



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

Quimioterapia de inducción en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DR. SUNEV VENUS

ASESOR DE TESIS:

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. MARIA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA

CIUDAD DE MÉXICO.

SEPTIEMBRE, 2022

FOLIO DIRECCIÓN MÉDICA ISSSTE:



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

Esta tesis se la dedico a Dios quien supo guiarme por el buen camino, darme fuerzas para seguir adelante, enseñándome a encarar las adversidades sin perder nunca la dignidad y me bendijo con el nacimiento de mi hijo Gael quien por el saco toda la motivación de seguir superándome. A mi familia quienes por ellos soy lo que soy, especialmente mi madre por su apoyo incondicional, consejos, comprensión, amor, ayuda en los momentos difíciles y soporte durante mi carrera. Me ha dado lo que soy como persona, mis valores, mis principios, mi carácter, mi empeño, mi perseverancia, mi coraje para conseguir mis objetivos. Agradecimiento especial para la madre de mi hijo Arlini por ser una madre ejemplar en el apoyo y crianza de nuestro hijo durante todo estos años de subespecialidad.

Sunev Venus

INDICE

INDICE	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	9
JUSTIFICACIÓN	9
HIPOTESIS	9
OBJETIVOS.....	10
METODOLOGÍA.....	10
PROCEDIMIENTO	14
ÉTICA.....	14
RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN	21
CONCLUSION.....	24
BIBLIOGRAFÍA	23

RESUMEN

Introducción: El cáncer de cabeza y cuello comprende un grupo de tumores malignos de los sitios de cavidad oral, nasal, faringe y laringe, que poseen el potencial de ser localmente avanzados, con mal pronóstico de vida e incluso aportando mala calidad de vida. La quimioterapia de inducción previa al tratamiento definitivo local, quirúrgico o radioterápico ofrece mejor distribución del fármaco en el tumor primario, potencial reducción tumoral, disminuyendo la incidencia de márgenes quirúrgicos y mejoría de la supervivencia al controlar la enfermedad loco regional y metastásica. Sin embargo, se ha publicado variabilidad en los resultados clínicos, asumiendo algunas publicaciones que esta variación podría obedecer a respuesta asociada a la carga genética en diferentes grupos étnicos, por lo que en población mestizo mexicana la respuesta igualmente podría ser variable.

Objetivo: Determinar la respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana

Método: Se realizó un estudio de cohorte histórica, recolectando los datos de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello candidatos a tratamiento radical entre enero del 2019 a diciembre del 2021. Se comparó la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global mediante el método de Kaplan Meier y modelo de Cox para comparar entre pacientes que recibieron quimioterapia de inducción y aquellos que no recibieron.

Resultados:

La supervivencia libre de enfermedad en el grupo de inducción en comparación con lo que no recibieron inducción no mostró una diferencia significativa con HR 0.91 (IC95% 0.38-2.17) p 0.836 con una mediana de 53 meses vs 50 meses respectivamente. La supervivencia global de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción en comparación con lo que no recibieron inducción se observa sin diferencia significativa con HR 1.39 (IC95% 0.17-10.91) p 0.751.

Discusión y conclusiones:

No se observa un beneficio de la quimioterapia de inducción tanto en supervivencia global como sobrevida libre de enfermedad por lo que no puede recomendarse su uso de forma rutinaria.

INTRODUCCIÓN

El término de cáncer de cabeza y cuello engloba tumores malignos que surgen del labio, cavidad oral, faringe, laringe, fosas nasales, senos paranasales y glándulas salivales, y que se originan en las células que recubren las superficies de las mucosas del tracto aerodigestivo, involucrando tejidos blandos, huesos craneofaciales, estructuras nerviosas y vasculares. (1-3)

El cáncer de cabeza y cuello ocupa el 6to lugar en casos incidentes de cáncer a nivel mundial, sumando 890,000 nuevos casos en el 2020, además de 430,000 muertes aproximadamente debido a esta enfermedad (4). Los principales factores de riesgo asociados principalmente a estas neoplasias son el tabaquismo (fumado o masticado), consumo de alcohol en adultos de edad media y avanzada, infección por virus de papiloma humano (VPH), este último principalmente en cánceres escamosos orofaríngeos que poseen una incidencia en aumento, presentándose en adultos jóvenes de países desarrollados (5). Otros virus asociados con cáncer de cabeza y cuello son el VIH y el virus de Epstein-Barr, este último fuertemente asociado con cáncer nasofaríngeo (6). Actualmente la incidencia posee una predilección por presentarse más en hombres con razón 2:1 o hasta 4:1 al compararse con mujeres (7).

Para los 30 a 40% de los pacientes que se diagnosticarán con enfermedad temprana, o etapa clínica I a II, la cirugía o la radioterapia serán terapias definitivas que pueden otorgar tasas de sobrevida global de hasta 90% a 5 años. Más del 60% de pacientes serán diagnosticados con tumores escamosos avanzados de cabeza y cuello, incluyendo las etapas III y IV; suelen caracterizarse de tumores voluminosos que invaden localmente estructuras vitales, o bien, que han hecho metástasis a ganglios regionales o sitios distantes. Este grado de la enfermedad suele tener pobre pronóstico con tasa de sobrevida global menor a 50% a 5 años (8).

Se ha desarrollado el uso de quimioterapia de inducción previo quimiorradioterapia definitiva, con objetivo de mejorar beneficios en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, sin embargo, con resultados controversiales que limitan su uso en pacientes con enfermedad voluminosa o localmente avanzada con alto riesgo de recaída, que tolerarían terapias basadas en platinos y/o con enfermedades sintomáticas que ameritan control a la brevedad (4). La quimioterapia de inducción se recomienda con el esquema intensificado basado en cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel (Esquema TPF) (2).

