 37.1% fue para el esquema de dosis total de 23 Gy, y un solo paciente (3.7% recibió un esquema de dosis total de 25 Gy.

En el brazo de fraccionamiento convencional, la dosis mínima otorgada fue de 60 Gy, con un máximo de hasta 72 Gy, temiendo en su mayoría con un 51.3% con dosis de 70 a 72 Gy, ningún paciente de tratamiento adyuvante entro dentro de este rango de dosis.

<b>DOSIS DE RT</b>	<b>HIPOFRACCIONADO</b>		<b>CONVENCIONAL</b>	
	n	%	n	%
<b>24 GY BID</b>	16	59.2	-----	-----
<b>23 GY</b>	10	37.1	-----	-----
<b>25 GY/2.25</b>	1	3.7	-----	-----
	-----	-----	-----	-----
<b>70 -72 GY</b>	-----	-----	21	51.3
<b>60-70 GY</b>	-----	-----	20	48.7

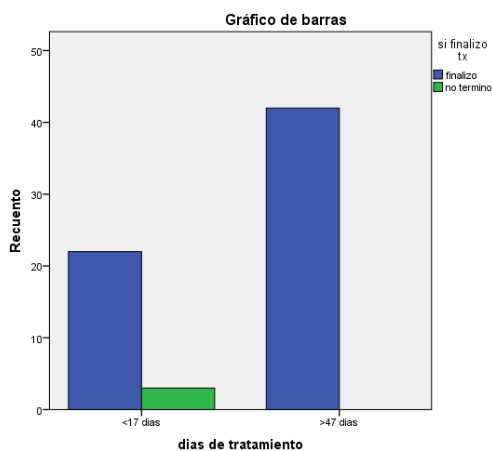
Dentro de las características del capo de tratamiento en su mayoría presentó cobertura a sitio primario y cuello bilateral, con un 92.6% en hipofraccionamiento y en 92.7% en fraccionamiento convencional, un solo paciente recibió tratamiento a cuello unilateral, perteneciente al brazo de hipofraccionamiento, el cual presentó progresión en sitio fuera de campo de tratamiento (cuello contralateral).

En el 100% de las planeaciones de tratamiento del brazo de hipofraccionamiento el tratamiento con fue con técnica 3D, administrado con acelerador lineal Clinac 2100 o UNIQUE, energía de 6 Mv. En el brazo de fraccionamiento convencional el 80.5% se realizó en 3D conformal, el 14.7% con técnica de IMRT y el 4.8% con VMAT, todos con acelerador lineal con energía de 6 Mv.

La protracción del hipofraccionamiento fue de un rango de 14 a 17 días, y del fraccionamiento convencional 47 a 73 días.

### Días de tratamiento (protracción).

Una de las ventajas de realizar un tratamiento corto es la posibilidad de finalizar el tratamiento, ya que es menor el número de veces que se requiere acudir al servicio para la administración del tratamiento, se realizó la comparación para valorar la predilección de un esquema corto medido en protracción (< 17 días) o un esquema convencional (> 47 días). En este análisis se encontró significancia estadística  $p: 0.04$  al encontrar predilección por un esquema convencional, al tener el 100% de cumplimiento de tratamiento, en el esquema < 17 días, 3 pacientes no cumplieron tratamiento, de los cuales dos era con intención paliativo, y el otro perdió seguimiento posterior a la valoración inicial. Sin embargo, estos 3 pacientes contaban con un volumen tumoral extenso (148, 112 y 536 cm<sup>3</sup>).



TÉCNICA DE RT	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	0.042
CONVENCIONAL	27	100	33	80.5	
IMRT	0	0	6	14.7	
V MAT	0	0	2	4.8	

CARACTERÍSTICAS DEL CAMPO	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P ( $\chi^2$ )
	n	%	n	%	0.699
SOLO PRIMARIO	2	7.4	3	7.3	
CUELLO BILATERAL	25	92.6	37	90.3	
CUELLO UNILATERAL	0	0	1	2.4	

### **Edad de los pacientes:**

La edad de los pacientes incluidos dentro del estudio todos fueron mayores de edad, en el grupo de hipofraccionamiento el rango de edad fue de 54 a 92 años, y en el grupo de fraccionamiento convencional fue un rango de 26 a 82 años. Siendo la edad mas prevalente la población mayor a 65 años.

EDAD	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	N	%	n	%	
< 65	10	37	18	43.9	0.219
>65	17	63	23	56.1	

### **Genero de los pacientes:**

La distribución de pacientes en general dentro del análisis n:53 correspondieron a sexo masculino y n:15 a sexo femenino. Con una relación hombre mujer de 3.5: 1. Separado por los brazos de tratamiento 77% (n:21) correspondieron a sexo masculino en el grupo de hipofraccionamiento, con 22.3% (n:6) para sexo femenino. En el grupo de fraccionamiento convencional, 78.1% (n:32) fueron hombres y 21.9% (n:9) para mujeres.

SEXO	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
HOMBRE	21	77.7	9	21.9	0.916
MUJER	6	22.3	32	78.1	

### **Estado funcional:**

En la valoración del estado funcional de los pacientes incluidos dentro del estudio se valoró con la escala de ECOG, que va del 0-5, teniendo el siguiente valor cuantitativo: 0: asintomático, 1: Incapacidad para actividades forzadas, realiza su vida cotidiana, 2: ambulatorio, auto cuidado, incapaz para trabajar, se mantiene en cama < 50% del día, 3: vida en cama o sillón > 50% del tiempo, 4: incapacidad total silla o en cama 100% del tiempo, 5: muerte. En el grupo de hipofraccionamiento no se representó a ningún paciente como asintomático (ECOG 0), el 44.4% representó ECOG de 1, 48.2% ECOG de 2 y 7.4% ECOG de 3, ningún paciente con estado de 4. En el brazo de fraccionamiento convencional, en su mayoría fueron con ECIG de 1 con un 80.4%, seguido de ECOG de 2 con 19.6%.

EGOG	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	N	%	n	%	0.293
1	12	44.4	33	80.4	
2	13	48.2	8	19.6	
3	2	7.4	0	0	
4	0	0	0	0	

#### Etapa clínica:

Dentro del grupo de hipofraccionamiento no se encontró a ningún paciente con etapa I. La etapa más representativa en este brazo de tratamiento fue la EC IV con 81.5% (n:22), en etapa clínica III con 7.4% (n: 2), y 11.1% (n: 3) en etapa clínica II. Para el grupo de fraccionamiento convencional el 51.3% (n:21) fueron EC IV, par EC III fue de 29.2% (8n: 12), en EC II con 4.8% (n: 2), se incluyeron EC I con 9.7% (n: 4), 2 pacientes no fueron clasificados por haber sido operados fuera del Instituto 4.85 (n: 2).

ETAPA CLÍNICA	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	0.019
I	0	0	4	9.7	
II	3	11.1	2	4.8	
III	2	7.4	12	29.2	
IV	22	81.5	21	51.3	
PO FINC			2	4.8	

#### Sitio tumoral:

De acuerdo al sitio de origen del tumor se encontró que laringe fue el sitio más común en ambos brazos de tratamiento, de forma global representó el 54.4% de todos los casos. Separado por brazo, en hipofraccionamiento laringe fue de 63.% (n: 17), para el convencional representó el 48.7% (n: 20), el segundo sitio más común fue el de orofaringe, con un total de 11 casos (16.1%) de forma global, siendo para hipofraccionado 14.8% (n: 49 y para convencional de 17.1% (n: 7) seguido en tercer lugar los de cavidad oral, con 14.8% en hipofraccionado y 9.7% en convencional. No hubo tumores de hipofaringe en hipofraccionado mientras que en el convencional solo fue 1 caso (2.4%).

SITIO TUMORAL	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
S. PARANASALES	1	3.7	3	7.3	0.488
NASOFARINGE	1	3.7	6	14.6	
OROFARINGE	4	14.8	7	17.1	
CAVIDAD ORAL	4	14.8	4	9.7	
LARINGE	17	63.1	20	48.7	
HIPOFARINGE	0	0	1	2.4	

#### Características patológicas del tumor:

De los factores pronósticos para recurrencia más importantes tales como estado ganglionar, margen invasión linfovascular, grado de diferenciación tumoral, invasión perineural y margen quirúrgico fueron analizados.

El estado ganglionar positivo tubo predominancia en el brazo de hipofraccionamiento con un 70.3%, con un 29,7% para N negativo, en el brazo de fraccionamiento convencional sucedió lo contrario, con un 34.1% con enfermedad ganglionar positiva y un 65.9% para enfermedad ganglionar negativa. Teniendo un impacto como factor pronóstico para desenlace oncológico adverso, tales como recurrencia o progresión. Teniendo una relación del 22.2% del total de los pacientes del brazo de hipofraccionamiento con enfermedad ganglionar relacionada a la progresión del tumor durante el seguimiento, y un 100% de los pacientes que presentaron respuesta parcial o enfermedad estable están relacionados a N positivo.

ESTADO GANGLIONAR	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
POSITIVO	19	70.3	14	34.1	0.806
NEGATIVO	8	29.7	27	65.9	

La invasión linfovascular fue similar en ambos brazos de tratamiento en un 14.8% vs 21.9% para convencional, siendo en la mayoría de los casos reportada como negativa. Para la invasión peri neural se reportó de similar magnitud para ambos grupos, con un 18.5% positivo en hipofraccionamiento vs 17.1% en fraccionamiento convencional.

El grado histológico fue en su mayor categoría para el grado 2 de diferenciación celular con porcentajes de 88.9% en hipofraccionamiento y de 85.2% para el convencional, el grado 3 fue de 7.4 de hipofraccinados (n:2), de los cuales ambos (100%) están relacionados a recurrencia o progresión durante su seguimiento.

