

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE
PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEZA Y
CUELLO LOCALMENTE AVANZADO, IRRESECABLES, MANEJADOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE LOS AÑOS 2006-
ESCAMOCELULAR DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE
AVANZADO, IRRESECABLES, MANEJADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE LOS AÑOS 2006-2011

Institución participante: Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de postgrado

Investigador principal:
Javier Mauricio Cuello López

Javier Mauricio Cuello López

Asesor Metodológico:
Dr. Ricardo Sánchez

Jurado:
Dra. Carolina Ramirez

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Oncología Clínica
Bogotá, 2013

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

**CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE
PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEZA Y
CUELLO LOCALMENTE AVANZADO, IRRESECABLES, MANEJADOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE LOS AÑOS 2006-
2011**

Institución participante: Instituto Nacional de Cancerología

Investigación de postgrado

Investigador principal:

Javier Mauricio Cuello López

Asesor Temático:

Dr. Ricardo Bruges Maya

Asesor Metodológico:

Dr. Ricardo Sánchez

Jurado:

Dra. Carolina Ramírez

Firmado en Bogotá, D.C. el 30 de Enero de 2013

Juan Carlos Sánchez Parra
Director
División de Postgrados

Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Oncología Clínica
Bogotá, 2013



Acta de calificación y aprobación de trabajo de grado

Los suscritos Directores de la División de Postgrados y el Programa académico, con base en los criterios científicos, metodológicos y éticos que se han establecido para tal efecto y después de haber oído el concepto de los respectivos evaluadores asignados para calificar el trabajo de grado:

“CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y PATOLÓGICAS DE PACIENTES CON CARCINOMA ESCAMOCELULAR DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADO, IRRESECABLES, MANEJADOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE LOS AÑOS 2006-2011”

Presentado como requisito parcial por el estudiante:

Javier Mauricio Cuello Lopez

Para optar al título de:

Especialista en Oncología Clínica

Deciden asignar la calificación final de:

APROBADA

Firmado en Bogotá, D.C. el 30 de Enero de 2013

Juan Carlos Sánchez Paris
Director
División de Postgrados

Jesús Oswaldo Sánchez
Director Programa

Ana Carolina Ramírez Yabor
Jurado

Por una cultura de la vida, su calidad y su sentido

Guía de contenido

“La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Introducción	10
Marco Teórico	10
Historia natural y factores predisponentes	12
Estadificación	13
Manejo	15
Papel de la cirugía	16
Terapias combinadas	17
Problema	23
Justificación	24
Objetivos	25
Objetivo General	25
Objetivos específicos	25
Propósito	26

Aspectos metodológicos.....	27
Tipo de estudio.....	27
Guía de contenido	
Resumen.....	8
Abstract.....	9
Introducción.....	10
Marco Teórico.....	10
Historia natural y factores pronósticos	12
Estadificación	13
Manejo	15
Papel de la cirugía.....	16
Terapias combinadas	17
Problema.....	23
Justificación.....	24
Objetivos	25
Objetivo General.....	25
Objetivos específicos	25
Propósito.....	26
Referencias	30

Aspectos metodológicos.....	27
Tipo de estudio	27
Población	27
Criterios de inclusión.....	27
Criterios de exclusión	28
Muestra	28
Variables	28
Tabla 1. Técnica de recolección de la información	32
Materiales y métodos.....	33
Plan de análisis	34
Aspectos Éticos	35
Tabla 4. Características de los pacientes	36
Organigrama.....	36
Figura 1. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para progresión.....	42
Cronograma	37
Figura 2. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad.....	37
Presupuesto.....	38
Resultados	39
Discusión.....	44
Conclusiones	48
Referencias	50

Anexos.....	61
Anexo 1. Instrumento de recolección.....	61
Anexo 2. Carta de aprobación del comité de ética	65
Lista de tablas y gráficas	
Tabla 1. Clasificación de acuerdo al estadio nodal.....	14
Tabla 2. Clasificación por estadio global según AJCC.....	14
Tabla 3. Variables.....	28
Tabla 4. Características de los pacientes.....	39
Figura 1. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para progresión.....	42
Figura 2. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad.....	43

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Las neoplasias de cabeza y cuello constituyen un grupo de entidades, de comportamiento variable, que se originan en la mayoría de los casos de las superficies epiteliales mucosas del tracto aerodigestivo.

Se realizó un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos entre Enero de 2006 y Enero de 2011 con la finalidad de describir las características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables manejados en el Instituto Nacional de Cancerología.

Todos los pacientes fueron manejados con quimioradioterapia o radioterapia exclusiva. Un total de 70 pacientes fueron incluidos. La mayoría de los casos fueron carcinoma de cavidad oral. El 67,7% de los casos recibieron manejo con quimioradioterapia concomitante a base de cisplatino. Casi todos los pacientes cursaron con algún tipo de toxicidad (92,85%), ya sea hematológica o no hematológica. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 22,7 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 29,4 meses.

Este estudio reflejó nuestra experiencia institucional en el manejo de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, irresecables, evidenciando que el manejo estándar de quimioradioterapia concomitante es un procedimiento con alta tasa de morbilidad, aunque logrando beneficios similares a los publicados a nivel mundial. Los resultados de este estudio plantean la hipótesis que el uso de los agentes de quimioterapia más activos para esta enfermedad (platinos, fluorinados y taxanos) como estrategia de manejo inicial en protocolos de inducción podrían lograr mejores resultados que los vistos en este estudio.

Palabras claves: Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, datos demográficos, resultados del tratamiento

Introducción

The neoplasms of the head and neck are a group of entities, behavioral variable, which originate in most cases the surfaces of mucosal epithelial aerodigestive tract.

We performed an observational descriptive case series between January 2006 and January 2011 in order to describe the demographic, clinical and pathological patients with squamous cell carcinoma of head and neck locally advanced, unresectable handled in the National Cancer Institute .

All patients were treated with chemoradiotherapy or radiotherapy exclusively. A total of 70 patients were included. Most cases were carcinoma of oral cavity. The 67.7% of patients received concomitant chemoradiotherapy management with cisplatin-based. Almost all patients presented any toxicity (92.85%), either hematologic or nonhematologic. The median progression-free survival was 22.7 months. The median overall survival was 29.4 months.

This study reflected our experience in the management of patients with head and neck carcinoma, unresectable, showing that the standard management of concomitant chemoradiotherapy is a procedure with high morbidity, although achieving similar benefits to those published worldwide. The results of this study hypothesized that the use of the most active chemotherapy agents for this disease (platinum, fluorinated and taxanes) as initial management strategy in induction protocols could achieve better results than those seen in this study.

Key Words: Squamous cell carcinoma of the head and neck, demographics, treatment outcome.

Introducción

Las neoplasias de cabeza y cuello constituyen un grupo de entidades, de comportamiento variable, que se originan en la mayoría de los casos de las superficies epiteliales mucosas del tracto aerodigestivo. Sin embargo, existen algunos tipos de otras estructuras epiteliales no escamosas como las glándulas salivales (mayores y menores), anexos cutáneos, epitelio folicular de la tiroides y glándulas paratiroides, de las cuales también es posible que se originen neoplasias con potencial maligno (1).

Las neoplasias de cabeza y cuello se generan en una gran variedad de sitios, los cuales se dividen en 5 áreas básicas:

La cavidad oral, la faringe, que a su vez se divide en la orofaringe, nasofaringe y la hipofaringe, laringe [se divide en 3 regiones anatómicas: laringe supraglótica, laringe glótica (verdaderas cuerdas vocales y las comisuras anterior y posterior)] y la laringe subglótica, la cavidad nasal y los senos paranasales y las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual) y las menores (1).