Ante lo controversial que es el uso de la quimioterapia de inducción en tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, es importante revisar los resultados que hemos tenido en nuestros pacientes, por lo cual planteamos el siguiente protocolo de estudio Proponemos este estudio, para conocer la efectividad del tratamiento de quimioterapia de inducción en población mestizo mexicana, asumiendo que existe

variabilidad de resultados informados en la literatura médica en relación a la efectividad de acuerdo la variabilidad genética.

ANTECEDENTES

En México al año 2020, el registro CANCER TODAY de la OMS, reportó 3782 casos nuevos con 1800 muertes por cánceres de cabeza y cuello, sumando el aproximadamente 2% de todas las incidencias y muertes por cáncer en el país (9). Posteriormente se publicó una evaluación retrospectiva de 10 años de experiencia en el tratamiento interdisciplinario de cáncer de cabeza y cuello en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE, sumando 451 pacientes, 85% hombres de mediana de edad 66 años, con subsitio más afectado la glotis en 84% de los casos, seguido de la supraglotis con 13%, la hipofaringe con 2%, 88% con desempeño funcional ECOG 1 y 2, 28% diagnosticándose en etapas tempranas y 72% en etapas avanzadas (10).

La vía aerodigestiva esta delineada por células epiteliales escamosas que varían en grosor y queratinización, se relacionan de tejido estromal de soporte y tejido linfoide. Los carcinomas escamosos de esta vía pueden surgir en cualquier subsitio previamente mencionado, específicamente la mayoría de los tumores asociados al VPH surgirán de la cavidad oral, principalmente de las amígdalas, mientras que los no asociados al VPH surgirán de la laringe en mayor frecuencia (6). Aunque los carcinomas escamosos de cabeza y cuello suelen poseer una morfología moderadamente diferenciada (similar al epitelio normal de la vía aerodigestiva), existen variantes histológicas como la basaloide, la fusiforme y la papilar (3).

Aunque no suelen detectarse rutinariamente, los cánceres de cabeza y cuello se conocen que surgen de lesiones premalignas bien descritas: leucoplaquia y eritroplaquia, que consisten en displasias epiteliales con potencial invasivo (3). El proceso en que las lesiones premalignas se desarrollan en cáncer se llama tumorigenesis. Este proceso involucra alteraciones genéticas como mutaciones en los genes que involucran la vía TP53, en hasta 50% de los casos y Rb en hasta 80% de los casos; lo anterior hará que las displasias escamosas acumulen mutaciones, ganen potencial invasor y formen tumores clínicamente manifiestos. Lo anterior es diferente en tumores asociados a infección por VPH, donde TP53 no suele ser alterado genéticamente, más bien está inhibido por el péptido viral E6 (6).

El cáncer de cabeza y cuello se presenta con una variedad de síntomas dependiendo del sitio del que surgen y las estructuras que afectan, por ejemplo, los tumores primarios de laringe suelen causar alteraciones en la voz, mientras que los cánceres faríngeos causan disfagia y dolor de garganta; aquellos tumores nasofaríngeos podrán causar obstrucciones respiratorias, sangrado nasal o dolor de oído. En etapas avanzadas los tumores serán manifiestos a la exploración física al evaluar la cavidad nasal, oral o al palpar la cara y cuello (11).

Tras sospecha clínica, se deberá realizar evaluación imagenológica que suele realizarse con TAC de cara, cuello, ocasionalmente RMI, el primero usado rutinariamente para evaluar la actividad tumoral y estadificación, el segundo para definir correlación tumoral con estructuras cercanas y/o evaluación del sistema nervioso central (12). El papel del PET-CT permite definir lesiones sospechosas que no pudieron definir si son tumorales o no con los estudios previos, o bien, definir la extensión de la enfermedad en caso de metástasis permitiendo a su vez evaluar respuestas tumorales por metabolismo en etapas avanzadas. Finalmente, el cáncer de cabeza y cuello será confirmado tras obtención de biopsia tumoral o de ganglios linfáticos metastásicos sospechosos, sea quirúrgicamente o guiado por estudios de imagen (USG o TAC) (2).

La extensión de la enfermedad y el sitio primario tumoral definirá el manejo del paciente con cáncer de cabeza y cuello, el cual suele ser multidisciplinario involucrando especialistas diversos como radio-oncólogos, oncólogos médicos, cirujanos de cabeza y cuello, cirujanos oncólogos, cirujanos maxilofaciales, nutriólogos, psicólogos y médicos paliativistas (2). La AJCC ha definido las etapas clínicas del cáncer de cabeza y cuello, describiendo extensamente las características tumorales, ganglionares y de metástasis a distancia que definen pacientes con etapas tempranas (etapa clínica I a II, habitualmente) de aquellos con etapas avanzadas localmente (etapa clínica III) o a distancia (etapa IV) (12).

La quimioterapia de inducción en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello fue evaluada en el estudio de los veteranos. En este estudio se aleatorizaron 332 pacientes con cáncer de laringe a recibir 3 ciclos de cisplatino y 5 fluorouracilo (PF) y posteriormente radioterapia o cirugía/radioterapia solas, mostrando una supervivencia similar y disminuyendo la recurrencia a distancia en el grupo de quimioterapia, brindando una opción de tratamiento para preservación de órgano para estos pacientes. (13)

Los estudios TAX 323 y TAX 324 evaluaron agregar docetaxel (T) al esquema PF durante el tratamiento de inducción seguido de quimiorradioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Estos dos estudios fase 3 mostraron un beneficio en supervivencia del esquema TPF comparado con el doblete, sin embargo, no contaban con un brazo sin quimioterapia de inducción. (14)

Cuando se convirtió en estándar de tratamiento la quimiorradioterapia concomitante se buscó evaluar el beneficio de la quimioterapia de inducción con este nuevo estándar de tratamiento. El estudio PARADIGM, un fase 3 que aleatorizo 145 pacientes en 16 centros a recibir quimiorradioterapia con o sin quimioterapia de inducción. No se observó diferencia en la supervivencia en ambos grupos, por lo que agregar quimioterapia de inducción no brinda beneficio, sin embargo, los autores no descartan que en algunos pacientes exista un beneficio. Otros estudios han buscado encontrar algún subgrupo que se beneficie de la quimioterapia de inducción sin embargo no han contado con el poder estadístico. (15)