ILV	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
POSITIVO	4	14.8	9	21.9	0.543
NEGATIVO	23	85.2	32	78.1	

IPN	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	N	%	
POSITIVO	5	18.5	7	17.1	0.753
NEGATIVO	22	81.5	34	82.9	

GRADO HISTOLOGICO	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
G1	1	3.7	3	3.4	0.934
G2	24	88.9	35	85.2	
G3	2	7.4	3	3.4	

El estado del margen quirúrgico de los pacientes que recibieron tratamiento de forma adyuvante, fue en su minoría para resecciones totales (R1), con un 7.4% en los hipo fraccionados y 4.8% para convencional, siendo en los del grupo de hipofraccionamiento todos los R0, se presentaron con respuesta clínica completa. Para la resección con enfermedad microscópica residual (R1) fue predominante en el brazo de fraccionamiento convencional con un 14.6% vs 7.4%, con una progresión registrada en hipofraccionamiento. Con enfermedad macroscópica residual (R2) fue de 14.8% en hipofraccionamiento, donde 2 de 4 pacientes (50%) presento progresión de la enfermedad.

MARGEN QX	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL	
	n	%	n	%
R0	2	7.4	2	4.8
R1	2	7.4	6	14.6
R2	4	14.8	1	2.4
NO VALORABLE			2	4.8

### **Intención de tratamiento:**

En el grupo de hipofraccionamiento se presentaron 3 escenarios, el de intención definitiva 33.3% (n: 9), paliativo 37.1% (n: 10) el escenario más común por ser el estadio IV el más representativo del grupo de hipofraccionamiento. Y el adyuvante 29.6% (n: 8). En el tratamiento de fraccionamiento convencional el 58.5% (n:24) fue con intención definitiva, el 31.7% (n: 13) para tratamiento adyuvante, el 7.3% (n:3) para esquema paliativo, en estos pacientes se les otorgó dosis convencional por un estado funcional aceptable (ECOG de 1-2), además 1 (2.4%) paciente recibió esquema convencional como tratamiento de rescate.

INTENCIÓN DE TRATAMIENTO	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
DEFINITIVO	9	33.3	24	58.5	0.017
ADYUVANTE	8	29.6	13	31.7	
PALIATIVO	10	37.1	3	7.3	
RESCATE	0	0	1	2.4	

### **Tratamiento con quimioterapia:**

En el grupo de hipofraccionamiento solo un paciente (3.7%) recibió quimioterapia concomitante, con un solo ciclo de cisplatino, el resto de la población no recibió quimioterapia (96.3%) al ser un esquema de radioterapia alterado, tal conducta fue tomada por el servicio de oncología médica al poder esperar toxicidad aumentada en este grupo de pacientes. En el grupo de fraccionamiento convencional en su mayoría si recibieron quimioterapia con el 73.1% (n:30) y 26.9% no la recibieron (n: 11). Los esquemas utilizados fueron a base de platino y taxol. Con un rango de 1 a 4 ciclos otorgados. 15 pacientes recibieron 3 ciclos, 10 pacientes con 2 ciclos, 5 con 1 ciclo y un solo paciente recibió 4 ciclos.

RECIBIÓ QT	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
SI	1	3.7	30	73.1	0.001
NO	26	96.3	11	26.9	

### **Tipo de respuesta clínica posterior a tratamiento**

La respuesta se valoró clínicamente posterior al término del tratamiento para ver el efecto del tratamiento, el rango de tiempo de la valoración posterior al tratamiento fue de 1 a 2 meses posterior de término de la prostración. Posteriormente se valoró el evento (respuesta completa, enfermedad estable, progresión o recurrencia) durante su seguimiento.

En el grupo de hipofraccionamiento el 48.2% (n:13) presentaron respuesta clínica completa posterior al tratamiento, de los cuales (n:8) pacientes el tratamiento fue de forma adyuvante, que representa el 100% de este subgrupo, uno de ellos presentó progresión de la enfermedad en cuello contralateral, sitio que no se incluyó dentro del campo de tratamiento. De los que presentaron respuesta clínica completa n:7 fueron etapa clínica IV, 3 etapa clínica III, 3 etapa clínica II.

Los que presentaron respuesta parcial en el brazo de hipofraccionamiento fue el 44.4% (n:12), de los cuales fueron representados por completo a los que pertenecían a etapa clínica IV, y los que presentaron progresión durante el tratamiento fue el 7.45(n:2), tomando en cuenta que estos pacientes se encontraban en intención paliativa y con tumores voluminosos.

En los pacientes con fraccionamiento convencional el 65.8% (n: 27) presentaron respuesta clínica completa posterior a término de tratamiento, donde el 37% corresponden a etapa clínica 4 y otro 37% a etapa clínica III, el 14.8% a EC I el 34.2% presentaron respuesta parcial (n:14) de los cuales n:11 era etapa clínica IV y solo n:2 etapa clínica II, no se reportó casos de progresión durante o al término del tratamiento.

<b>TIPO DE RESPUESTA CLÍNICA posterior a TX</b>	<b>HIPOFRACCIONADO</b>		<b>CONVENCIONAL</b>		<b>P (Xi<sup>2</sup>)</b>
	n	%	n	%	0.124
<b>COMPLETA</b>	13	48.2	27	65.8	
<b>PARCIAL</b>	12	44.4	14	34.2	
<b>PROGRESIÓN</b>	2	7.4	0	0	

### **Lugar de recurrencia/ progresión durante el seguimiento:**

Se realizó análisis de evento adverso posterior a término del tratamiento durante su seguimiento, tales eventos fueron: recurrencia o progresión local, loco regional, distancia o ningún evento adverso. En el brazo



de hipofraccionamiento el 37.1% (n:10) no presento evento adverso, el 40.7% (n:11) presento recurrencia local, y el 11.1% (n: 3) presento enfermedad a distancia.

En el fraccionamiento convencional se reportó el 63.4% (n: 26) sin ningún evento adverso. El 21,9% (n:9) con recurrencia local, el 9.7% (n: 4) con recurrencia loco regional y el 4.8% con enfermedad a distancia.

LUGAR DE RECURRENCIA O PROGRESIÓN	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	0.708
NINGUNA	10	37.1	26	63.4	
LOCAL	11	40.7	9	21.9	
LOCOREGIONAL	3	11.1	4	9.7	
DISTANCIA	3	11.1	2	4.8	

#### Sitios de metástasis:

En su mayoría de los pacientes no presentaron metástasis de forma global, representando el 8.8% los que si lo presentaros, con 4 pacientes del grupo de hipofraccionamiento y 2 pacientes en el de fraccionamiento convencional. De los sitios de metástasis solo se reportaron a pulmón, con el 14.9 % de la población de hipofraccionado y 4.8% del convencional, no se reportaron otros sitios de metástasis a distancia.

Los pacientes que presentaron metástasis, el 100% pertenecían a etapa clínica IV, donde el 50 % son de laringe, 33% corresponden a nasofaringe y 16 % a hipofaringe.

SITIO DE METASTASIS	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	0.185
NINGUNO	23	85.1	39	95.2	
HUESO	0	0	0	0	
PULMÓN	4	14.9	2	4.8	
CEREBRO	0	0	0	0	
HÍGADO	0	0	0	0	
OTRO	0	0	0	0	

### **Tiempo registrado con el desenlace durante el seguimiento:**

En el brazo de hipofraccionamiento en vanto oncológico adverso menor a 3 meses fue de 33.3% vs 17.1% del convencional, de 3 a 6 meses fue de 11.1% en hipofraccionamiento y 7.3% en convencional, en 3 pacientes (11.1% se reportó posterior a un año con hipofraccionamiento, mientras el 2.4 % para fraccionamiento convencional. De los pacientes que presentaron respuesta completa y continuaron en vigilancia, fue un 26,7% (n:8) en hipofraccionamiento, de los cuales 62.5% fue de forma adyuvante y 37.5% de forma definitiva, del total de estos pacientes el 37.7 eran etapa clínica IV. Mientras que los que continuaron en vigilancia en fraccionamiento convencional solo 6 pacientes (22%) fueron EC IV.

TIEMPO DEL DESCENLACE	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
	n	%	n	%	
< 3MESES	9	33.3	7	17.1	0.040
3-6 MESES	3	11.1	3	7.3	
6-12 MESES	1	3.7	2	4.8	
>1 AÑO	3	11.1	1	2.4	
VIGILANCIA	8	26.7	27	65.8	
SE PERDIO	3	11.1	1	2.4	

### **Toxicidad relacionada al tratamiento:**

Se realizó una evaluación de la toxicidad en ambos brazos de tratamiento durante el seguimiento de los pacientes. La toxicidad evaluada fue en cuanto a los efectos adversos más comunes; xerostomía, mucositis y esofagitis.

Dentro de los síntomas más tempranos se encontraron la mucositis de la cavidad oral, para toxicidad grado 1 del brazo de hipofraccionamiento fue en su mayoría de la población, reportada de un 59.3%, vs 48.7% de fraccionamiento convencional, en toxicidad grado 2, fue de 18.5% vs 21,9% respectivamente, no se reportaron toxicidad moderada-grave en ninguno de los dos brazos de tratamiento.

El análisis de la esofagitis fue reportada para toxicidad grado 0 (sin síntomas) en un 66.7% del grupo de hipofraccionamiento vs un 2.4% de fraccionamiento convencional, siendo claramente una diferencia de los paciente que no presentaron sintomatología vs los que si, siendo a favor de un esquema corto hipofraccionado, la toxicidad gardo1-2 fue de 33.3% en hipofraccionado vs95.4% de fraccionamiento convencional, no se reportó toxicidad en grado 3-4 en hipofraccionamiento, mientras que en el convencional fue de 2.4% (n:1) para toxicidad grado 3.