La mayor parte de las neoplasias de cabeza y cuello se inician en las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior y son del tipo carcinoma escamocelular (90%) (2,3). Se realizó un estudio retrospectivo y observacional de una serie de casos para describir las características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irreseccables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011.

Marco Teórico

Historia natural y factores pronósticos

La diseminación locoregional y/o a distancia de los tumores de cabeza y cuello

Los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (HNSCC) se mantienen como una causa importante de morbilidad a nivel mundial, con cerca de 39,400 casos nuevos al año estimados para el 2011. Además se estima una mortalidad anual de 7,900 casos para el mismo período. A pesar de los avances multidisciplinarios en estas entidades, al momento del diagnóstico, más del 50% de los pacientes se presentan con enfermedad locoregional avanzada. De estos, menos del 30% sobreviven a 5 años a pesar de terapias convencionales de cirugía más radioterapia. Incluso, con los nuevos avances en las diferentes modalidades de manejo, con mejoría del control local, 60-70% de los pacientes presentan recurrencia en menos de 2 años, y 20-30% desarrollan metástasis a distancia (1,2).

En América Latina, según los datos del GLOBOCAN del año 2008, las neoplasias de cabeza y cuello tuvieron una incidencia anual de 7,9 casos por cada 100,000 habitantes. Además la tasa de mortalidad global es reportada en el orden de 4,1 muertes por cada 100,000 habitantes al año (3). Los reportes del GLOBOCAN del año 2008 para Colombia, muestran una incidencia de 5,8 casos por cada 100,000 habitantes al año y una tasa de mortalidad de 2,7 por cada 100,000 habitantes al año (3). Los datos hasta el momento disponibles en el Instituto Nacional de Cancerología para el año 2009, muestran una incidencia de 4 casos por cada 100,000 habitantes al año, el 70% de los casos se presentaron en pacientes mayores de 60 años (4). En este mismo reporte, la tasa de mortalidad específica en pacientes con tumores de cabeza y cuello fue de 6 por cada 100,000 habitantes (4). Cerca del 5% de los casos de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello debutan como enfermedad metastásica a los ganglios linfáticos cervicales, de estos, en menos del 50% es posible identificar el primario (5).

Esquematización

Historia natural y factores pronósticos

La diseminación locoregional y/o a distancia de los tumores de cabeza y cuello esta determinado por la anatomía local, lo cual es variable para cada sitio primario (6,7). El hueso y los cartílagos actúan como barrera para la diseminación, y generalmente están comprometidos en los estadios más avanzados. El compromiso perineural es frecuente en los carcinomas escamocelulares tanto como en los pacientes con neoplasias de glándulas salivares, especialmente el adenoide quístico, y este hallazgo es un factor determinante en el pronóstico debido al poco control local con solo el manejo quirúrgico (6-9).

La edad del paciente, el consumo de tabaco durante el tratamiento, los niveles de hemoglobina, además del grado de diferenciación histológica del tumor, tamaño de la lesión primaria, presencia de invasión linfovascular, diseminación extracapsular y la densidad del tejido tumoral, predicen el riesgo de diseminación a los linfáticos locales y distantes y son factores determinantes en el pronóstico de los pacientes con tumores de cabeza y cuello (8, 10-16).

Dentro de los factores de riesgo conocidos para los tumores de cabeza y cuello, el consumo de alcohol y tabaco son factores comunes en neoplasias de cabeza y cuello (17). Debido a que el epitelio del tracto aérodigestivo completo esta expuesto a estos agentes, los pacientes con neoplasias de cabeza y cuello también tienen además alto riesgo de tener segundas neoplasias como pulmón, esófago y otros sitios asociados a estos factores de riesgo, los cuales además son factores pronósticos importantes en el desenlace de estos pacientes.

Estadificación

El sistema de clasificación de la AJCC para tumores de cabeza y cuello (American Joint Committee on Cancer) en el momento del diagnóstico predice la supervivencia y guía el manejo de los pacientes con tumores de cabeza y cuello (18,19).

Existen ciertas diferencias relevantes entre la última edición de estas guías (7th edition) con respecto a la anterior, esto se debe, a que existen muchos casos de tumores supuestamente resecables (T4a) que no fueron manejados con cirugía (18,19). Entre estas diferencias podemos nombrar:

- El término “resecable” e “irresecable” fue reemplazado por los términos moderadamente avanzado y muy avanzado.
- No se presentaron cambios importantes en la estadificación del compromiso nodal (N) en general, excepto que se adicionó la sigla ECS para designar el compromiso extracapsular (presente ECS+ o ausente ECS-).
- En los tumores de la cavidad oral, orofarínge, hipofarínge, cavidad nasal y senos paranasales, las lesiones T4 se dividieron en T4a (enfermedad localmente avanzada moderadamente) y T4b (enfermedad localmente muy avanzada), generando que el estadio IV se divida en estadio IVA (enfermedad locoregional moderadamente avanzada), estadio IVB (enfermedad locoregional muy avanzada), y estadio IVC (enfermedad metastásica a distancia).

Las neoplasias estadio III o IV incluyen grandes tumores que invaden estructuras vecinas y/o diseminación a ganglios regionales. Ver Tabla 1 y 2

El riesgo de metástasis a distancia está relacionada con el grado de compromiso nodal, siendo solo del 10% para tumores con N0 o N1 y hasta del 30% en tumores N3. El pulmón es el sitio más frecuente de lesiones metastásicas (50%), sin embargo, solo el 50% de las lesiones son identificadas en 9 meses, 80% en 2 años y 90% en 3 años (18,19).

Tabla 1. Clasificación de acuerdo al estadio nodal

Estadio de compromiso nodal (N) en neoplasias de cabeza y cuello (AJCC)
Nx Nódulos linfáticos no pueden ser evaluados
N0 No metástasis a ganglios regionales
N1 Metástasis en un nódulo linfático, único, ipsilateral de ≤ 3 cms
N2 Metástasis en un nódulo linfático, único, ipsilateral de >3 cms pero menos de 6 cms, o en más de un ganglio pero <6 cms, o bilateral o contralateral < 6 cms
N2a Metástasis en un nódulo linfático, único, ipsilateral de >3 cms pero menos de 6 cms
N2b Metástasis en múltiples ganglios, ipsilateral < 6 cms
N2c Metástasis en forma bilateral o contralateral <6 cms
N3 Metástasis > 6 cms

Fuente: (18): Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds). American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th Ed. New York: Springer; 2010. p. 21-86.

Tabla 2. Clasificación por estadio global según AJCC

Estadio global en general para las neoplasias de cabeza y cuello según AJCC			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IVA	T1-T3	N1	M0
	T4a	N0-N1	M0
Estadio IVB	T1-T4a	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0

Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1
-------------	-------------	-------------	----

Fuente: (18): Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds). American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th Ed. New York: Springer; 2010. p. 21-86.

Manejo

En general, el manejo de las neoplasias de cabeza y cuello es complejo. El sitio del tumor primario, el estadio de la enfermedad y los hallazgos de la patología determinan el procedimiento quirúrgico, la radioterapia (dosis, fraccionamiento, localización) e indicaciones de quimioterapia.

La cirugía y la radioterapia son las únicas estrategias de manejo curativas para las neoplasias de cabeza y cuello, pero solo pueden ser utilizadas solas o combinadas en el 30-40% de los casos (estadios I o II). Aunque la quimioterapia sola no es curativa, mejora la tasa de respuesta a la radioterapia, por lo cual es frecuentemente utilizada como parte de una modalidad de terapia combinada multimodal, particularmente en pacientes con enfermedad estadio III o IV (20-22).

En forma similar, es necesario el apoyo por un equipo multidisciplinario con la finalidad de prevenir y manejar las secuelas de la terapia multimodal. Además requieren soporte nutricional que ayude a prevenir la pérdida de peso y estrategias para suspender el consumo de tabaco y alcohol, debido a que estos hábitos reducen la eficacia de las estrategias de manejo con aumento en el riesgo de segunda neoplasias.