El grupo MACH-NC realizó una revisión sistemática incluyendo 107 estudios y datos

de 19,805 pacientes para el meta análisis. Concluyendo un beneficio de agregar quimioterapia concomitante a la radioterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, sin embargo, no encontró beneficio en supervivencia global con la quimioterapia de inducción. Múltiples metanálisis han buscado evaluar el beneficio de la quimioterapia de inducción en el cáncer de cabeza y cuello, sin encontrar un beneficio en la supervivencia global debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos. Esta heterogeneidad en las diferentes revisiones sistemáticas se debe a diferencias en los esquemas de inducción utilizados, (tripletes vs dobletes), diferentes modalidades de radioterapia y características específicas de los pacientes, por lo que es difícil descartar un beneficio en algún subgrupo de pacientes. (16-17)

Ante la controversia, la quimioterapia de inducción aún se mantiene en las guías de tratamiento con un nivel de recomendación categoría 1 para nasofaringe, 2A para laringe y 3 para otros subsitios. Es importante mencionar que estas recomendaciones se basan en la evidencia disponible de ensayos clínicos en países donde no hay diferimiento para el inicio de quimiorradioterapia. En nuestro medio, la saturación de los servicios de radioterapia implica que se difiera el inicio de tratamiento hasta 3 meses por lo que la quimioterapia de inducción permite iniciar un tratamiento más rápido, sin embargo, es importante evaluar si esto brinda algún beneficio en nuestros pacientes.(2)

Las diferencias interétnicas se reconocen cada vez más como factores importantes que explican las variaciones interindividuales en la respuesta a las drogas. En el campo de los agentes anticancerígenos, a menudo se recetan dosis similares a diferentes poblaciones étnicas sin tener en cuenta las posibles diferencias en la farmacocinética o la farmacodinamia entre las poblaciones.(18) Un estudio evaluó las tendencias a nivel nacional en patología completa respuesta (pCR) y sus variaciones raciales luego de recibir quimioterapia neoadyuvante para el cáncer de mama, donde sus resultados fueron inconclusos.(19), también se identificado polimorfismos genéticos que puedan influir en la respuesta a la quimioterapia por ejemplo sales de platinadas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.(20-21), se carece de datos en variabilidad de respuesta en grupos hispanos, Por lo que es posible que en población mexicana la respuesta igualmente podría ser variable en quimioterapia de inducción.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de cabeza y cuello escamoso, posee un pronóstico desfavorable en cuanto a sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad. El uso de quimioterapia de inducción en la enfermedad localmente avanzada es controversial, con resultados contrastantes en los diferentes estudios. La población latina en estos estudios no ha sido representada en estos estudios, obteniendo evidencia mínima de los resultados de acuerdo a grupo étnico por lo que pudiese haber diferentes resultados a la quimioterapia dependiente de grupo étnico (17-20-21). Por lo que planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados de la quimioterapia de inducción en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana?

JUSTIFICACIÓN

Se ha desarrollado el uso de quimioterapia de inducción previo quimiorradioterapia definitiva, con objetivo de mejorar beneficios en pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, sin embargo, con resultados controversiales que limitan su uso en pacientes con enfermedad voluminosa o localmente avanzada con alto riesgo de recaída, que tolerarían terapias basadas en platinos y/o con enfermedades sintomáticas que ameritan control a la brevedad (4). La quimioterapia de inducción se recomienda con el esquema intensificado basado en cisplatino, 5-fluorouracilo y docetaxel (Esquema TPF) (2).

Ante lo controversial que es el uso de la quimioterapia de inducción en tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, es importante revisar los resultados que hemos tenido en nuestros pacientes, por lo cual planteamos el siguiente protocolo de estudio Proponemos este estudio, para conocer la efectividad del tratamiento de quimioterapia de inducción en población mestizo mexicana, asumiendo que existe variabilidad de resultados informados en la literatura médica en relación a la efectividad de acuerdo la variabilidad genética.

HIPOTESIS

El protocolo que se propone es estrictamente descriptivo por lo que no requiere planteamiento de hipótesis, sin embargo, considerando que existe información en la literatura médica con la cual podemos contrastar nuestros resultados planteamos la siguiente hipótesis:

H1: La respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana, es significativamente diferente.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Determinar la respuesta a la quimioterapia de inducción en pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana

Objetivos específicos:

En pacientes con Cáncer de Cabeza y Cuello en población mestiza mexicana sometidos a quimioterapia de inducción conocer:

- La supervivencia libre de recurrencia.
- la supervivencia global.
- La toxicidad de los fármacos utilizados
- Los subsitios tratados
- Tiempo de espera para inicio de radioterapia

Objetivo secundario:

- Comparar la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global entre los pacientes con y sin quimioterapia de inducción.
- Comparar la supervivencia libre de recurrencia y supervivencia global entre los tipos histológicos de cáncer de cabeza y cuello

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio: Cohorte histórica

Población de estudio: Pacientes mestizo mexicano con cáncer de cabeza y cuello sometidos a quimioterapia de inducción en el servicio de oncología médica de CMN 20 de Noviembre.

Universo de trabajo: Pacientes mestizo mexicano con cáncer atendidos en el servicio de oncología médica de CMN 20 de Noviembre.

Criterios de inclusión.

-Pacientes hombres y mujeres con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado sin tratamiento previo.

-Pacientes mayores de 18 años, con desempeño funcional según el Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 hasta 2 en escala de 0 a 5.

-Población: mestizo mexicana

Criterios de exclusión.
-Paciente conocido con metástasis

Criterios de eliminación.