En la valoración de la xerostomía el 37.1% se reportó sin alteración (Grado 0) de la salivación para el grupo de hipofraccionamiento, vs el 17.1%,teniendo mayor índice de pacientes sin trastorno de la salivación en un esquema corto hipofraccionado, seguido de toxicidad leve a moderada (grado 1- 2) en un 48.0% 14.9% vs 56.1% 26.8%, respectivamente, no se reportaron durante el seguimiento toxicidad grado 3 o 4.

XEROSTOMIA	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
GRADO	n	%	n	%	0.762
0	10	37.1	7	17.1	
1	13	48.0	23	56.1	
2	4	14.9	11	26.8	
3	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	

ESOFAGITIS	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
GRADO	n	%	n	%	0.001
0	18	66.7	1	2.4	
1	6	22.2	22	53.6	
2	3	11.1	17	41.6	
3	0	0	1	2.4	
4	0	0	0	0	

MUCOSITIS	HIPOFRACCIONADO		CONVENCIONAL		P (Xi <sup>2</sup> )
GRADO	n	%	n	%	0.729
0	6	22.2	12	29.2	
1	16	59.3	20	48.7	
2	5	18.5	9	21.9	
3	0	0	0	0	
4	0	0	0	0	

#### Desenlace oncológico y su relación con factores asociados.

##### Brazo de hipofraccionamiento alterado:

De los pacientes que recibieron el esquema hipofraccionado acelerado denso y que presentaron respuesta clínica completa posterior a tratamiento fue de (n:13) 48.2% hasta el registro de su última consulta fueron

(n.9) 33.3% que actualmente se encuentran en vigilancia, del resto, presentando 4 eventos oncológicos adversos en este grupo, 2 recurrencias y 2 progresiones durante su seguimiento. De los 2 paciente que presentaron recurrencia se vio asociado con el grado 3 de diferenciación celular, y enfermedad ganglionar, de los pacientes que presentaron progresión se asoció con ILV y IPN positiva y estado de margen quirúrgico positivo (n:1 de R1 y n:1 con 2).

De las 6 progresiones documentadas, todas pertenecían a etapa clínica IV, un de ellas fue de forma inmediata, justificada por el abandono de tratamiento con radioterapia, solo recibió 6 Gy. De los pacientes con enfermedad estable se vio relacionada con etapa clínica IV en 3 de los 3 casos reportados y G2 de diferenciación celular, a estos pacientes la intención de tratamiento fue de carácter paliativo por enfermedad avanzada.

La respuesta parcial del brazo de hipofraccionamiento (n:7), el 100% presentaban enfermedad ganglionar, el 14% a ILV y IPN positiva, en su totalidad era etapa clínica IV, y el 71% eran de carácter paliativo. Las respuestas parciales obtenidas, fueron registradas con disminución del tumor de al menos del 80% del volumen inicial. Uno de ellos falleció por trauma a cráneo.

#### **Brazo de fraccionamiento convencional.**

Del grupo de fraccionamiento convencional, el total de pacientes que presentaron respuesta completa hasta la fecha de su última consulta fue de (n:21) 48.8%, donde el 28.5% era etapa IV, el 47.6% etapa III, 2.3% etapa II y el 6.9% etapa I. Ninguno fue de carácter paliativo, 47% fue con intención definitiva y el resto adyuvante. El 100% recibió quimioterapia durante el tratamiento.

Las progresiones de la enfermedad fueron de 10 casos, 2 (20%) de ellos relacionados a enfermedad ganglionar, 30% a ILV, 20% a IPN. En relación a la estadificación, el 80% eran EC IV y G2 de diferenciación.

Las recurrencias obtenidas, el 72 % fueron EC IV, el 28 % con enfermedad ganglionar y 14% con ILV, de los cuales que fueron llevado de forma adyuvante, todos tenían bordes positivos.

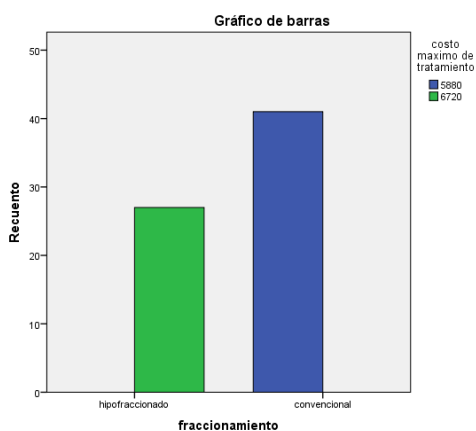
#### **Costos de tratamiento por fraccionamiento.**

Los costos de tratamiento presentaron una diferencia sustancial respecto a un tratamiento hipo fraccionado de radioterapia vs a un fraccionamiento convencional. Esta tendencia se presenta en todos los niveles socioeconómicos analizados del tabulador del Instituto. La diferencia proporcional es de 8,6 veces más en fraccionamiento convencional que en hipo fraccionamiento.

Nivel socioeconómico	1	2	3	4	5	6	7	8
<i>costo por Fx:</i>	67	134	336	712	1008	1142	1344	1680
<i>Costo total</i>								
<i>Hipo Fx:</i>	268	536	1349	5696	4032	4568	5376	6720
<i>Costo total</i>								
<i>Convencional:</i>	2345	4690	11760	24920	35280	39970	47040	58800

### Resumen de procesamiento de casos

	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
	fraccionamiento * costo maximo de tratamiento	68	100.0%	0	0.0%	68



### Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	68.000 <sup>a</sup>	1	.000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	63.887	1	.000		
Razón de verosimilitud	91.365	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	67.000	1	.000		
N de casos válidos	68				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.72.

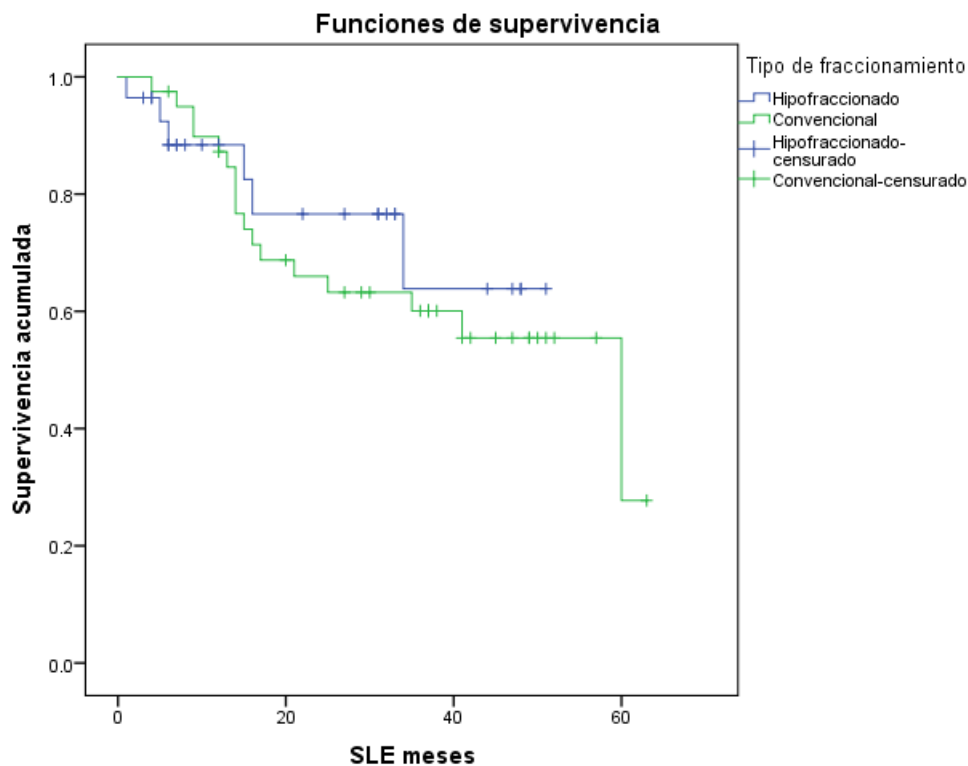
b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

## ANALISIS DE SUPERVIVENCIA

### ANALISIS SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

Para los análisis de supervivencia se tiene que mencionar que la relación de pacientes tratados con esquema de fraccionamiento alterado a fraccionamiento convencional es de 1: 1.5. Los pacientes no fueron aleatorizados y proceden de una cohorte retrospectiva unicéntrica.

En el análisis de supervivencia libre de enfermedad se logró un máximo de 63 meses y una media de 43 meses, en el grupo de fraccionamiento convencional y un máximo de 51 meses y una media de 39 meses en el grupo de hipo fraccionamiento. La diferencia de los grupos no fue estadísticamente significativa, pero si se observa tendencia a un comportamiento similar al del grupo de fraccionamiento convencional, esto se puede explicar por el número reducido de pacientes incluidos dentro del análisis.