Papel de la cirugía

Todos los pacientes con tumores de cabeza y cuello deben ser siempre valorados por un cirujano oncólogo de cabeza y cuello antes de plantear una opción de manejo (20-25).

de recaídas es particularmente más elevado en aquellos pacientes con márgenes de resección positivos, diseminación extracápsul o múltiples nódulos linfáticos

El término de enfermedad irresecable, radica en aquellos casos en los cuales el cirujano sospecha que no puede resecar por completo el tumor o no se puede tener un adecuado control local en el postoperatorio incluso asociando radioterapia adyuvante (20).

También se consideran irresecables aquellos casos en los cuales el tumor no puede ser removido sin causar una morbilidad severa o los casos de enfermedad metastásica a distancia. De manera general, estos tumores considerados irresecables están cerca de estructuras críticas como las vértebras cervicales, plexo braquial, músculos profundos del cuello o la arteria carótida. Los tumores irresecables deben diferenciarse de los inoperables, que son los casos en el cuál las comorbilidades contraindican un abordaje quirúrgico de esta magnitud, también se incluyen en este grupo aquellos casos de pacientes que se niegan a un manejo quirúrgico por condiciones estéticas (7,20).

la preservación de órganos funcionales en comparación con un enfoque exclusivamente quirúrgico (34-36).

La ventaja de la cirugía comparada con la radioterapia en el manejo de los tumores de cabeza y cuello radica en una menor cantidad de tejido expuesto al tratamiento, tiempos de tratamientos más cortos, reduce riesgo de secuelas tempranas o tardías por la radioterapia. Por otro lado, la ventaja de la radioterapia sobre la cirugía radica en menor riesgo de complicaciones postoperatorias, preservación de órganos con reducción en complicaciones funcionales y cosméticas (26-29).

Terapias combinadas

Las recurrencias locales o regionales y las metástasis a distancia, son frecuentes después de la resección quirúrgica para carcinomas escamocelulares estadio III o IV. El riesgo de recaídas es particularmente más elevado en aquellos pacientes con márgenes de resección positivos, diseminación extranodal o múltiples nódulos linfáticos comprometidos. En aquellos pacientes con tumores localmente avanzados, la cirugía es usualmente acompañada con radioterapia adyuvante. Muchos otros estudios han demostrado que el uso de quimioradioterapia concomitante es una estrategia razonable para aquellos pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello irresecables, con mejoría en la tasa de control local o regional aunque sin impacto sobre la mortalidad global (30-33).

Las principales ventajas de la integración de la quimioterapia con la radioterapia (RT) fueron demostradas por el estudio del Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, el cual estableció la posibilidad de la terapia combinada entre quimioterapia y RT para la preservación de órganos funcionales en comparación con un enfoque exclusivamente quirúrgico (34-36).

La quimioterapia de inducción antes de la RT puede reducir el volumen del tumor y mejorar la función de la estructura afectada antes de la quimiorradioterapia concomitante, permitiendo que la terapia local tenga mayor eficacia y menos efectos adversos tóxicos (37-40). Sin embargo, la adición de quimioterapia a la RT puede estar

asociada con aumento de la toxicidad, que puede limitar la adherencia del paciente y retrasar o impedir la realización de la terapia local definitiva (38-41).

El Meta-análisis de Chemotherapy on Head and Neck Cancer (MACH-NC), el cual fue actualizado en 2009, agrupó 16,485 pacientes de 93 estudios diferentes con enfermedad resecable o irresecable (53). En todos los estudios, los pacientes fueron asignados al azar a una terapia definitiva locorregional (requieren cirugía y / o RT) o la terapia definitiva locorregional en combinación con quimioterapia (inducción, concomitante, o adyuvante). Los ensayos incluyeron a pacientes con neoplasias de la cavidad oral, orofaríngea, hipofaríngea y laringe, los ensayos que se limitaban a pacientes con tumores primarios nasofaríngeos fueron excluidos. El objetivo primario del MACH-NC fue la supervivencia global (53).

En este metanálisis, la quimioterapia concomitante con RT se evaluó en 50 ensayos que incluían 9605 pacientes. El seguimiento promedio fue de 5,6 años. La quimioterapia concomitante redujo significativamente el riesgo de muerte en comparación con la terapia local definitiva sola (hazard ratio [HR] 0,81, IC 95% 0,78 a 0,86), lo que se correlaciona con una reducción del 6,5% absoluto en la mortalidad a cinco años (53).

Los resultados más relevantes de este metanálisis fueron:

- En general, el beneficio se debió a una reducción en la mortalidad por cáncer, y en el grupo de quimioterapia concomitante, no existió ningún aumento en las muertes por cáncer.

- Reducción estadísticamente significativa en el efecto de la quimioterapia concomitante con el aumento en la edad del paciente, y no se observó beneficio en los mayores de 70 años.

En otros ensayos incluidos en este metanálisis, con cerca de 5.311 pacientes, no hubo un efecto estadísticamente significativo sobre la supervivencia global de la quimioterapia de inducción en comparación con la cirugía y / o RT sola (HR 0,96, IC 95% 0.90-1.02). Cuando se analizaron los resultados basados en la inducción de un régimen de quimioterapia específico, los resultados con cisplatino más 5-fluorouracilo fueron significativamente mejores que con otros regímenes (53).

Hasta el momento no hay resultados de estudios fase III con adecuado poder que evalúen el papel de la quimioterapia de inducción previo al esquema de quimioradioterapia concomitante (esquema secuencial) comparado con quimioradioterapia concomitante sola.

En un estudio fase II, se evaluaron 101 pacientes con neoplasias de cabeza y cuello estadio III y IV manejados con quimioradioterapia secuencial o concomitante (56). Los pacientes randomizados asignados al brazo de terapia secuencial recibieron 3 ciclos de inducción con docetaxel, cisplatino y 5-FU, el cual fue continuado con 2 ciclos de cisplatino con 5-FU durante la radioterapia frente al brazo de quimioradioterapia

concomitante con la misma estrategia. En este estudio se demostró que la terapia secuencial, mejora en forma significativa la tasa de respuesta completa comparada con el esquema de quimiorradioterapia concomitante (50% Vs 21%). No existió un aumento significativo en la sobrevida libre de progresión ni en la sobrevida global con la terapia secuencial (56).

En el estudio TAX 323, el esquema de docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo (DCF), fue comparado con el esquema cisplatino más 5-fluorouracilo (PF) en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello irreseccables (57). En este estudio se demostró mejoría en la sobrevida libre de progresión en el grupo DCF comparado con el esquema PF (11 meses Vs 8,2 meses, respectivamente, HR 0,72; $p=0,007$). Además, el tratamiento con el esquema DCF logró una reducción en el riesgo de muerte del 27% (HR 0,73, $p=0,02$), con una sobrevida global media de 18,8 meses para el grupo DCF y 14,5 meses para el grupo PF.

En el estudio TAX 324, el esquema DCF seguido por carboplatino más radioterapia concomitante fue superior al esquema de PF seguido por el mismo esquema de quimiorradioterapia (carboplatino más radioterapia). Este estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en sobrevida global (sobrevida estimada a 5 años del 52% para DCF y del 42% para PF; HR 0,72, IC 95% 0,58-0,94) y sobrevida libre de progresión (38,1 meses para el grupo DCF y 13,2 meses para el grupo PF; HR 0,75, IC 95% 0,6-0,94) siendo superior el esquema con DCF (58).