-Pacientes cuyo expediente clínico o registros de auxiliares diagnósticos no estén disponibles o no cuenten con la información suficiente para evaluar el objetivo principal.

Muestreo no probabilístico.

Muestreo por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra. En el servicio de oncología medica se han atendido 128 pacientes con cáncer de cabeza y cuello por lo que incluiremos a todos. Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

En el servicio de oncología medica se han atendido 128 pacientes con cáncer de cabeza y cuello por lo que incluiremos a todos.

Descripción operacional de las variables.

Variable Independiente	Definición conceptual	Definición operacional
Uso de quimioterapia de inducción	Consiste en la aplicación de al menos un ciclo de quimioterapia de induccion para cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado	Variable cualitativa nominal, determinada por el uso tratamiento. (si/no)

Variables Dependientes Principales	Definición conceptual	Definición operacional
Cantidad de Eventos Adversos	Según CTCAE en su versión 5, es la cantidad de eventos adversos clínicos o paraclínicos asociados a la intervención oncológica implementada. Disponible en línea. (40)	Variable cuantitativa discreta, determinada por la cantidad de eventos adversos registrados asociados a quimioterapia de inducción con esquemas TPF
Severidad de Eventos Adversos	Según CTCAE en su versión 5, es la severidad de eventos adversos clínicos o paraclínicos asociados a la intervención oncológica implementada. Disponible en línea. (40)	Variable cualitativa ordinal, usualmente categorizada del 1 al 5 donde eventos adversos grado 1 son menores o asintomáticos, grado 2 son moderadamente severos, grado 3 son severos, grado 4 son potencialmente letales y grado 5 son eventos letales.
Cantidad de ciclos recibidos de TPF	Es la cantidad registrada de ciclos recibidos exitosamente de cada paciente incluido.	Variable cuantitativa discreta, que consiste la suma de todas las aplicaciones de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) que cada paciente recibió.
Motivos de suspensión de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU)	Es el motivo registrado por el que el tratamiento de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) fue detenido permanentemente.	Variable cualitativa nominal, incluye motivos de suspensión como toxicidad inaceptable, decisión del paciente, progresión tumoral o muerte.
Dosis empleada de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU)	Es la cantidad de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) administrado en cada ciclo completado a los pacientes	Variable cuantitativa discreta, registrando en cada ciclo de cada paciente incluido la dosis empleada de quimioterapia con esquema

	registrados, determinado en miligramos por superficie corporal. Incluye el registro de variaciones individuales de dosis.	TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU), tanto la dosis total aplicada como la indicada según superficie corporal.
Respuesta objetiva tumoral	En los casos donde la enfermedad sea evaluable radiográficamente, son criterios estandarizados que determinan la respuesta tumoral al tratamiento dado. Son determinados por los criterios RECIST en su versión 1.1. (41)	Variable cualitativa ordinal, dependiendo de los criterios la respuesta objetiva puede ser progresión, respuesta parcial, respuesta completa o enfermedad estable.
Sobrevida libre de Eventos	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el tratamiento comienza y transcurre sin eventos adversos para el paciente, incluyendo eventos tóxicos por quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) que ameritan su suspensión, progresión tumoral o la muerte.	Variable cuantitativa discreta, registrándose en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) y la aparición de un evento adverso para el paciente.
Sobrevida libre de progresión	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el tratamiento comienza y transcurre hasta el momento en que se registra en cada caso individual la progresión tumoral.	Variable cuantitativa discreta, registrándose en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) y la fecha en que se registra progresión tumoral.
Sobrevida global	Para evaluar eficacia, es el tiempo que el paciente vive desde el inicio de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU) hasta la muerte por cualquier causa, inclusive después del inicio de líneas posteriores de tratamiento.	Variable cuantitativa discreta, registrándose en meses como medida de tiempo, según la fecha registrada de comienzo de quimioterapia con esquema TPF y la fecha en que se registra la muerte del paciente incluido.

PROCEDIMIENTO

Técnicas y procedimientos a emplear: Posterior a la autorización del protocolo por los comités de investigación, ética y bioseguridad, del registro de pacientes del servicio de Oncología Médica del CMN 20 de Noviembre, seleccionaremos los expedientes clínicos de los pacientes que cumplan con los criterios de selección, registrando las siguientes variables: Etapa clínica, Edad del paciente, Sexo del paciente, ECOG, Sitio de metástasis, Etapa clínica, Cantidad de Eventos Adversos, Respuesta objetiva tumoral, Sobrevida libre de Eventos, Sobrevida libre de progresión, Sobrevida global Severidad de Eventos Adversos, Cantidad de ciclos recibidos de TPF, Motivos de suspensión de quimioterapia con esquema TPF(Docetaxel/Cisplatino/5-FU), Dosis empleada de quimioterapia con esquema TPF (Docetaxel/Cisplatino/5-FU).

Procesamiento y análisis estadístico: Las variables cuantitativas se describirán con media y desviación estándar si presentan distribución normal, en caso contrario mediana y rango. Las variables cualitativas se describirán con frecuencias y porcentajes. El análisis de supervivencia se realizará con el estimador de Kaplan y Meier y regresión de Cox. El procesamiento de los datos y análisis estadístico se realizará con el programa estadístico STATA versión 16.0 para Windows.

ÉTICA

Este estudio ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos publicada en el Diario Oficial de la Federación el día 3 de febrero de 1983. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea

General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguardó al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en la base de datos Microsoft Excel y SPSS, con acceso al mismo sólo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente ha sido publicado.

El presente se considera investigación sin riesgo con base en el artículo 17 fracción I: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

RECURSOS Y CONFLICTOS DE INTERÉS

Se utilizaron recursos humanos que involucran al personal médico de Oncología Médica del ISSSTE Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, además de recursos materiales básicos para recolección y análisis de la información obtenida de cada paciente incluido, incluyendo materiales de equipos de computación, papelería y accesos a registros electrónicos médicos – el software a usar es accesible mediante los servicios otorgados por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Al momento de la redacción del presente no se poseen conflictos de interés por reportar.