**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Tipo de fraccionamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hipofracionado	39.204	4.078	31.212	47.195	.	.	.	.
Convencional	42.140	3.792	34.708	49.572	60.000	13.759	33.032	86.968
Global	43.315	3.140	37.161	49.470	60.000	13.637	33.271	86.729

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

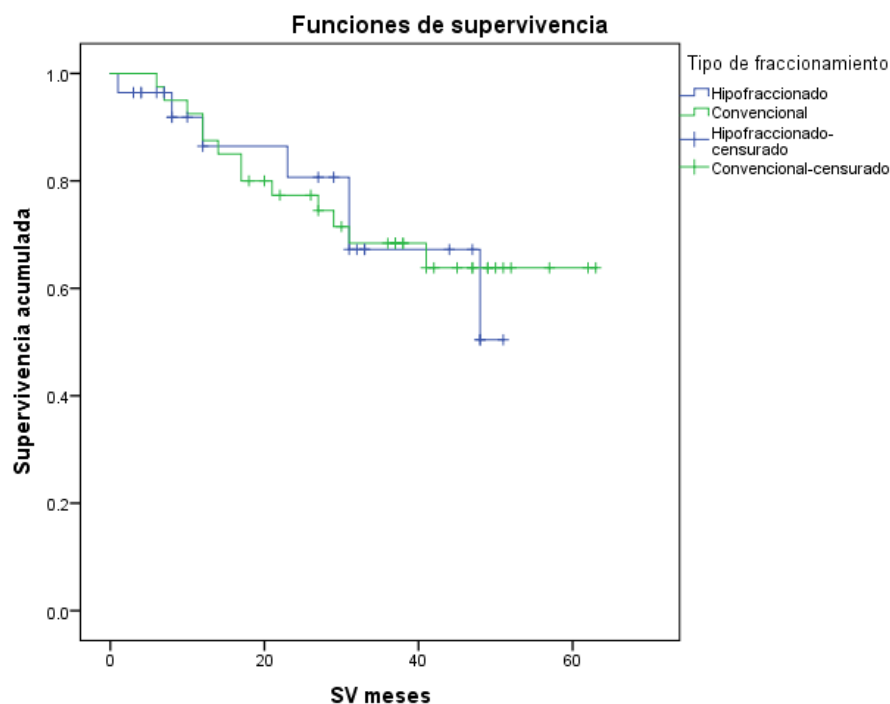
### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.291	1	.590
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.128	1	.721

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tipo de fraccionamiento.

### ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Al igual que en la supervivencia global, no fue estadísticamente significativa (p:0.8), con una supervivencia media en el grupo de fraccionamiento convencional de 47 meses, vs una media de 40 meses para el grupo de hipo fraccionamiento. A pesar de no ser significativo, existe tendencia a ser similar.



### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Tipo de fraccionamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hipo fraccionado	40.326	3.524	33.420	47.233	.	.	.	.
Convencional	47.614	3.525	40.705	54.522	.	.	.	.
Global	47.126	2.899	41.444	52.808	.	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.024	1	.878
Breslow (Generalized Wilcoxon)	.004	1	.953

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Tipo de fraccionamiento.

## Supervivencia libre de evento adverso

La supervivencia libre de evento adverso (recurrencia/progresión/ enfermedad estable) fue notoria entre ambos grupos, con estimación de una mediana de 29 meses para el grupo de hipo fraccionamiento y una mediana de 50 meses para fraccionamiento convencional, siendo estadísticamente significativo con una p: 0.016. Esto puede explicarse a la falta de tratamiento con quimioterapia en el grupo de hipo fraccionados y a la relación del volumen tumoral (mayor número de pacientes dentro de contexto paliativo)

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Fraccionamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hipo Fx	26.116	3.787	18.693	33.539	29.000	11.198	7.053	50.947
convencional	42.989	3.382	36.359	49.618	50.000	8.502	33.337	66.663
Global	37.299	2.877	31.661	42.938	38.000	7.868	22.578	53.422

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	5.850	1	.016

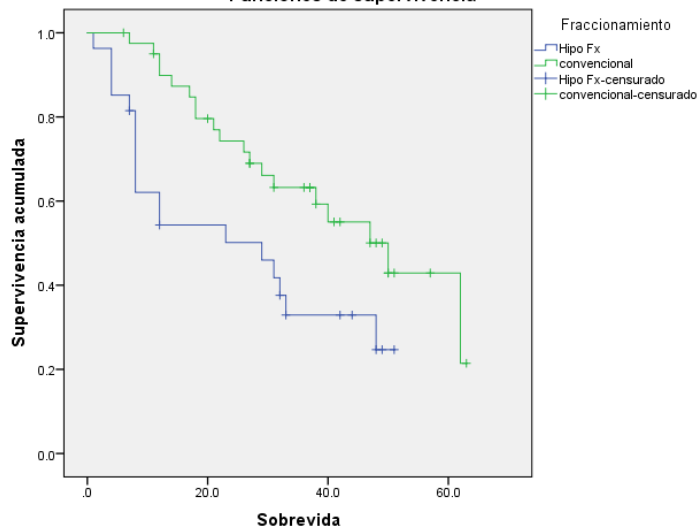
Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Fraccionamiento.

## Kaplan-Meier

**Resumen de procesamiento de casos**

Fraccionamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hipo Fx	27	18	9	33.3%
convencional	41	19	22	53.7%
Global	68	37	31	45.6%

**Funciones de supervivencia**



## Supervivencia por sexo (hombres)

En el análisis de supervivencia global por género en el grupo de sexo masculino presentó tendencia estadísticamente significativa (p: 0.03) a ser menor con esquema hipo fraccionado vs esquema convencional. Con una media de 29 vs 37 meses respectivamente).



En el grupo de mujeres la diferencia no fue significativa ( $p: 0.4$ ), con media de 41 y 51 meses. La población femenina fue representada en su minoría en ambos grupos de tratamiento, con 6 y 9 pacientes respectivamente.

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Fraccionamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hipo Fx	26.040	3.638	18.910	33.171	29.000	14.181	1.206	56.794
convencional	37.139	2.576	32.090	42.188	37.000	1.802	33.468	40.532
Global	32.774	2.232	28.399	37.149	36.000	2.444	31.210	40.790

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Comparaciones globales**

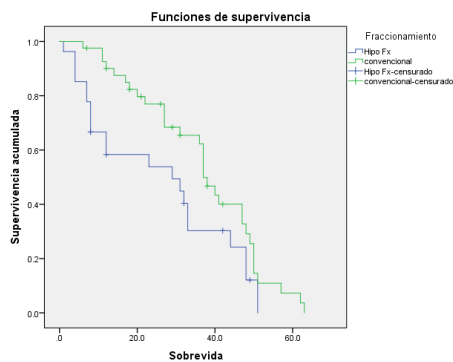
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	4.430	1	.035

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Fraccionamiento.

**Kaplan-Meier**

**Resumen de procesamiento de casos**

Fraccionamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hipo Fx	27	21	6	22.2%
convencional	41	32	9	22.0%
Global	68	53	15	22.1%



**Supervivencia por sexo (mujer)**

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Fraccionamiento	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
Hipo Fx	41.307	3.478	34.489	48.124	49.000	5.208	38.792	59.208
convencional	51.624	3.235	45.282	57.965	.	.	.	.
Global	49.961	2.787	44.498	55.424	.	.	.	.

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Comparaciones globales**

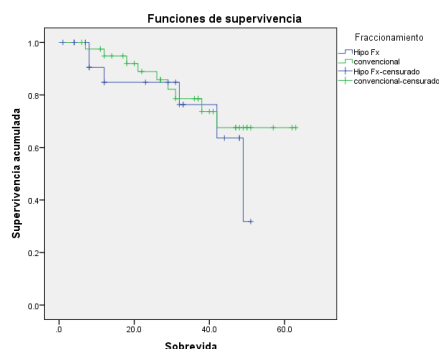
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.559	1	.455

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de Fraccionamiento.

**Kaplan-Meier**

**Resumen de procesamiento de casos**

Fraccionamiento	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
Hipo Fx	27	6	21	77.8%
convencional	41	9	32	78.0%
Global	68	15	53	77.9%



### Supervivencia por etapa clínica (IV)

Para la valoración de supervivencia por etapa clínica IV, se realizó el análisis por división, (EC IVA y ECIVB). Donde se encontró lo siguiente.

En EC IVA se obtuvieron un total de 23 casos, 11 de hipo fraccionamiento de los cuales 5 están vivos y 12 del fraccionamiento convencional, de los cuales 7 están vivos. La media de supervivencia para el hipo fraccionamiento fue de 43 meses vs 36 para el fraccionamiento convencional, sin tener significancia estadística (p: 0.5).

Para el grupo de EC IVB. Se registraron un total de 17 casos, 7 pertenecieron a hipo fraccionamiento y 10 para tratamiento convencional. Solo un paciente de hipo fraccionamiento se encuentra vivo, y 5 (50%) de los pacientes de fraccionamiento convencional aun viven. La media de supervivencia es de 26 meses vs 30 meses, a favor del tratamiento convencional, sin diferencia estadísticamente significativa.