22) más radioterapia acelerada con o sin terapia concomitante con cetuximab. Los resultados del tercer análisis interino reportado con una media de seguimiento de 1.4 años, no muestran beneficio en sobrevida libre de progresión (57% en terapia combinada Vs 64% en el grupo de radioterapia sola). En un estudio similar, no se demostró beneficio en sobrevida global en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado (63). El cetuximab fue evaluado en un estudio multinacional con 424 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, los cuales fueron randomizados a radioterapia con o sin cetuximab semanal concomitante (63). Con un seguimiento promedio de 54 meses, se demostró que el grupo de pacientes tratados con cetuximab tuvieron una mejoría estadísticamente significativa comparado con el grupo que solo recibió radioterapia (sobrevida a 3 años del 55% Vs 45%; HR 0,73). Las tasas de control locoregional fueron también superiores en el grupo de cetuximab (50% Vs 41%). En el análisis de subgrupo de este estudio se evidencia que el beneficio de la terapia combinada fue restringida a pacientes menores de 65 años, con un índice de Karnofsky (IK) de 90-100% y carcinoma orofaríngeo (63). Los datos hasta el momento no soportan el uso de terapia combinada entre cetuximab y radioterapia como una alternativa al empleo de radioterapia exclusiva en pacientes ancianos o con comorbilidades significativas.

Por otro lado la terapia combinada de cisplatino más cetuximab no parece ofrecer alguna ventaja comparada con cisplatino monoagente, el cual fue reportado en los análisis iniciales del estudio RTOG 0522 (64). Hasta la fecha solo se dispone del resumen del estudio presentado en la reunión anual de la sociedad americana de oncología clínica (ASCO 2011). En este estudio, 940 pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado de orofaríngeo, hipofaríngeo o laringeo fueron manejados con terapia combinada de cisplatino (100 mg/m² los días 1 y

22) más radioterapia acelerada con o sin terapia concomitante con cetuximab. Los resultados del tercer análisis interino reportado con una media de seguimiento de 2,4 años, no muestran beneficio en sobrevida libre de progresión (63% en terapia combinada Vs 64% en el grupo de cisplatino solo, HR 1,05; IC 95% 0,84-1,29). En forma similar, no existe una diferencia estadísticamente significativa en la sobrevida global (83% Vs 80%, HR 0,87; IC 95% 0,66-1,15). Por lo tanto, hasta el momento, los datos no soportan el uso de cetuximab combinado con cisplatino en el manejo de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado (64).

morti-mortalidad por cáncer.

Hasta el momento, no se dispone de adecuada información local, nacional y tampoco internacional al respecto de las características demográficas, clínicas e histopatológicas en aquellos pacientes con tumores de cabeza y cuello irreseccables manejados con estrategias de quimioterapia y radioterapia.

Problema

Los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (HNSCO) se mantienen como una causa importante de morbilidad a nivel mundial, con cerca de 30.000 casos nuevos al año estimados para el 2011, de los cuales por lo menos el 10% de todos los casos ocurren en Estados Unidos. A pesar de que el HNSCO es una de las enfermedades oncológicas más comunes en Colombia, el momento del diagnóstico más del 50% de los pacientes con esta enfermedad es en etapas avanzadas. De estos, menos del 30% sobreviven a 5 años después de cumplir con los protocolos de cirugía más radioterapia (1,3).

El Instituto Nacional de Cancerología es una institución de carácter nacional y de referencia para muchas instituciones en el territorio colombiano y en el ámbito internacional, encargada de diseñar las diferentes estrategias para el control integral del cáncer a través del cuidado de los pacientes oncológicos, la investigación, la formación de talento humano y el desarrollo de acciones en salud pública encaminadas a reducir la morbi-mortalidad por cáncer.

Los reportes del GLOBOCAN del año 2008 para Colombia, muestran una incidencia de 5,3 casos por cada 100.000 habitantes al año y una tasa de mortalidad de 2,7 por cada 100.000 habitantes al año.

Hasta el momento, no se dispone de adecuada información local, nacional y tampoco internacional al respecto de las características demográficas, clínicas e histopatológicas en aquellos pacientes con tumores de cabeza y cuello irresecables manejados con estrategias de quimioterapia y radioterapia.

Por medio de este estudio se pueden tener las bases para transformar el actuar de la población y del personal de la salud para brindar estrategias de prevención, detección temprana, tratamiento y paliación de estas enfermedades. Además de contribuir a desarrollar políticas de salud pública a nivel institucional y nacional acerca de la atención integral en pacientes con tumores de cabeza y cuello lo cual nos permite reducir la morbi-mortalidad y facilitar el proceso de rehabilitación por esta enfermedad.

Justificación

Los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (HNSCC) se mantienen como una causa importante de morbilidad a nivel mundial, con cerca de 39,400 casos nuevos al año estimados para el 2011, lo cual corresponde al 3% de todas las neoplasias malignas en Estados Unidos. A pesar de los avances multidisciplinarios en estas entidades, al momento del diagnóstico, más del 50% de los pacientes se presentan con enfermedad locoregional avanzada. De estos, menos del 30% sobreviven a 5 años a pesar de terapias convencionales de cirugía más radioterapia (1-3).

Los reportes del GLOBOCAN del año 2008 para Colombia, muestran una incidencia de 5,8 casos por cada 100,000 habitantes al año y una tasa de mortalidad de 2,7 por cada 100,000 habitantes al año (4). Los datos hasta el momento disponibles en el Instituto Nacional de Cancerología para el año 2009, muestran una incidencia de 4 casos por cada 100,000 habitantes al año (5).

Por medio de este estudio se pueden tener las bases para transformar el actuar de la población y del personal de la salud para brindar estrategias de prevención, detección temprana, tratamiento y paliación de estas enfermedades. Además de contribuir a desarrollar políticas de salud pública a nivel institucional y nacional acerca de la atención integral en pacientes con tumores de cabeza y cuello lo cual nos permite reducir la morbimortalidad y facilitar el proceso de rehabilitación por esta enfermedad.

Objetivos

Objetivo General

estudio observacional del acompañamiento clínico de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados con quimioterapia y radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, Describir las características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Objetivos específicos

- Identificar los esquemas de quimioterapia usados en el manejo de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello irresecables
- Identificar los eventos adversos relacionados con la terapia
- Cuantificar el tiempo a la progresión y muerte en pacientes con carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello irresecables

Aspectos **Propósito**

Por medio de este estudio observamos el comportamiento clínico de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables manejados con quimioterapia y radioterapia en el Instituto Nacional de Cancerología, estos datos nos sirven de base para brindar estrategias de prevención, detección temprana, tratamiento y paliación de estas enfermedades. Los resultados obtenidos constituyen una plataforma para desarrollar políticas de salud pública a nivel institucional y nacional acerca de la atención integral en pacientes con tumores de cabeza y cuello enfocados en la reducción de la morbimortalidad y facilitar el proceso de rehabilitación por esta enfermedad.

Pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello irresecable, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado
- Tumores irresecables
- Recibieron quimioterapia y radioterapia

Aspectos metodológicos

Criterios de exclusión

Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo tipo serie de casos para evaluar una serie de características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello irresecables manejados con quimiorradioterapia.