RESULTADOS

Se recabaron datos de 128 pacientes de enero del 2019 a diciembre del 2021, de los cuales 103 (80.5%) recibieron quimioterapia de inducción y 25 (19.5) no recibieron.

Tabla 1. Características de los pacientes

Variable	Grupo de Inducción (n=103)	Grupo sin inducción (n=25)
Edad en años, mediana (rango)	68.8 (10.8)	70.9 (12.7)
Sexo, (%)		
Hombres	81 (78.7)	16 (64)
Mujeres	22 (21.3)	9 (36)
Sitio de cabeza y cuello		
Cavidad Oral	27 (26.2)	9 (36)
Laringe	32 (31.1)	7 (28)
Orofaringe	22 (21.3)	4 (16)
Otro	12 (11.6)	5 (20)
Tratamiento de inducción		
TPF	85 (82.5)	-
TPCape	3 (2.9)	-
Otros	15 (14.6)	-
Inducción incluye		
Carboplatino	24 (23.3)	-
Cisplatino	75 (72.8)	-
Tratamiento radical		
Cirugia	11 (10.7)	4 (16)
RT sola	22 (21.3)	7 (28)
QTRT concomitante	70 (68)	14 (56)
Concomitancia		
Carboplatino	22 (31.4)	0
Cisplatino	4 (5.7)	0
Cetuximab	42 (60)	13 (92.9)
Doblete	2 (2.9)	1 (7.1)
Segunda línea	29 (28.2)	5 (20)

En la tabla 1 se resumen las características de los pacientes, con un promedio de edad de 68.8 años de edad en el grupo de inducción y 70.9 años en los que no recibieron inducción. La mayor proporción de pacientes fueron hombres en ambos grupos. El sitio más frecuente fue laringe y cavidad oral para el grupo de inducción

y sin inducción, respectivamente. El esquema de quimioterapia de inducción mas frecuente fue TPF. El tratamiento radical recibido en la mayoría de los pacientes fue quimiorradioterapia concomitante con cetuximab.

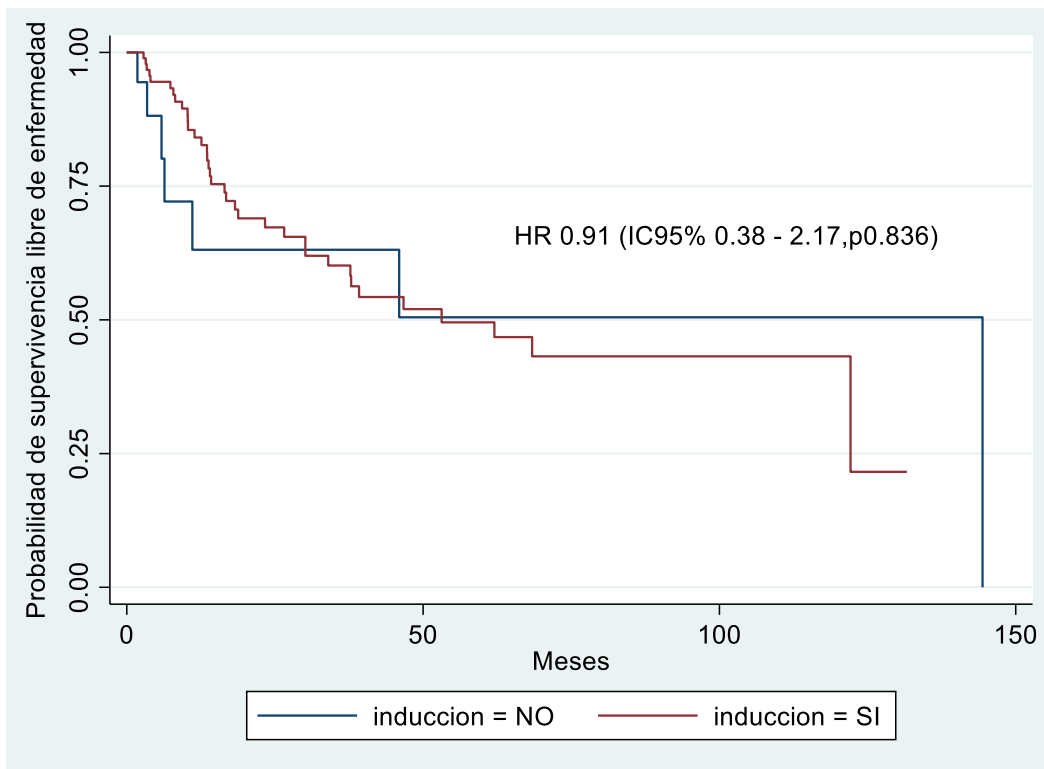


Grafico 1. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad por grupo de tratamiento.

Los resultados de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción en comparación con lo que no recibieron inducción se observa que no significancia estadística con un HR 0.91 (IC95% 0.38-2.17) p 0.836 con una mediana de 53 meses vs 50 meses respectivamente