#### Resumen de procesamiento de casos

TIPO DE EC IVA -IVB	FRACCIONAMIENTO	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
IVA	Hipofraccionado	11	6	5	45.5%
	Convencional	12	5	7	58.3%
	Global	23	11	12	52.2%
IVB	Hipofraccionado	7	6	1	14.3%
	Convencional	10	5	5	50.0%
	Global	17	11	6	35.3%
Global	Global	40	22	18	45.0%

#### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

EC IVA -IVB	TIPO DE FRACCIONAMIENTO	Media <sup>a</sup>				Mediana			
		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
				Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
IVA	Hipofraccionado	43.057	3.755	35.698	50.417	49.000	7.782	33.747	64.253
	Convencional	36.170	4.378	27.589	44.752	40.000	4.720	30.748	49.252
	Global	39.270	3.131	33.134	45.407	44.000	3.937	36.283	51.717
IVB	Hipofraccionado	26.400	4.114	18.336	34.464	.	.	.	.
	Convencional	35.190	2.454	30.381	40.000	37.000	5.204	26.800	47.200
	Global	33.783	2.828	28.240	39.327	37.000	5.078	27.047	46.953
Global	Global	37.780	2.389	33.097	42.463	40.000	2.550	35.002	44.998

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

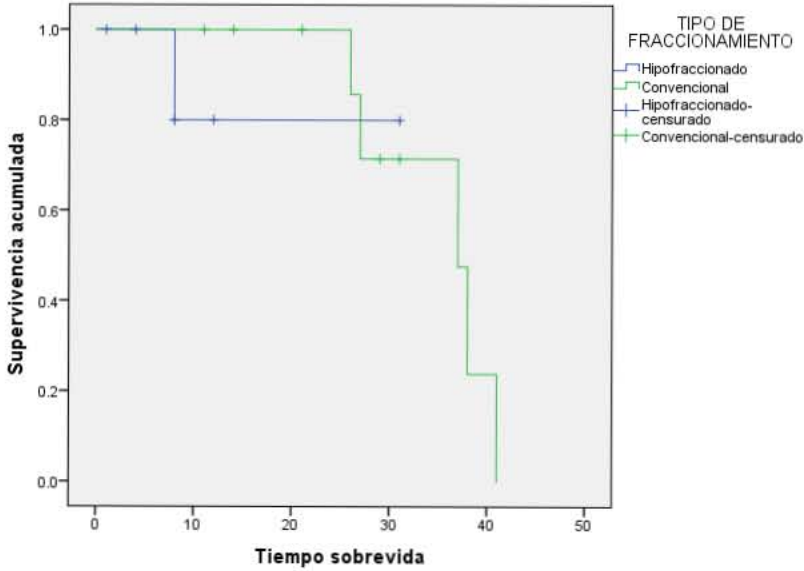
#### Comparaciones globales<sup>a</sup>

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.388	1	.534

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TIPO DE FRACCIONAMIENTO.

**Funciones de supervivencia**

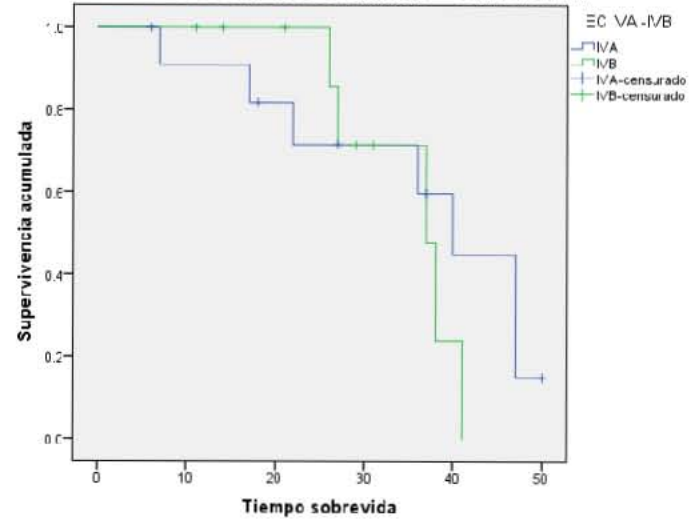
**ECIVAIB = IVB**



**Estrato: TIPODEFRACCIONAMIENTO = Convencional**

**Funciones de supervivencia**

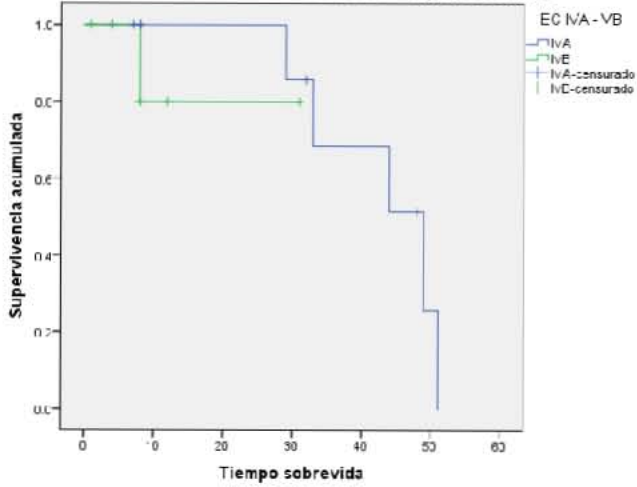
**TIPODEFRACCIONAMIENTO = Convencional**



**Estrato: TIPODEFRACCIONAMIENTO = Hipofraccionado**

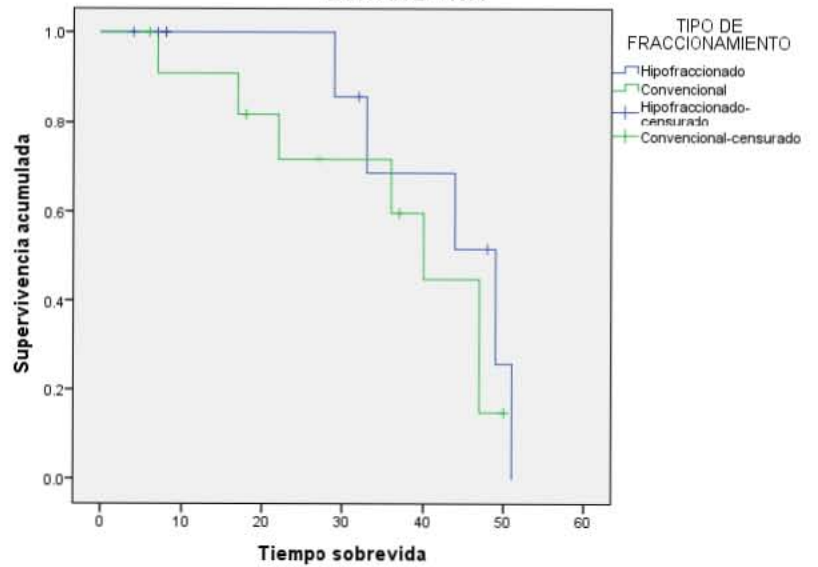
**Funciones de supervivencia**

**TIPODEFRACCIONAMIENTO = Hipofraccionado**



**Funciones de supervivencia**

**ECIVAIB = IVA**



## Supervivencia por volumen tumoral.

En volúmenes mayores a 100 cm<sup>3</sup>, los dos esquemas tienen mayor similitud hacia la misma tendencia de respuesta, efecto contrario a la tendencia a mejor supervivencia con fraccionamiento convencional con volúmenes menores. Esto se puede explicar por factores del micro ambiente tumoral, es decir, a mayor volumen, mayor área de zonas de hipoxia, por lo que genera áreas menos radiosensibles a un fraccionamiento convencional de radioterapia, siendo un esquema hipofraccionado alterado una opción para compensar este efecto biológico. Entre las diferencias obtenidas, se demostró que tiene significancia estadística (p: 0.049).

Para tumores con menos de 50 cm<sup>3</sup>, se obtuvieron medias de supervivencia mayores respecto a volúmenes mayores, con una media máxima de 48 meses en fraccionamiento convencional y 34 meses para el hipo fraccionamiento. En tumores con volumen intermedio (50-100 cm<sup>3</sup>), las medias de supervivencia fueron similares para los dos fraccionamientos, con 19 meses vs 18 meses.

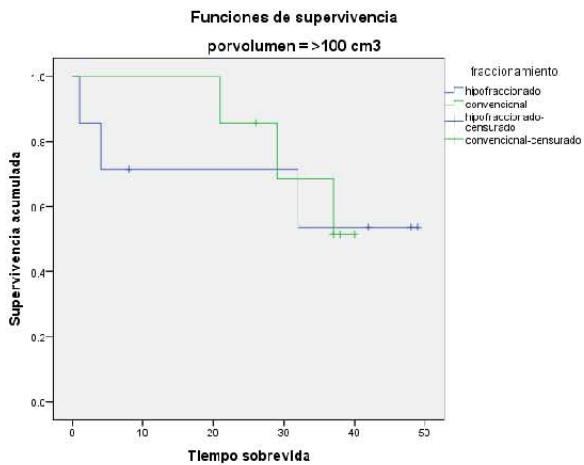
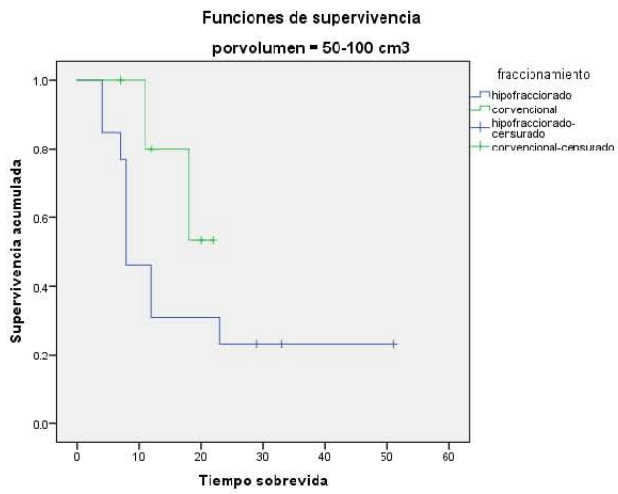
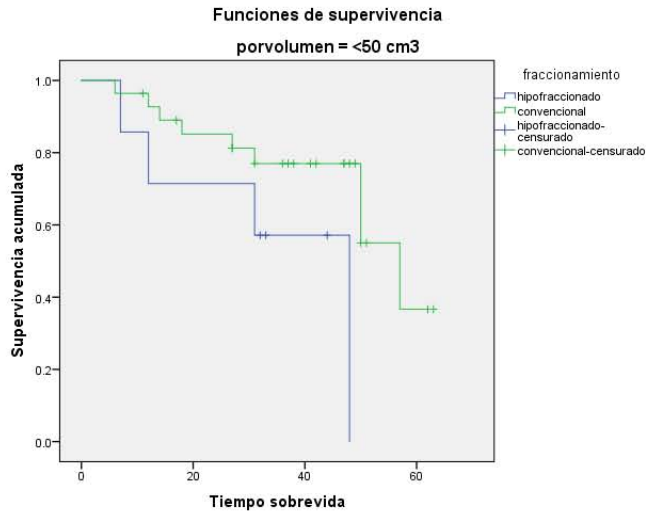
por volumen	fraccionamiento	N total	N de eventos	Censurado	
				N	Porcentaje
<50 cm <sup>3</sup>	hipo fraccionado	7	4	3	42.9%
	convencional	28	9	19	67.9%
	Global	35	13	22	62.9%
50-100 cm <sup>3</sup>	hipo fraccionado	13	10	3	23.1%
	convencional	6	2	4	66.7%
	Global	19	12	7	36.8%
>100 cm <sup>3</sup>	hipo fraccionado	7	3	4	57.1%
	convencional	7	3	4	57.1%
	Global	14	6	8	57.1%
Global	Global	68	31	37	54.4%

### Comparaciones globales<sup>a</sup>

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.861	1	.049

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de fraccionamiento.<sup>a</sup>

a. Ajustado para por volumen.