Población

Pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello irresecable, atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado
- Tumores irresecables
- Recibieron quimioterapia y radioterapia

Variable	Definición	Operacionalización	Escala Medición
Edad	Largo de tiempo de vida	Numero Años cumplidos	Cuantitativa de razón

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Variable	Definición	Operacionalización	Escala Medición
Criterios de exclusión			
Sexo	Sexo	Mujer Hombre	Cualitativa nominal
Lugar de procedencia	Sitio donde vive en los últimos 2 años	Bogotá Fuera de Bogotá	Cualitativa nominal
Ocupación	Labor que desempeña	Ninguna Otra	Cualitativa nominal
Tipo de Seguro	Tipo seguro del Sistema	Contributivo Subsidiado Beneficiario Aflido	Cualitativa nominal
Comorbilidad	Comorbilidad que acompaña la entidad actual	Hipertensión arterial Diabetes EPOC Insuficiencia renal Otra Ninguna	Cualitativa nominal
Muestra	Consumo de tabaco durante el tratamiento	SI NO	Cualitativa nominal
Sitio del tumor	Estructura anatómica de la neoplasia	Hipofaringe Laringe Cavidad oral Orofaringe Otro	Cualitativa nominal
Tabla 3. Variables	Clasificación de acuerdo a las características del tumor primario	T1 T2 T3	Cualitativa ordinal
Variable	Definición	Operacionalización	Escala Medición
Edad	Lapso de tiempo éntrela fecha de nacimiento y el	Numero Años cumplidos	Cuantitativa de razón.

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

	diagnóstico de la neoplasia		Discreta
Sexo	Género	Mujer Hombre	Cualitativa nominal
Lugar de procedencia	Sitio donde vive en los últimos 2 años	Bogota Fuera de Bogota	Cualitativa nominal
Ocupación	Labor que desempeña	Ninguna Cual?	Cualitativa nominal
Tipo de afiliación	Tipos usuario del Sistema de Salud	Contributivo Subsidiado Beneficiario Afiliado Ninguna	Cualitativa nominal
Comorbilidades	Enfermedad que acompaña la entidad actual	Hipertensión arterial Diabetes EPOC Insuficiencia renal Otra Ninguna	Cualitativa nominal
Consumo de tabaco durante el tratamiento	Consumo de tabaco durante el tratamiento	SI NO Desconocido	Cualitativa nominal
Sitio del tumor primario	Estructura anatómica de la cual se origina la neoplasia	Hipofaringe Laringe Cavidad oral Orofaringe Otro	Cualitativa nominal
Estadio del tumor primario	Clasificación de acuerdo a las características del tumor primario	T1 T2 T3 T4	Cualitativa ordinal
Tipo de	Modalidad de tratamiento	Tx	Cualitativa

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Estadio nodal	Clasificación de acuerdo al compromiso nodal del tumor primario	N0 N1 N2 N3 Nx	Cualitativa ordinal
Estadio global de la enfermedad	Clasificación de acuerdo a las características del tumor primario, compromiso nodal y enfermedad a distancia	III IV Desconocido	Cualitativa ordinal
Estado funcional	Clasificación de acuerdo a grado de funcionalidad de sus actividades cotidianas de acuerdo al ECOG	0 1 2 3 4 5 Desconocido (6)	Cualitativa ordinal
Variante histológica	Variante de carcinoma escamocelular	Convencional Verrucoso Papilar Basaloide Sarcomatoide Otro, cuál?	Cualitativa nominal
Grado histológico	Estado en la diferenciación celular del tumor	GX G1 G2 G3 G4	Cualitativa ordinal
Sitio de metástasis	Organo comprometido por enfermedad metastásica	Nodal Pulmón Hígado Oseo Otro, cual? Ninguno	Cualitativa nominal
Tipo de	Modalidad de tratamiento	Quimioterapia	Cualitativa

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

tratamiento	contra la neoplasia	Radioterapia Quimioradioterapia	nominal
Quimioterapia	Medicamento utilizado para el manejo de la neoplasia	Cisplatino Carboplatino Paclitaxel Docetaxel 5FU Otro, cual?	Cualitativa nominal
Tipo de Radioterapia	Modalidad de manejo para aplicar radioterapia	Conformacional IMRT Otra, cual?	Cualitativa nominal
Cumplimiento de la quimioterapia	Porcentaje del esquema total de tratamiento planeado, aplicado al paciente	>80% 50-80% <50% Desonocido	Cualitativa ordinal
Motivo de retiro de la quimioterapia	Causa que generó el retiro de la quimioterapia	Toxicidad Infección Muerte Deseo del paciente Otra, cual? Sin dato	Cualitativa nominal
Toxicidad por quimioterapia durante todo el tto	Tipo de toxicidad explicada por la quimioterapia	Hematológica No hematológica Ninguna	Cualitativa nominal
Cumplimiento de la radioterapia	Porcentaje del esquema total de tratamiento planeado, aplicado al paciente	>80% 50-80% <50% Desconocido	Cualitativa ordinal
Progresión	Presencia de nuevas lesiones o aumento del 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones tomadas como referencia o hallazgos clínicos sugestivos de progresión	SI NO	Cualitativa nominal
Tiempo a la progresión	Tiempo en d días el inicio del tratamiento hasta la progresión		Cuantitativa de razón. Continua
Muerte	Fallecimiento	SI NO	Cualitativa nominal
Tiempo a la	Tiempo en días desde el		Cuantitativa

muerte	inicio del tratamiento hasta la muerte		de razón. Continua
--------	--	--	--------------------

Materiales y métodos

Técnica de recolección de la información

Se realizó una revisión de los registros clínicos del Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 Enero de 2006 hasta el 31 de Diciembre de 2011, a través del sistema SAP,

Por medio del programa de historias clínicas institucional (SAP) se identificaron los casos que cumplieran con los criterios de inclusión y luego se realizó una revisión detallada de cada caso para someterlos a los criterios de exclusión y poder seleccionar la serie de casos.

En los casos incluidos se identificaron las características demográficas, clínicas, patológicas de los pacientes y el tipo de manejo recibido, esta información fue complementada con datos obtenidos de entrevistas telefónicas a los pacientes y familiares. La información se registró en un formato para la de recolección de información (Ver anexo 1).

Plan de análisis

Materiales y métodos

Para el caso de las variables continuas se utilizaron medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión. Las variables discretas y las cualitativas fueron resumidas mediante porcentajes. Se realizó una revisión de las historias clínicas del Instituto Nacional de Cancerología entre el 01 Enero de 2006 hasta el 31 de Diciembre de 2011, a través del sistema SAP, revisiones manuales en archivo y las publicaciones del anuario estadístico del Instituto Nacional de Cancerología en el período establecido, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad previamente especificados. de los casos no reportaron fecha exacta de

progresión o muerte se decidió crear 2 variables, teniendo en cuenta las fechas de último control en la institución antes de la progresión y las fechas del último control antes de la muerte, las cuales nos permitieron estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. En los casos incluidos se identificaron las características demográficas, clínicas, patológicas de los pacientes y el tipo de manejo recibido, esta información fue complementada con datos obtenidos de entrevistas telefónicas a los pacientes y familiares. La información se registró en un formato para la de recolección de información (Ver anexo 1).

Los formatos de recolección de información completamente tramitados fueron llevados a una base de datos en formato de texto plano en el programa Microsoft Excel y luego exportados al programa STATA 11.0 para el correspondiente análisis estadístico.

Plan de análisis

Para el caso de las variables continuas se utilizaron medias o medianas junto con sus correspondientes medidas de dispersión. Las variables discretas y las cualitativas fueron resumidas mediante porcentajes.

Para cuantificar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, estas se estimaron por medio de la función de Kaplan Meier, así como la tasa y la mediana de supervivencia. Debido a que muchos de los casos no reportaron fecha exacta de progresión o muerte se decidió crear 2 variables, teniendo en cuenta las fechas de último control en la institución antes de la progresión y las fechas del último control antes de la muerte, las cuales nos permitieron estimar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Los análisis fueron calculados a través del programa estadístico STATA 11.0.