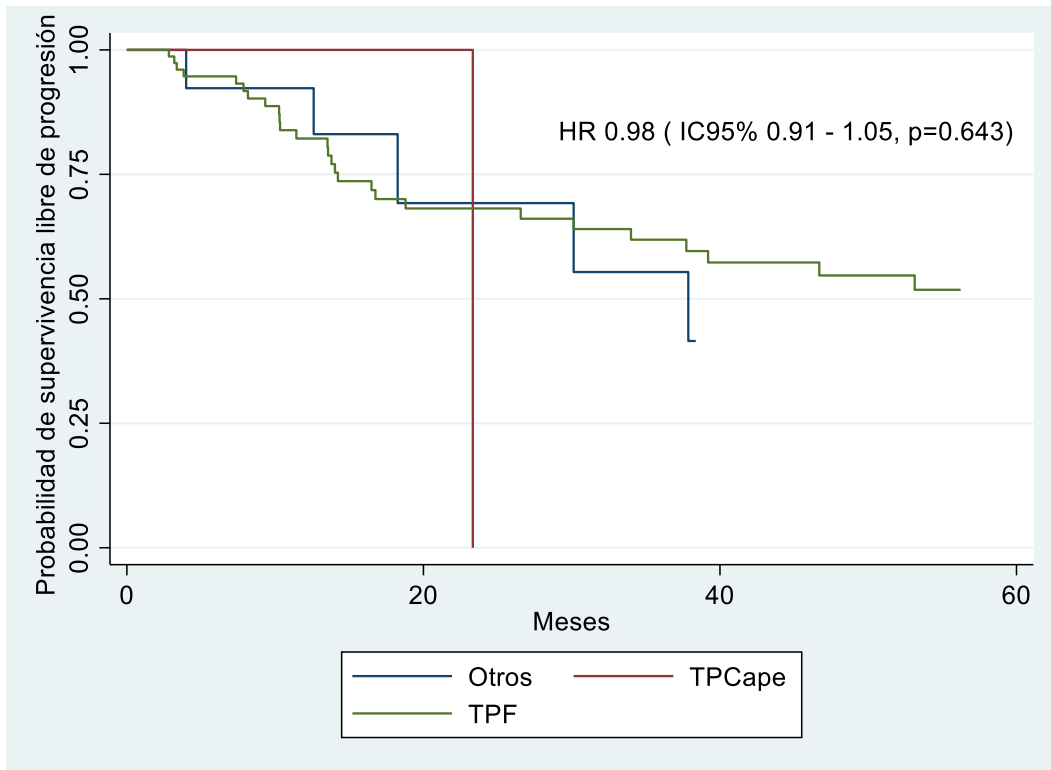


Grafico 2. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad por esquema de inducción

Los resultados de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con diferentes esquemas TPF vs TPCape vs otros donde se observó fue de 68.4 meses el doble comparado, TPCape de 23 meses y otros 37 meses ($p=0.643$).

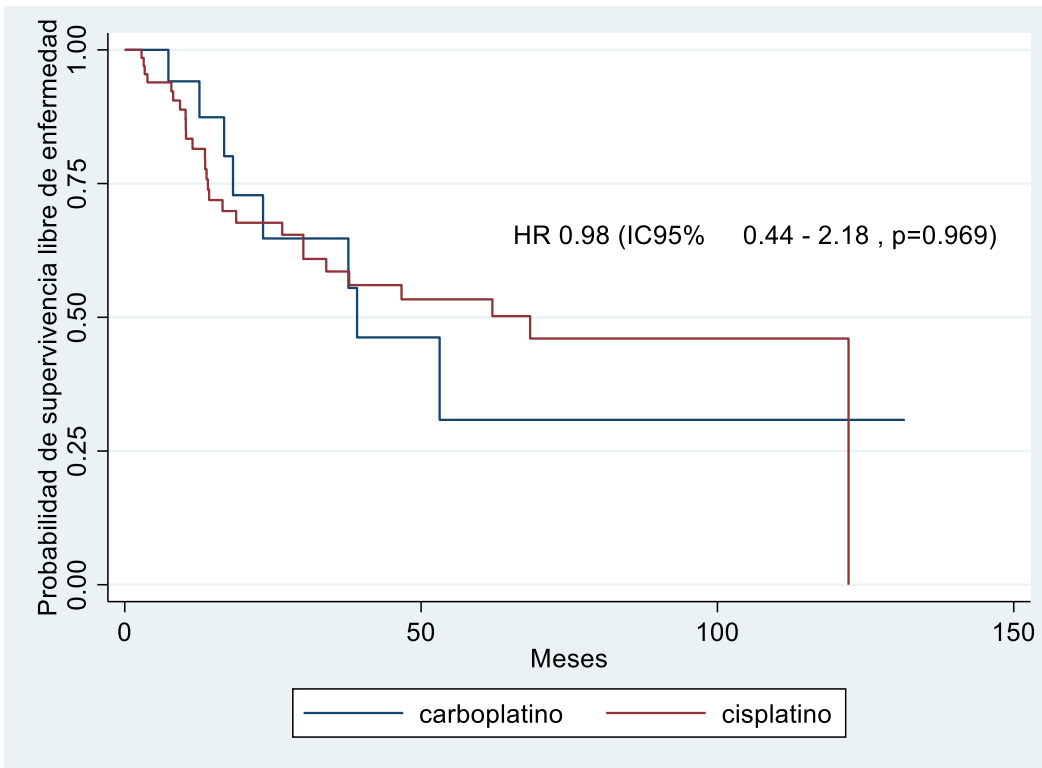


Grafico 3. Curvas de Kaplan Meier para supervivencia libre de enfermedad por carboplatino o cisplatino en la inducción.

Los resultados de supervivencia libre de enfermedad de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción con diferentes esquemas de TPF ya sea la sal platinada cisplatino o carboplatino sin significancia estadística HR 0.98 (IC 95% 0.44-2.18) p=0.969