## Supervivencia por afección ganglionar.

Grafica de supervivencia de acuerdo al hipo fraccionamiento y convencional.

Resumen de procesamiento de casos

estatus ganglionar	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
N0	25	25	0	0.0%
N1	10	10	0	0.0%
N2	29	29	0	0.0%
N3	4	4	0	0.0%
Global	68	68	0	0.0%

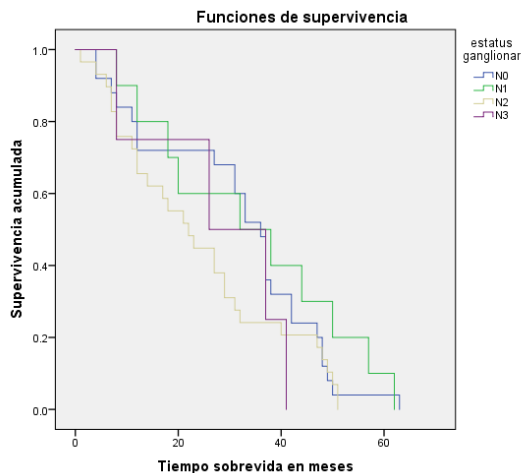
Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

estatus ganglionar	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
N0	31.480	3.334	24.945	38.015	36.000	2.498	31.104	40.896
N1	34.100	6.056	22.230	45.970	32.000	14.230	4.109	59.891
N2	24.207	2.998	18.331	30.083	22.000	4.485	13.209	30.791
N3	28.000	7.382	13.530	42.470	26.000	14.500	.000	54.420
Global	28.559	2.042	24.557	32.561	29.000	2.474	24.151	33.849

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	3.546	3	.315

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de estatus ganglionar.



## Supervivencia global del hipo fraccionamiento de acuerdo al estatus ganglionar.

### Resumen de procesamiento de casos

estatus ganglionar	N total	N de eventos	Censurado	
			N	Porcentaje
N0	9	9	0	0.0%
N1	4	4	0	0.0%
N2	13	13	0	0.0%
N3	1	1	0	0.0%
Global	27	27	0	0.0%

### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

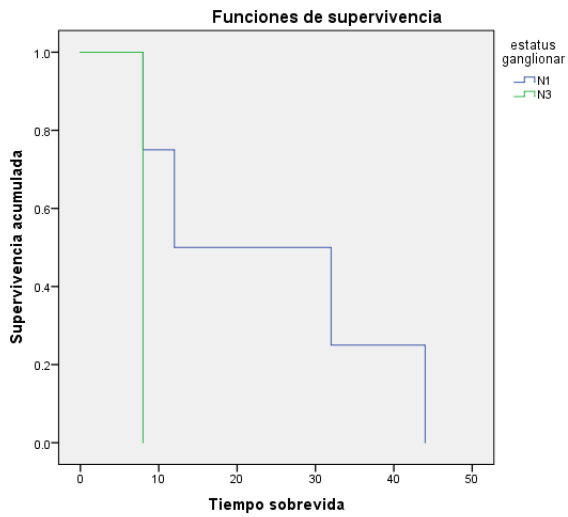
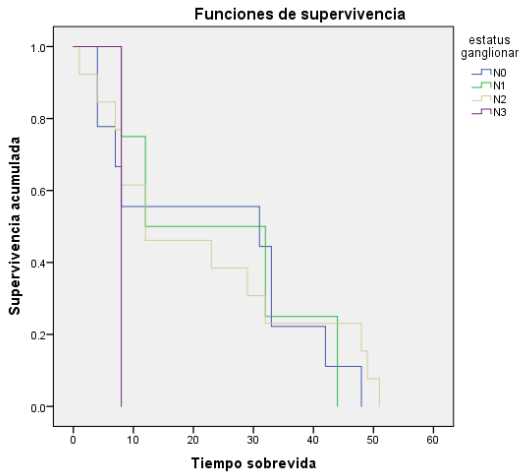
estatus ganglionar	Media <sup>a</sup>				Mediana			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
N0	23.333	5.836	11.895	34.771	31.000	34.286	.000	98.201
N1	24.000	8.485	7.369	40.631	12.000	12.000	.000	35.520
N2	21.846	5.050	11.949	31.743	12.000	8.987	.000	29.615
N3	8.000	.000	8.000	8.000	8.000	.	.	.
Global	22.148	3.273	15.733	28.564	12.000	9.736	.000	31.083

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

### Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.830	3	.842

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de estatus ganglionar.



**Comparaciones globales**

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.500	1	.221

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de estatus ganglionar.



## Utilización de equipo por días.

**Resumen de procesamiento de casos**

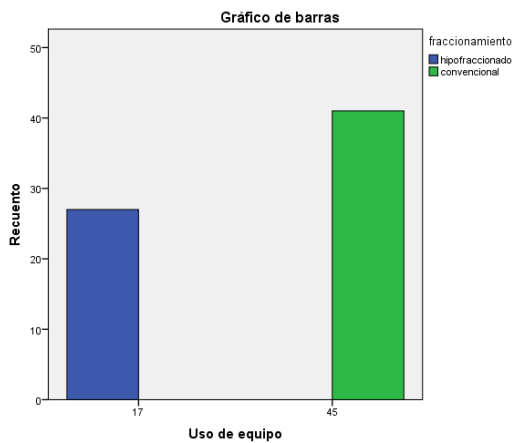
	Casos					
	Válidos		Perdidos		Total	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	N	Porcentaje
Uso de equipo * fraccionamiento	68	100.0%	0	0.0%	68	100.0%

**Pruebas de chi-cuadrado**

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)	Significación exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	68.000 <sup>a</sup>	1	.000		
Corrección de continuidad <sup>b</sup>	63.887	1	.000		
Razón de verosimilitud	91.365	1	.000		
Prueba exacta de Fisher				.000	.000
Asociación lineal por lineal	67.000	1	.000		
N de casos válidos	68				

a. 0 casillas (.0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 10.72.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2



## **DISCUSIÓN**

Los carcinomas epidermoides actualmente representan un reto para el oncólogo, ya que requieren los pacientes un tratamiento multidisciplinario, enfocado a la radicalidad de la enfermedad con el mínimo de efectos adversos y morbilidad, sin embargo es de suma dificultad el lograr de respuestas completas sin secuelas, ya que en su mayoría de los pacientes acuden a servicios de salud cuando la enfermedad es localmente avanzada, lo que conlleva a un campo de radioterapia extenso con interacción a estructuras críticas de la región anatómica. Cabe mencionar que el curso de tratamiento es un proceso prolongado, lo que dificulta el cumplimiento de la totalidad del tratamiento en muchos de los casos. En población mexicana es común el escenario del paciente que acude a un centro especializado fuera de su región comunitaria, lo que le implica gastos excesivos para su tratamiento y costos adicionales en viáticos, además de que suelen ser persona con bajo nivel sociocultural, lo cual se refleja como factor de mal pronóstico. Ante tal situación es necesario el planteamiento de nuevos cursos de radioterapia cortos, y efectivos que nos aseguren el cumplimiento de una dosis radiobiológicamente equitativa a un fraccionamiento convencional, logrando el principal objetivo del tratamiento de control local, además de acortar en gran dimensión los costos catastróficos que conllevan este escenario terapéutico.

Este es el primer estudio que reporta resultados de una comparación de esquemas de hipo fraccionamiento denso alterado con un esquema convencional en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, de una población mexicana del Instituto Nacional de Cancerología México. En el estudio se logró documentar respuestas a tratamiento hipo fraccionado, logrando posterior al tratamiento una respuesta clínica completa en 13 pacientes de 27 (48%), de los cuales 4 posteriormente presentaron evento adverso; un de ellos progresión a cuello contralateral el cual no fue incluido dentro del campo de tratamiento, otro con recurrencia a los 15 meses de haber recibido el tratamiento con radioterapia, como factor de riesgo era grado 3 de diferenciación y etapa clínica IV, con enfermedad ganglionar positiva. El tercer paciente presentó progresión loco regional y sistémica a los 22 meses, fue tratado con Radioterapia adyuvante y como factores de riesgo presentó márgenes positivos, ILV, enfermedad ganglionar y etapa clínica IV (metastásico a pulmón) en el momento del diagnóstico. El cuarto paciente presentó recurrencia a 36 meses del diagnóstico. Quedando con 9 pacientes en vigilancia (33%). Durante el seguimiento de los pacientes tratados con hipo fraccionamiento, 7 presentaron respuesta parcial, dos de ellos con más disminución de más del 80% del volumen tumoral inicia, todos ellos etapa clínica IV, ganglios positivos. 5 de ellos en terreno paliativo. 3 pacientes durante el seguimiento se presentaron con enfermedad estable, todos en calidad de paliativo, sin datos de progresión durante su seguimiento hasta la pérdida del paciente en un rango de 12 a 33 meses. En IVA, el análisis de supervivencia por etapa clínica IV por subgrupos, se demostró tendencia a mejor supervivencia a EC IVA con hipo fraccionamiento, sin ser estadísticamente significativo. En EC IVB, solo 1 paciente (13%) esta vivo con hipo fraccionamiento vs el 50 % con tratamiento convencional.