Aspectos Éticos

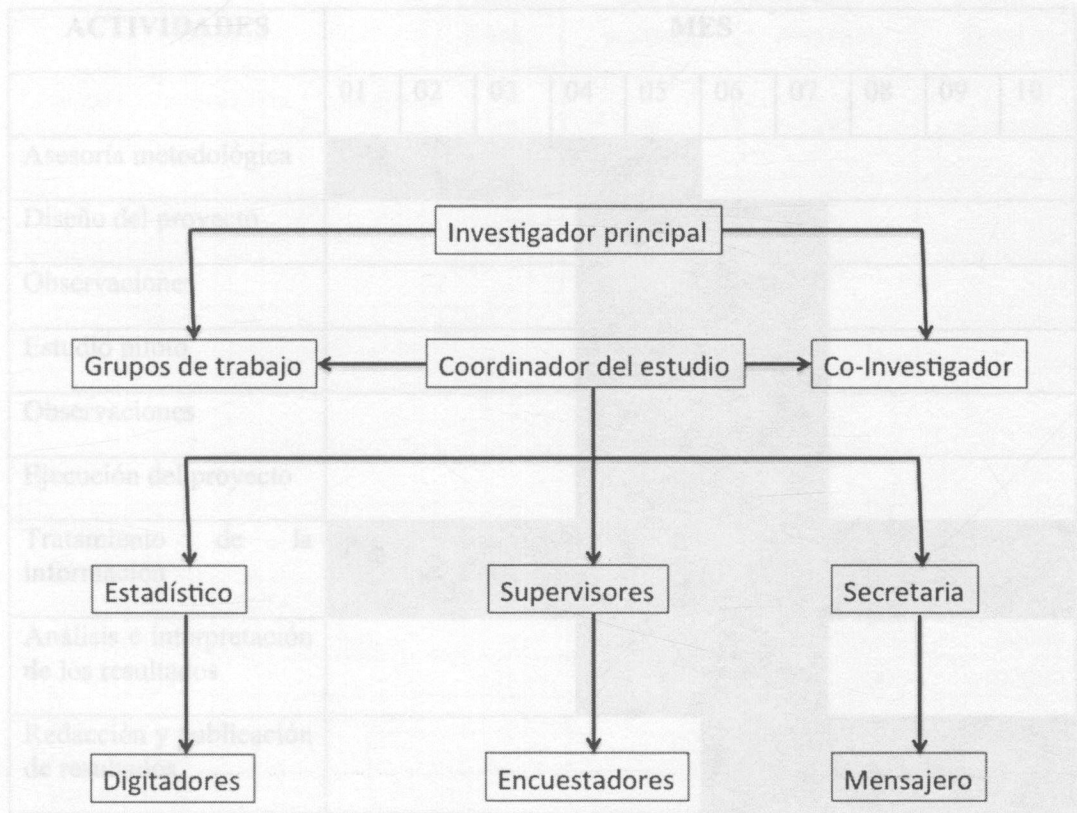
Este estudio fue sometido a la revisión por parte del comité de ética del Instituto Nacional de Cancerología, considerando que según la resolución 8430 del 1993, este estudio representa un estudio sin riesgo, por lo que ningún paciente será sometido a intervenciones experimentales. (Anexo 2)

Los datos obtenidos en este estudio son estrictamente documentales y en todo momento se garantizó la confidencialidad de los pacientes.

Los investigadores que realizaron este proyecto aseguran su competencia para la elaboración y el desarrollo del mismo.

Independiente de los resultados, los investigadores se comprometieron a publicar los resultados en revistas de índole científico, siempre asegurando proteger la identidad de los sujetos participantes en el estudio.

Organigrama



Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Cronograma

ACTIVIDADES	MES										
	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	
Asesoría metodológica	■										
Diseño del proyecto				■							
Observaciones				■							
Estudio piloto				■							
Observaciones				■							
Ejecución del proyecto				■							
Tratamiento de la información	■										
Análisis e interpretación de los resultados				■							
Redacción y publicación de resultados						■					

Carpetas	2	5000	10000
Separadores	100	1000	100000
Legajos	30	200	6000
Lápices	10	500	5000
Esferos	10	1000	10000
Fotocopia	1000	100	100000
Transporte			0
Parking hora	100	6000	600000
Total			923.000

Total presupuesto \$4.107.000

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Presupuesto

Recurso	Costo hora	Horas semana	Total semanas	Costo Total
Médico especialista tiempo completo	46.500	4	40	1.860.000
Médico en entrenamiento	12.700	4	40	508.000
Epidemiólogo	25.500	1	32	816.000
Total				3.184.000

Recurso	Cantidad	V. Unitario	V. Total
Tecnológicos			0
Computador (depreciación año)	1	120000	120000
Impresora (depreciación año)	1	30000	30000
Internet hora	150	2000	300000
Papelería			0
Papel resma	3	10000	30000
Tinta cartucho	2	10000	20000
Carpetas	2	5000	10000
Separadores	100	1000	100000
Legajadores	30	200	6000
Lápices	10	500	5000
Esferos	10	1000	10000
Fotocopia	1000	100	100000
Transporte			0
Parquedadero hora	100	6000	600000
Total			923.000

Tabla 4. Características de los pacientes

Variable	Número de pacientes
Mediana de la edad (rango, años)	62 (27-86)
Sexo (masculino/femenino)	50/20
Síto primario	
Hipofarínge	4 (5,71%)
Laringe	13 (18,37%)

Total presupuesto \$4.107.000

Resultados

Características de los pacientes

Desde el 01/Enero de 2006 hasta el 01/Enero de 2011, un total de 233 pacientes con tumores de cabeza y cuello, sin incluir primarios de nasofaringe o glándulas salivales fueron tratados en el Instituto Nacional de Cancerología. De estos, solo 70 pacientes (3,3%) fueron considerados irresecables e intervenidos con radioterapia y/o quimioterapia. La mediana de edad fue de 62 años (rango 27-86 años), en su mayoría hombres (71,4%). Más de la mitad de los casos (54,3%) reportaron algún tipo de comorbilidad, la más frecuente fue hipertensión arterial (30%). Las características de los pacientes son reportadas en la tabla 1.

La localización más frecuente fue cavidad oral (40%) y orofaringe (30%). De los 70 casos, el 94,3% presentaban la variedad convencional del carcinoma escamocelular. A pesar que la gran mayoría de los casos eran tumores estadio IV (84,3%), estos no presentaban compromiso nodal (38,6%).

Los pacientes tenían un aceptable estado funcional con ECOG entre 0-2 (98.4%), en su mayoría ECOG 1 (60%).

Tabla 4. Características de los pacientes

Variable	Número de pacientes
Mediana de la edad (rango, años)	62 (27-86)
Sexo (masculino/femenino)	50/20
Sitio primario	
Hipofaringe	4 (5,71%)
Laringe	13 (18,57%)

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irsecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Cavidad oral	28 (40%)
Orofaringe	21 (30%)
Senos paranasales	4 (5,71%)
Variante histológica	
Convencional	66 (94,29%)
Basaloide	2 (2,86%)
Sarcomatoide	2 (2,86%)
Grado histológico	
Bien diferenciado	14 (20%)
Moderadamente diferenciado	27 (38,57%)
Mal diferenciado	15 (21,43%)
No descrito	14 (20%)
Compromiso nodal	
N0	27 (38,57%)
N1	10 (14,29%)
N2a	7 (10%)
N2b	8 (11,43%)
N2c	8 (11,43%)
N3	9 (12,86%)
Nx	1 (1,43%)
Estadio AJCC (7ª edición)	
III	11 (15,71%)
IV	59 (84,29%)
ECOG	
0	4 (5,71%)
1	42 (60%)
2	23 (32,86%)
3	1 (1,43%)
Tratamiento recibido	
Radioterapia exclusiva	12 (17,14%)
Quimioradioterapia concomitante	47 (67,14%)
Quimioterapia de inducción seguida de quimioradioterapia concomitante	2 (2,86%)
Quimioradioterapia concomitante seguida de quimioterapia	9 (12,86%)
Agente de quimioterapia usado en concomitancia con la radioterapia	
Cisplatino	54
Carboplatino	3
Paclitaxel	0
Docetaxel	0
5-fluorouracilo	0

Tratamiento recibido

En el 83% de los casos, el planteamiento inicial del tratamiento fue quimioradioterapia con cisplatino seguido de quimioterapia basada en cisplatino con 5-fluorouracilo, sin embargo, la mayor parte de los casos (65,7%) fueron tratados con esquemas de quimioradioterapia concomitante. De los pacientes intervenidos con quimioradioterapia concomitante, el 77,14% recibieron un esquema a base de cisplatino. Únicamente el 4,3% de los casos fueron manejados con regímenes de inducción, siendo en su mayoría protocolos a base de cisplatino y 5-fluorouracilo. El 17% de los pacientes fue manejado con radioterapia exclusiva.