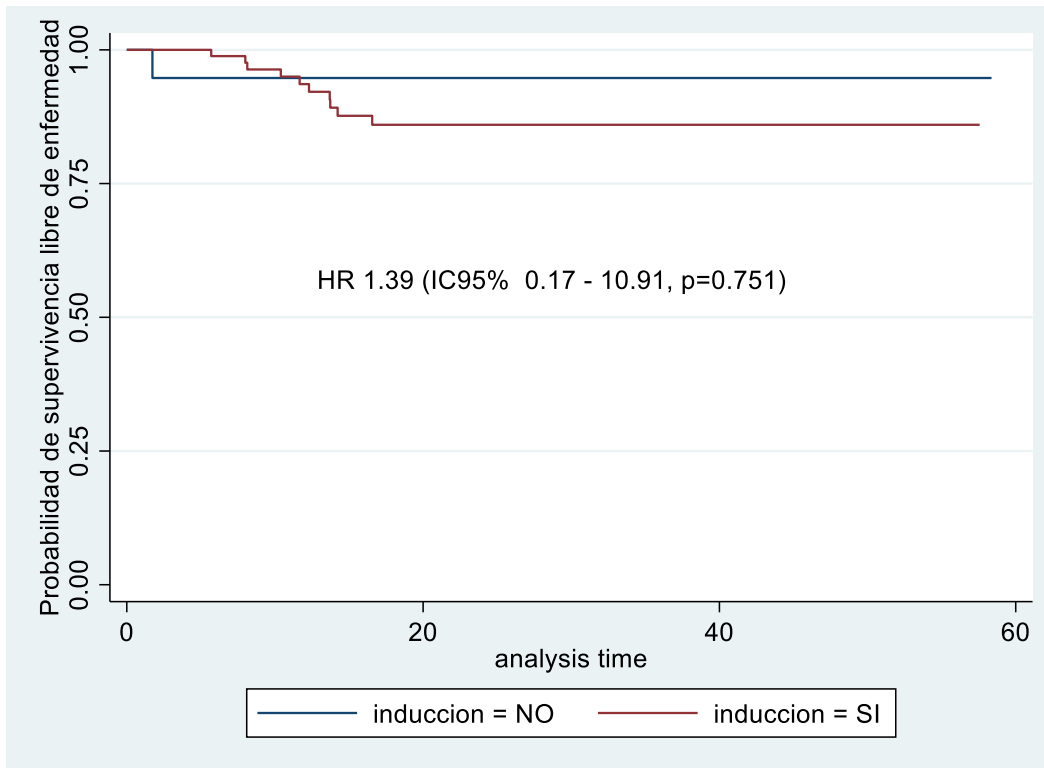


Grafico 4. Curvas de Kaplan Meier para Supervivencia global por grupo de tratamiento

Los resultados de supervivencia global de los pacientes que recibieron tratamiento de inducción en comparación con lo que no recibieron inducción se observa que no significancia estadística con un HR 1.39 (IC95% 0.17-10.91) p 0.751. No se ha alcanzado la mediana de supervivencia en ambos grupos.

DISCUSIÓN

El cáncer de cabeza y cuello es una entidad frecuente en nuestro medio y su presentación en estadios avanzados supone más de un 40% de los casos, de los cuales, un porcentaje importante son irresecables (Marur y Forastiere 2016) (22). El estándar de tratamiento en estos casos, es la quimiorradioterapia, ya que ha demostrado mejorar supervivencia que el tratamiento con radioterapia en solitario (23,24), particularmente el cisplatino, que parece asociarse a mejora de la supervivencia incluso comparado con cisplatino asociado a 5-fluororacilo (86). Los resultados de nuestro estudio son similares a lo reportado en la literatura, siendo el tratamiento mas frecuente la quimiorradioterapia concomitante, sin embargo vemos una mayor proporción del uso de biorradioterapia con cetuximab.

Como hemos visto en la publicación de 2015 de Chinn (25), la supervivencia en los últimos 20 años apenas se ha incrementado en estos estadios y, según los últimos metaanálisis de Pignon (26), la supervivencia a 5 años es menor del 40%. En nuestra serie no se ha alcanzado la mediana de supervivencia sin embargo el seguimiento aun es corto con una mediana de seguimiento de 15.6 meses.

La órgano-preservación ha demostrado un beneficio en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con tumores avanzados de cabeza y cuello, aunque en la mayoría de las publicaciones, la proporción de tumores originados en la cavidad oral era muy baja en estos estudios (25). La quimioterapia de inducción busca mejorar esos resultados de supervivencia en los casos en que la enfermedad está avanzada y la cirugía supondría una mutilación excesiva e incompatible con una calidad de vida adecuada, sin embargo los resultados en los estudios han sido controversiales y no se ha observado un franco beneficio.

En general, dos tercios de los carcinomas de cabeza y cuello se encuentran en un estadio locorregionalmente avanzado en el momento del diagnóstico, resecables y no resecables. Varias modalidades han sido descritas como tratamientos curativos, siendo el estándar de tratamiento actual la quimiorradioterapia concomitante (27). La órgano-preservación fue liderada por el grupo de Veterans Affairs Laryngeal Cancer 151 Study (26), que compararon de forma aleatorizada 322 pacientes entre laringectomía vs quimioterapia de inducción, seguido de radioterapia, en el que se observó similar supervivencia en ambos grupos. Posteriormente, el grupo de Oncología Radioterápica (Radiation Therapy Oncology Group, RTOG) (28) publicó su ensayo de órgano-preservación también de laringe, en el que comparaban radioterapia convencional vs quimiorradioterapia concomitante vs quimioterapia de inducción seguida de radioterapia, con tasas de control locorregional y de organopreservación mayores para el grupo de

quimiorradioterapia concomitante. Estos resultados se mantienen a día de hoy, ya que el tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante presenta mejores resultados que la quimioterapia de inducción seguido de quimiorradioterapia concomitante en los tumores localmente avanzados (29), ya que la quimioterapia de inducción no ha demostrado mejorar la supervivencia ni el control locorregional, aunque sí disminuye la aparición de metástasis a distancia (30). La quimioterapia de inducción parece disminuir la aparición de metástasis, pero no aumenta la supervivencia global ni el control locorregional de la enfermedad, según el metaanálisis de Ma et al en China (30).

Como antes mencionado la mayoría de pacientes en momento de su diagnóstico son etapas avanzadas y como establecido con requerimiento de tratamiento quirúrgico o quimio-radioterapia dependiendo localización, carga tumoral y si desea el paciente cirugía o no, para los pacientes inicialmente irresecables tratamiento estándar sería quimio-radioterapia sin embargo en nuestro medio los tiempos de espera para inicio de este tratamiento son muy prolongados por lo que una opción de tratamiento sería quimioterapia de inducción con intención de control loco-regional del tumor, con el propósito de valorar quimiosensibilidad, control de la carga tumoral y en mejor de los casos, convertir en potencialmente resecable.