Estos resultados apoyan a una considerable respuesta tumoral a favor de un esquema hipo fraccionado alterado en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, aunque no se reportó ser mejor con una diferencia estadísticamente significativa con el esquema convencional, sin embargo si se muestra tendencia a ser un tratamiento comparable, sobre todo en tumores voluminosos mayores a 100 cm<sup>3</sup>, además teniendo como argumento a favor que a pesar de no haber recibido quimioterapia en el grupo de hipo fraccionamiento, hubo paciente con respuesta clínicamente completas posterior al tratamiento, incluso en pacientes EC IV. La toxicidad no fue aumentada con fracciones alteradas densas, si no que hubo tendencia a menores efectos adversos, donde fue significativamente mayor en esofagitis.

Con estos resultados es factible proponer estudios prospectivos aleatorizados para tratar pacientes etapa clínica IV con un esquema hipo fraccionado acelerado denso (curso corto) con buen estado funcional, que además reciban quimioterapia adyuvante, esto con una intención de tratamiento radical. Anteriormente ya se ha demostrado en el año 2000 por Biswal, que en una corte de 26 paciente con tumores de cabeza y cuello etapa clínica IV que recibieron un esquema hipo fraccionado (30 Gy/10 Fx) presentaron adecuada respuesta, de los cuales el 65% se completó con dosis adicional de RT para intención curativa. Teniendo esto previamente documentado, es esperado obtener resultados favorables con un hipo fraccionamiento acelerado denso en carcinoma epidermoide de cabeza y cuello en pacientes etapa clínica IV con factores determinantes para incumplimiento de un esquema convencional. Además de disminuir los costos de tratamiento.

#### **Fortalezas del estudio:**

Es el primer reporte comparativo que utiliza esquemas alterados de hipo fraccionamiento, en comparación al esquema convencional de radioterapia en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello.

Se registraron pacientes con respuesta clínicas completas, lo que da indicativo de la factibilidad de respuesta radiobiológica en fraccionamientos alterados, si bien los resultados no son suficientes, esto muestra la evidencia a favor de la realización de nuevos estudios aleatorizados controlados para la corroboración de estos resultados.

#### **Debilidades del estudio:**

Es un estudio retrospectivo, unicentrico, con pocos pacientes reclutados en el grupo comparativo de fraccionamiento alterado.

En el grupo de hipo fraccionamiento no se les ofreció quimioterapia, por lo que la valoración de tasa de respuesta a tratamiento no es del todo comparativa con el tratamiento estándar, pero aun así se obtuvieron respuestas clínicas importantes.

La distribución de pacientes no fue aleatoria, y fue una proporción 1:1.5.

## **Conclusión.**

Los cánceres de cabeza y cuello representan el 5% de todos los tumores en todo el mundo. Las opciones de manejo de los cánceres en estos sitios son cirugía, radioterapia o combinación de cirugía y radioterapia +/- QT dependiendo de las características del tumor. Las tasas de curación a 5 años mediante cirugía y/o radioterapia en sus primeras etapas (etapa I y II) van del 70% al 90%. En etapas tardías (etapa III o IV), la tasa de curación a 5 años cae significativamente a menos del 10%. Los malos resultados de los cánceres de cuello en las últimas etapas se deben básicamente a él gran volumen tumoral, alto contenido hipóxico intratumoral que complica la tolerancia del tejido a la radiación y a la alta tasa de repoblación celular. En general, se recomienda la radioterapia paliativa hipo fraccionada para tratar mayoría de los cánceres de cabeza y cuello en estadio IV. El esquema comúnmente utilizando es de 30 Gy/10 Fx, solo con fines de paliación y con diversos resultados.

El empleo de un esquema hipo fraccionado acelerado denso proporciona hasta un 33% de respuesta completa en carcinomas epidermoides de cabeza y cuello durante su seguimiento, de acuerdo a los resultados de este análisis. Este esquema tiene un fundamento radiobiológico, en el cual permite daño tumoral desde las primeras dosis, evitar la reparación y repoblación celular con el hiper fraccionamiento acelerado, y además tiempo de espera para la re oxigenación para las dosis finales del esquema administrado, para lograr una mayor radiosensibilidad.

Sin embargo, se requieren de estudios prospectivos selectivos aleatorizados que junto en combinación con quimioterapia concomitante nos permitan la posible validación de un nuevo esquema de tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello etapa clínica avanzada y/o factores relacionados a incumplimiento de un esquema convencional.

Esto con el fin de proporcionar nuevas herramientas terapéuticas con diferentes opciones que se adjudiquen de acuerdo a las características de cada paciente según convenga, sin afectar la tasa de respuesta que se obtiene con un tratamiento convencional y con igual o menor toxicidad.

## Bibliografía:

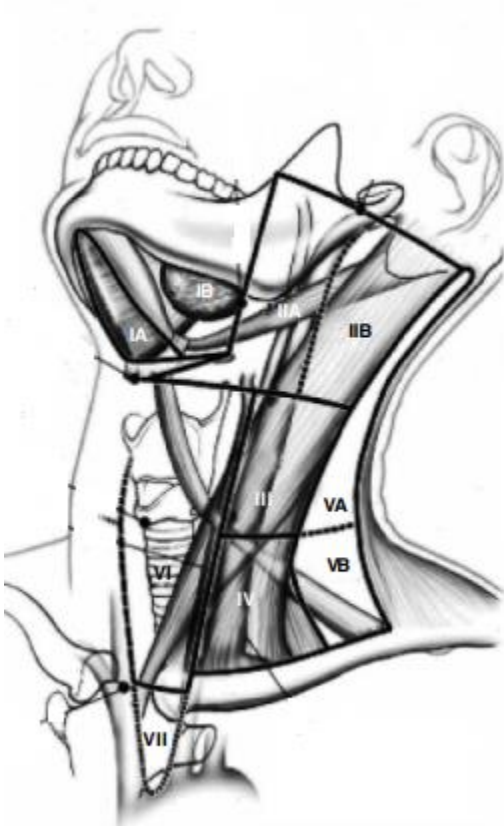
1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61(2):69-90.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
3. DGE. SSA, Registro Histopatológico de las Neoplasias en México, 2002.
4. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
5. DeSantis C, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics for African Americans, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013; 63:151.
6. H.J. De la Fuente, M.P. Muñoz, B.C.E. Patrón, T.M.A. Ramírez, M.H.J. Rojas, T.L.S. Acosta.
7. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas.
8. *Salud(i)Ciencia.*, 20 (2014), pp. 636-642
9. R.B. Salgado, M.C.G. Rivera, D.I. Altamirano.
10. Frecuencia de carcinoma de cavidad oral en un Hospital de tercer nivel.
11. *Rev Sanid Milit Mex.*, 68 (2014), pp. 172-176.
12. American Joint Committee on Cancer (AJCC), en su octava edición.
13. Moore S, Johnson N, Pierce A, Wilson D. The epidemiology of lip cancer: a review of global incidence and aetiology. *Oral Dis* 1999; 5:185.
14. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74.
15. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136:E359.
16. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69:7.
17. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:394.
18. Guzzo M, Locati LD, Prott FJ, et al. Major and minor salivary gland tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 74:134.
19. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:122
20. Sankaranarayanan R, Masuyer E, Swaminathan R, et al. Head and neck cancer: a global perspective on epidemiology and prognosis. *Anticancer Res* 1998; 18:4779.
21. Settle K, Posner MR, Schumaker LM, et al. Racial survival disparity in head and neck cancer results from low prevalence of human papillomavirus infection in black oropharyngeal cancer patients. *Cancer Prev Res (Phila)* 2009; 2:776
22. Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
23. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21:281.
24. Lewin F, Norell SE, Johansson H, et al. Smoking tobacco, oral snuff, and alcohol in the etiology of squamous cell carcinoma of the head and neck: a population-based case-referent study in Sweden. *Cancer* 1998; 82:1367.
25. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B:301.

26. Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res* 1988; 48:3282.
27. Andre K, Schraub S, Mercier M, Bontemps P. Role of alcohol and tobacco in the aetiology of head and neck cancer: a case-control study in the Doubs region of France. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31B:301.
28. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:777.
29. Cruz I, Van den Brule AJ, Steenbergen RD, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa--a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997; 33:182.
30. Kobayashi I, Shima K, Saito I, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinoma. *J Pathol* 1999; 189:34.
31. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:djv344.
32. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 2011; 9:665.
33. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29:4294.
34. Van Dyne EA, Henley SJ, Saraiya M, et al. Trends in Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 1999-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:918.
35. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:407.
36. : *Oral Oncol*. 2016 September ; 60: 74–80. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.06.016.
37. : Marco de la Organización Mundial de la Salud para el Control del Tabaco (2003, Ginebra, OMS)
38. Part II Head and Neck. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amid MB (Ed), Springer, New York 2017. p.53., corrected at 4th printing, 2018.
39. Salgado RB, Rivera MCG, Altamirano DI. Frecuencia de carcinoma de cavidad oral en un Hospital de tercer nivel. *Rev Sanid Milit Mex*. 2014;68:172-6
40. Atula TS, Varpula MJ, Kurki TJ, et al. Assessment of cervical lymph node status in head and neck cancer patients: palpation, computed tomography and low field magnetic resonance imaging compared with ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology. *Eur J Radiol* 1997; 25:152.
41. Wong WL, Hussain K, Chevretton E, et al. Validation and clinical application of computer-combined computed tomography and positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose head and neck images. *Am J Surg* 1996; 172:628.
42. Taberna M, Rullan AJ, Hierro C, et al. Late toxicity after radical treatment for locally advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015; 51:795.
43. Boero IJ, Paravati AJ, Xu B, et al. Importance of Radiation Oncologist Experience Among Patients With Head-and-Neck Cancer Treated With Intensity-Modulated Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2016; 34:684.
44. Tribius S, Donner J, Pazdyka H, et al. Survival and overall treatment time after postoperative radio(chemo)therapy in patients with head and neck cancer. *Head Neck* 2016; 38:1058.
45. Furness S, Glenny AM, Worthington HV, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; :CD006386.

46. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, Campbell BH, Saxman SB et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2004; 350(19):1937-44.
47. ] Bernier J, Dromedary C, Ozsahin M, Matuszewska K, Lefèbvre JL, Greiner RH et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(19):1945-52.
48. Bernier J, Cooper JS, Pajak TF, van Glabbeke M, Bourhis J, Forastiere A et al. Defining risk levels in locally advanced head and neck cancers: a comparative analysis of concurrent postoperative radiation plus chemotherapy trials of the EORTC (#22931) and RTOG (#9501). *Head Neck.* 2005;27(10):843-50.
49. Masterson L, Moualed D, Liu ZW, Howard JE, Dwivedi RC, Tysome JR, et al. De-escalation treatment protocols for human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis of current clinical trials. *Eur J Cancer.* 2014.
50. Fu KK, Pajak TF. A radiation Therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000
51. Hypoxia inducible factor (HIF1a and HIF2a) and carbonic anhydrase 9 (CA9) expression and response of head-neck cancer to hypofractionated and accelerated radiotherapy. MICHAEL I. *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 84, No. 1, January 2008, pp. 47 – 52
52. Bohuris J Overgaard J Audry Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a metanalysis. *Lancet* 2006;368:843-854.
53. Split-course radiotherapy in stage iv head & neck cancer B.M.Biswal *Malaysian Journal of Medical Sciences, Vol. 7, No. 1, January 2000 (54-59)*
54. Budihna M, Skrk J, Smid L. Tumor cell repopulation in rest interval of split-course radiation treatment. *Strahlentherapie* 1980;156:402-408.
55. High-dose hypofractionated radiotherapy is effective and safe for tumors in the head-and-neck Sewit Teckie *Oral Oncol.* 2016 September ; 60: 74–80. doi:10.1016/j.oraloncology.2016.06.016
56. Clinical radiobiology of head and neck cancer: the hypothesis of stem cell activation P. Pedicini. *Clin Transl Oncol* (2015) 17:469–476.
57. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956–65.
58. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19): 1856–67.
59. Gough MJ, Crittenden MR, Sarff M, et al. Adjuvant therapy with agonistic antibodies to CD134 (OX40) increases local control after surgical or radiation therapy of cancer in mice. *J Immunother* 2010; 33(8):798–809
60. Curti BD, Kovacs-Bankowski M, Morris N, et al. OX40 is a potent immune-stimulating target in late-stage cancer patients. *Cancer Res* 2013;73(24): 7189–98.
61. Vacchelli E, Ma Y, Baracco EE, et al. Chemotherapy-induced antitumor immunity requires formyl peptide receptor 1. *Science* 2015;350(6263):972–8. 72. Antonia SJ, Brahmer JR, Gettinger S, et al. Nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, ONO-4538) in combination with platinum-based doublet chemotherapy (PT-DC) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): metastatic non-small cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(5):S2.
62. Immunotherapy for Head and Neck Cancer Felix Sim, *Oral Maxillofacial Surg Clin N Am* 31 (2019) 85–100.

ANEXOS

Figura 1



**Tabla 1.** Clasificación del *American Joint Committee on Cancer* de los ganglios linfáticos cervicales según su nivel y localización.

- **Nivel I:**
  - 1a: submentonianos.
  - 1b: submandibulares.
- **Nivel II:** cadena ganglionar cervical anterior. Ganglios linfáticos de la cadena yugular interna desde la base craneal hasta el nivel del hueso hioides.
  - IIA: ganglios anteriores, mediales o laterales a la vena yugular interna.
  - IIB: ganglios posteriores a la vena yugular interna.
- **Nivel III:** ganglios de la cadena yugular interna entre el hueso hioides y el cartílago cricoides.
- **Nivel IV:** ganglios de la cadena yugular interna entre el cartílago cricoides y la clavícula.
- **Nivel V:** ganglios de la cadena espinal accesoria por detrás del músculo esternocleidomastoideo.
  - VA: Desde la base craneal hasta el borde inferior del cartílago cricoides.
  - VB: Desde el borde inferior del cartílago cricoides hasta la clavícula.
- **Nivel VI:** ganglios del compartimento visceral desde el hueso hioides por arriba hasta la escotadura supraesternal por debajo. A cada lado, el borde lateral está constituido por el borde medial de la adventicia carótida.
- **Nivel VII:** ganglios del mediastino superior.

**Distribución por % de acuerdo al sitio de los tumores de cabeza y cuello en México**

Laringe	42%
Cavidad oral	37%
Senos paranasales	9%
Orofaringe	6%
Hipofaringe	3%
Nasofaringe	3%

**Tabla 2**

--	--



**Tabla 4** Distribución de sub sitios de cavidad oral y su diseminación ganglionar

Sub sitio anatómico	%	Principales niveles afectados
<i>Labio inferior</i>	38%	<i>Ia, Ib 60%</i>
<i>Lengua móvil</i>	22%	<i>II 89% Ib 34%</i>
<i>Piso de boca</i>	17%	<i>Ib 63%, II 43%</i>
<i>Encía</i>	6%	<i>Ib 60%, II 40%</i>
<i>Paladar duro</i>	6%	<i>II 40%</i>
<i>Trígono retromolar</i>	5%	<i>II 63%, Ib 25%</i>
<i>Labio superior</i>	4%	<i>II 45%</i>
<i>Mucosa oral</i>	2%	<i>Ib 60%, II 30%</i>

**Tabla 3**

NIVEL	<i>SUPERIOR</i>	<i>INFERIOR</i>	<i>ANTERIOR (medial)</i>	<i>POSTERIOR (lateral)</i>
<i>IA</i>	Sínfisis de la mandíbula	Cuerpo del hioides	Borde anterior del digástrico contralateral	Borde anterior del digástrico ipsilateral
<i>IB</i>	Hueso de la mandíbula	Borde posterior del digástrico	Borde anterior del digástrico	Musculo estilohioideo
<i>IIA</i>	Base de cráneo	Plano horizontal del borde inferior del hioides	Músculo estilohioideo	Plano vertical del nervio espinal accesorio
<i>IIB</i>	Base de cráneo	Plano horizontal del borde inferior del hioides	Plano vertical del nervio espinal accesorio	Borde lateral de ECM
<i>III</i>	Plano horizontal del borde hueso hioides	Plano horizontal del borde inferior del cricoides	Borde lateral de ECM	Borde lateral de ECM
<i>IV</i>	Plano horizontal del borde inferior del cricoides	Clavícula	Borde posterior del ECM	Borde lateral de ECM
<i>VA</i>	Ápex de la convergencia del ECM y trapecio	Plano horizontal del borde inferior del cricoides	Borde posterior del ECM	Borde anterior del trapecio

VB	Plano horizontal del borde inferior del cricoides	Clavícula	Borde posterior del ECM	Borde anterior del trapecio
VI	Hueso hioides	Escotadura esternal	Arteria carótida	Carótida común
VII	Escotadura supra esternal	Arteria innominada	Esternón	Tráquea, esófago

**Tabla 5**

*Neoplasias malignas de la cabeza y el cuello de acuerdo al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México en el 2002 (con datos del propio registro y cifras del INEGI).*

Sitio	Hombres		Mujeres		Total Morbilidad	Total Mortalidad
	Morbilidad	Mortalidad	Morbilidad	Mortalidad		
Labio	77	11	33	11	110	22
Lengua	151	102	139	62	290	164
Encía	67	25	50	14	117	39
Paladar	65	29	46	16	111	45
Piso de boca	40	21	14	7	54	28
Otros: boca	95	154	56	68	151	222
	<b>495</b>	<b>342</b>	<b>338</b>	<b>178</b>	<b>833 (4.38%)</b>	<b>520</b>
Amígdala	62	25	23	15	85	40
Base de lengua	14	17	4	6	18	23
Otros: bucofaringe	31	59	4	20	35	79
	<b>107</b>	<b>101</b>	<b>31</b>	<b>41</b>	<b>138 (0.7%)</b>	<b>142</b>
Seno periforme	14	2	2	0	16	2
Otros: hipofaringe	41	46	11	16	52	62
	<b>55</b>	<b>48</b>	<b>13</b>	<b>16</b>	<b>68 (0.35%)</b>	<b>64</b>
Laringe	855	754	119	149	974 (5.1%)	903
Nasofaringe	39	33	21	17	60 (0.3%)	50
Senos paranasales	55	37	47	37	102	74
Fosas nasales	48	10	46	8	94	18
	<b>103</b>	<b>47</b>	<b>93</b>	<b>45</b>	<b>196 (1%)</b>	<b>92</b>
Parótida	113	57	96	42	209	99
Otras: glándulas salivales mayores	66	9	75	6	141	15
	<b>179</b>	<b>66</b>	<b>171</b>	<b>48</b>	<b>350 (1.8%)</b>	<b>114</b>