La tasa de cumplimiento del tratamiento fue mayor en aquellos pacientes que recibieron radioterapia exclusiva (75,7% de los casos completaron >80% de la dosis recomendada), mientras que en los pacientes con quimioradioterapia concomitante solo el 24,3% completaron el esquema de tratamiento establecido. El motivo más frecuente de la suspensión del esquema de quimioterapia planteado fue el haber completado el tratamiento de radioterapia (21,4%), esto asociado al retraso en la secuencia del tratamiento por toxicidad.

Toxicidad

Figura 1. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para progresión

Casi todos los pacientes cursaron con algún tipo de toxicidad (92,85%), ya sea hematológica o no hematológica, siendo las toxicidades hematológicas las más frecuentes (67,14%). Dentro de las toxicidades no hematológicas, la mucositis fue la más relacionada con el tratamiento (52,86%), siendo en su mayoría grado 1-3 (50%). Se presentaron 12 muertes relacionadas con el tratamiento (17,14%).

Eficacia

Con una mediana de seguimiento de 5 años, se reportaron 21 casos de progresión (30%) en su mayoría locoregional; 19 casos cursaron con evolución desconocida. La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 22,7 meses con una tasa de progresión de 2 casos por cada 100 pacientes al mes. (Figura 1)

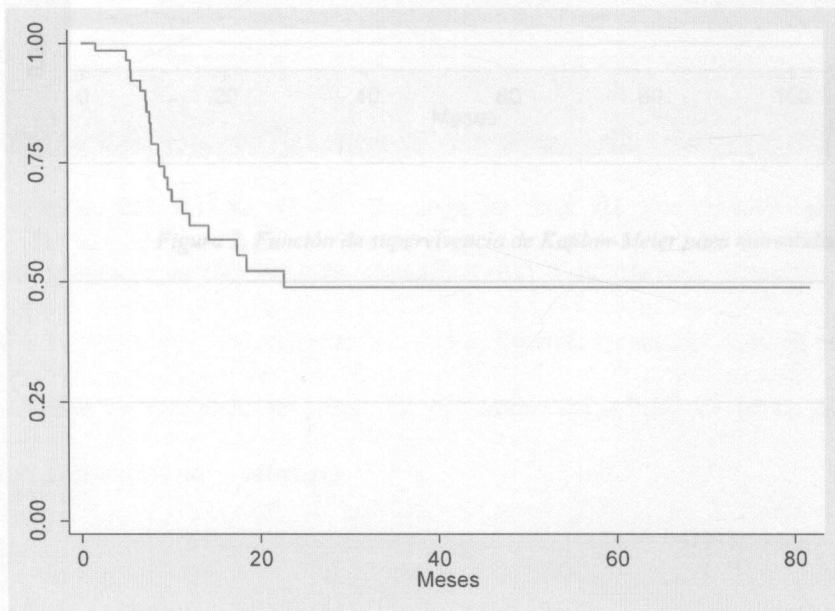


Figura 1. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para progresión

Se reportaron 35 muertes, 15 con evolución desconocida en relación con la mortalidad. La mediana de la supervivencia global fue de 29,4 meses con una tasa de progresión de 2,5 muertes por cada 100 pacientes al mes. (Figura 2)

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irreseccables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

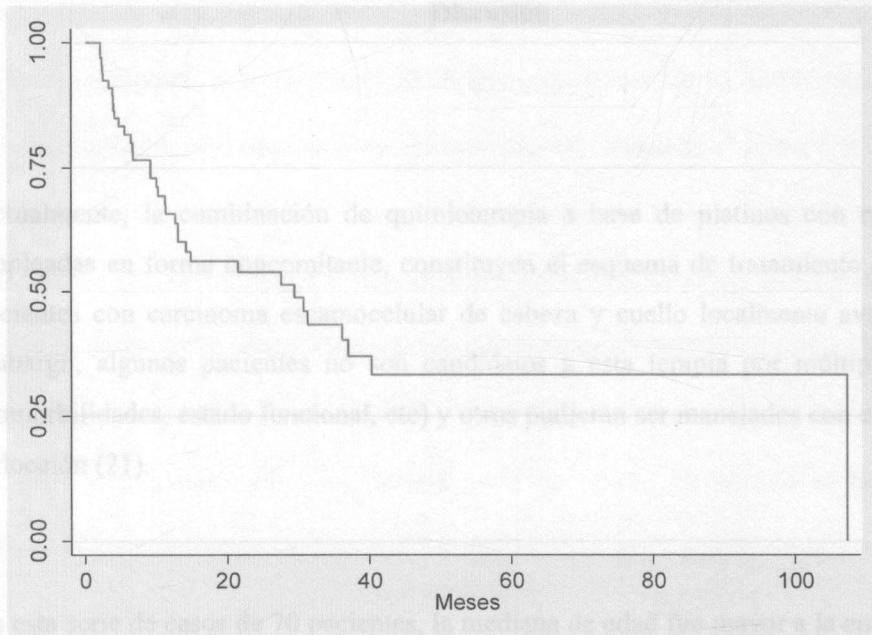


Figura 2. Función de supervivencia de Kaplan-Meier para mortalidad

Discusión

Actualmente, la combinación de quimioterapia a base de platinos con radioterapia, empleadas en forma concomitante, constituyen el esquema de tratamiento estándar en pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado. Sin embargo, algunos pacientes no son candidatos a esta terapia por múltiples razones (comorbilidades, estado funcional, etc) y otros pudieran ser manejados con esquemas de inducción (21).

En esta serie de casos de 70 pacientes, la mediana de edad fue mayor a la encontrada en el estudio del RTOG 91-11, un estudio fase III que evaluó el beneficio de la concomitancia con 3 ciclos de cisplatino y radioterapia quimioradioterapia con base en cisplatino (41). Los tumores primarios de la cavidad oral y la orofaringe fueron en ambos casos, los más frecuentes aunque el estadio nodal fue menor en esta serie de casos. En el estudio del RTOG 91-11 se presentaron más casos de tumores de hipofaringe.

No obstante, el meta-análisis del MACH-NC y muchos estudios aleatorizados han demostrado beneficio—en términos de supervivencia con el uso de sales de platino, principalmente cisplatino (53). En nuestro estudio, la mediana de la supervivencia global fue de 29,4 meses, un poco mejor a la reportada en el estudio del RTOG 91-11 (19,1 meses con la concomitancia con base en cisplatino). La toxicidad severa (grado 3-4) fue muy similar en ambos estudios siendo en su mayoría toxicidades hematológicas y estomatitis. En este estudio, solo el 24,3% de los casos completaron los 3 ciclos de

quimioterapia, mientras que en el estudio del RTOG 91-11, el 70% de los casos lograron completar el tratamiento. El motivo más frecuente en ambos estudios fue el haber completado el tratamiento de radioterapia, esto asociado al retraso en la secuencia del tratamiento por toxicidad. Además se presentaron 12 muertes relacionadas con el tratamiento (17,14%), mayor a la presentada en el RTOG 91-11 (4 casos), siendo las complicaciones infecciosas relacionadas con neutropenia febril el motivo más frecuente de muerte durante el tratamiento (80%). Estos hallazgos podrían estar relacionados con un peor estado nutricional en nuestra serie de casos, planteando la necesidad de fortalecer las medidas de soporte multidisciplinario en estos grupos de pacientes.