CONCLUSION

En el análisis de resultados de este estudio no se observa un beneficio tanto en supervivencia global como sobrevida libre de progresión por lo que el tratamiento de inducción en cabeza y cuello no puede recomendarse de forma rutinaria y debe individualizarse la decisión acorde a cada caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Cancer - Key Facts. [En línea] 12 de Sept de 2018. [Citado el: 10 de 10 de 2020.] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
2. National Comprehensive Cancer Network. NCCN - Evidence-based Cancer Guidelines. [En línea] 9 de Junio de 2020. [Citado el: 10 de Octubre de 2020.] https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck_blocks.pdf. Version 2.
3. Pai, Sara et al Molecular Pathology of Head and Neck Cancer: Implications for Diagnosis, Prognosis and Treatment. Baltimore, Maryland : Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis., 2009, Vol. 4. 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092158.
4. Head and Neck Cancer. Chow, Laura. 1, 2 de Enero de 2020, The New England Journal of Medicine, Vol. 382, págs. 60-72. 10.1056/NEJMra1715715.
5. Cramer, John The changing therapeutic landscape of head and neck cancer.. 1, s.l. : Nature Reviews Clinical Oncology, 2019, Vol. 16. doi.org/10.1038/s41571-019-0227-z.
6. Poorten, Vincent Vander et al Epidemiology, Risk Factors, Pathology and Natural History of Head and Neck Neoplasms. Med Radio Dlagn Imaging. Switzerland : Springer Nature, 2020.
7. F, Bray, et al Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008.: Int J Cancer., 2013, Vol. 132. doi: 10.1002/ijc.27711.
8. Braakhuis, BJ. Treatment choice for locally advanced head and neck cancers on the basis of risk factors: biological risk factors. 20:x173x177, s.l. : Ann Oncol, 2012, Vol. 23.
9. World Health Organization. Cancer Today. [En línea] IARC, 2018. [Citado el: 10 de Octubre de 2020.] <https://gco.iarc.fr/today/home>.
10. Gurrola-Machuca, Héctor et al Resultados del tratamiento multidisciplinario en cáncer de laringe. Estudio retrospectivo con seguimiento a 10 años.. 4, s.l. : Cirugía y Cirujanos, 2020, Vol. 88. dx.doi.org/10.24875/CIRU.19001540.
11. Mehanna, H. et al Head and neck cancer - Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. London : BMJ, 2010, Vol. 341:c4684. doi: 10.1136/bmj.c4684.
12. Springer et al American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition. Chicago :, 2017. doi: 10.1007/978-3-319-40618-3.
13. Hitt R et al, Spain, Ann Oncol A randomized phase III trial comparing induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy versus chemoradiotherapy alone as

- treatment of unresectable head and neck cancer 2014 Jan;25(1):216-25. doi: 10.1093/annonc/mdt461. Epub 2013 Nov 19
14. Jochen H. Lorch *Lancet Oncol.* Long term results of TAX324, a randomized phase III trial of sequential therapy with TPF versus PF in locally advanced squamous cell cancer of the head and neck 2011 February ;,12(2): 153–159. doi:10.1016/S1470-2045(10)70279-5.
15. Dr. Robert Haddad, MD *Lancet Oncol* 2013 Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (sequential chemoradiotherapy) versus concurrent chemoradiotherapy alone in locally advanced head and neck cancer (PARADIGM): a randomised phase 3 trial February 13, 2013 DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70011-1
16. Benjamin Lacas et al *Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group* https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.01.013 0167-8140/ 2021 Elsevier.
17. Pierre Blanchard et al *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* Taxane-Cisplatin-Fluorouracil As Induction Chemotherapy in Locally Advanced Head and Neck Cancers: An Individual Patient Data Meta-Analysis of the Meta-Analysis of Chemotherapy in Head and Neck Cancer Group *JCO* Aug 10, 2013:2854-2860; DOI:10.1200/JCO.2012.47.7802.
18. O'Donnell, ME Dolan *Clin Cancer Res..Cancer Pharmacoethnicity: Ethnic Differences in Susceptibility to the Effects of Chemotherapy* 2009 Aug 1; 15(15): 4806–4814 doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0344
19. Sung Jun Ma et al *Cancers* 2022 Racial/Ethnic Differences and Trends in Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer https://doi.org/10.3390/cancers14030534
20. Dana Ziliak et al *Germline polymorphisms discovered via a cell-based, genome-wide approach predict platinum response in head and neck cancers* doi:10.1016/j.trsl.2011.01.005
21. Rafael E. Flores et al-Obando *Polymorphisms in DNA damage response genes and head and neck cancer risk* http://dx.doi.org/10.3109/13547501003797664 Published online: 30 Apr 2010
22. Marur S, Forastiere AA. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment.* *Mayo Clin Proc.* 2016;91(3):386-96.
23. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, et al. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. *Journal of clinical*

oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22(1):69-76. 85.

24. Marur S, Forastiere AA. Head and neck cancer: changing epidemiology, diagnosis, and treatment. Mayo Clin Proc. 2008;83(4):489-501.

25. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2015;33(29):3269-76.

26. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J, Group M-NC. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. 2009;92(1)

27. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. The New England journal of medicine. 1991;324(24):1685-90.

28. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. The New England journal of medicine. 2003;349(22):2091-8.

29. Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Ando Y. Chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Treat Rev. 2016;44:10- 6.

30. Ma J, Liu Y, Huang XL, Zhang ZY, Myers JN, Neskey DM, et al. Induction chemotherapy decreases the rate of distant metastasis in patients with head and neck squamous cell carcinoma but does not improve survival or locoregional control: a meta-analysis. Oral oncology. 2012;48(11):1076-84