En el estudio RTOG 0129, la concomitancia con 3 ciclos de cisplatino y radioterapia por 7 semanas fue comparada con radioterapia acelerada con 2 ciclos de cisplatinos en concomitancia a igual dosis (100 mg/m²) (44). Este estudio demostró que no existe diferencias estadísticamente significativas en supervivencia global entre los 2 esquemas, insinuando que aún no está definido el número ideal de ciclos de quimioterapia. En esta serie de casos, a pesar que no se logró un porcentaje mayor de cumplimiento de los esquemas de quimioterapia (1-2 ciclos de quimioterapia en el 75,7%), se obtuvo beneficio en supervivencia global y libre de progresión mayores al estudio del RTOG 91-11, que pueden estar en relación con el menor compromiso nodal en nuestra serie de casos y un mayor número de casos de carcinoma de hipofaringe en el estudio del RTOG, lo que podría explicar parcialmente los beneficios en supervivencia encontrados en nuestro estudio (53).

Diversos estudios evaluaron esquemas alternativos con cisplatino (30-40 mg/m²/semana, 6 mg/m²/d o 20 mg/m² los días 1-5) para mejorar la tolerancia de los pacientes, aunque estos esquemas no han sido directamente comparados con el esquema estándar de cisplatino, pueden ser esquemas razonables en algunos pacientes (46, 47, 65). Menos del 5% de los pacientes en esta serie de casos fueron manejados con estos esquemas alternativos de cisplatino, por lo que no es posible obtener conclusiones significativas comparado con el grupo que solo recibió radioterapia (sobrevivida a 3 años del 55% Vs 45%; HR 0,73). Las tasas de control locoregional fueron también superiores en el grupo de cetuximab (50% Vs 41%). Por otro lado la terapia combinada de

Otra alternativa es el carboplatino, especialmente en pacientes con falla renal, estado funcional limítrofe (ECOG 2) o aquellos con dificultad para tolerar el aporte de líquidos necesarios para la aplicación del cisplatino, sin embargo, algunos estudios han demostrado menor efectividad que los esquemas con cisplatino (66, 67). Solo 3 casos en esta serie fueron manejados con carboplatino y se debieron a la presencia de comorbilidades que limitaban el aporte de líquidos.

Los esquemas de inducción evaluados en 2 grandes estudios (TAX 323 y TAX 324) demuestran un mayor beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparaciones indirectas con los estudios de quimioradioterapia concomitante (mediana de la supervivencia global 70,6 meses y mediana de la supervivencia libre de progresión 38,1 meses), convirtiéndose en una opción de manejo sobretodo en pacientes jóvenes (<65 años) con buen estado funcional (ECOG 0-1) (40, 58), sin embargo, fueron pocos los casos manejados con esquemas

inducción en esta serie de casos, sin poder emitir conclusiones al respecto.

Conclusiones

El uso de cetuximab, un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) fue evaluado en un estudio multinacional que demostró que aquellos pacientes tratados con cetuximab tuvieron una mejoría estadísticamente significativa comparado con el grupo que solo recibió radioterapia (sobrevivida a 3 años del 55% Vs 45%; HR 0,73). Las tasas de control locoregional fueron también superiores en el grupo de cetuximab (50% Vs 41%). Por otro lado la terapia combinada de cisplatino más cetuximab no parece ofrecer alguna ventaja comparada con cisplatino monoagente, el cual fue reportado en los análisis iniciales del estudio RTOG 0522 (63). Debido a que fueron pocos los casos manejados con terapias target (cetuximab), nuestro estudio no nos permitió definir el comportamiento clínico de este grupo de pacientes.

(estomatitis 43%).

Los esquemas de manejo en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irsecables, a pesar de ser efectivos son tóxicos (35,7% con toxicidad grado 3-4), y en muchos casos no permiten el cumplimiento adecuado del tratamiento planeado. Estos hallazgos plantean la necesidad de fortalecer las medidas de soporte multidisciplinario en estos pacientes.

Los esquemas de inducción basados en los agentes más activos para esta enfermedad (platinos, taxanos y 5-fluorouracilo) han demostrado en otros estudios un mayor

Conclusiones

El manejo actual de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello (HNSCC) tienen una importante tasa de morbilidad con beneficios clínicos variables.

El análisis de supervivencia global y supervivencia libre de progresión fue similar a la encontrada en los estudios multinacionales que evaluaron la concomitancia de quimioradioterapia con cisplatino. Similar a estos estudios, se evidencia un perfil alto de toxicidad (>50% de los casos), aunque en este caso con mayor grado de toxicidad no hematológica (estomatitis 52,86%) que los reportados en los estudios internacionales (estomatitis 43%).

Los esquemas de manejo en pacientes con enfermedad localmente avanzada e irresecables, a pesar de ser efectivos son tóxicos (35,7% con toxicidad grado 3-4), y en muchos casos no permiten el cumplimiento adecuado del tratamiento planeado. Estos hallazgos plantean la necesidad de fortalecer las medidas de soporte multidisciplinario en estos pacientes.

Los esquemas de inducción basados en los agentes más activos para esta enfermedad (platinos, taxanos y 5-fluorouracilo) han demostrado en otros estudios un mayor

beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global en comparaciones indirectas con los estudios de quimiorradioterapia concomitante, convirtiéndose en una opción de manejo en casos bien seleccionados.

1. Mendenhall W, Werning J, Pfister D. Treatment of Head and Neck Cancer. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. Cancer. Principles and practice of oncology. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-780.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61(4):212-36.
3. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer 2005;114(1):506-16.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893-917.
5. Instituto Nacional de Cancerología. Registro institucional de cáncer. Anuario estadístico 2009.
6. Stojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. Head Neck 2011 Oct 27.
7. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. Eur J Cancer 2000;36(8):1032-7.

Referencias

1. Mendenhall W, Werning J, Pfister D. Treatment of Head and Neck Cancer. In: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, editors. Cancer. Principles and practice of oncology. 9th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 729-780.
2. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. CA Cancer J Clin 2011; 61(4):212-36.
3. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. Int J Cancer 2005;114(5):806-16.
4. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010;127(12):2893-917.
5. Instituto Nacional de Cancerología. Registro institucional de cáncer. Anuario estadístico 2009
6. Strojan P, Ferlito A, Medina JE, Woolgar JA, Rinaldo A, Robbins KT, et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: II. A review of therapeutic options. Head Neck 2011 Oct 27.
7. Kowalski LP, Carvalho AL. Natural history of untreated head and neck cancer. Eur J Cancer 2000;36(8):1032-7.

8. Shen C, Xu T, Huang C, Hu C, He S. Treatment outcomes and prognostic features in adenoid cystic carcinoma originated from the head and neck. *Oral Oncol* 2011 Dec 29.
9. da Cruz Perez DE, de Abreu Alves F, Nobuko Nishimoto I, de Almeida OP, Kowalski LP. Prognostic factors in head and neck adenoid cystic carcinoma. *Oral Oncol* 2006;42(2):139-46.
10. Rades D, Seibold ND, Gebhard MP, Noack F, Schild SE, Thorns C. Prognostic factors (including HPV status) for irradiation of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Strahlenther Onkol* 2011;187(10):626-32.
11. Balamucki CJ, Amdur RJ, Werning JW, Vaysberg M, Morris CG, Kirwan JM, et al. Adenoid cystic carcinoma of the head and neck. *Am J otolaryngol* 2012 Jan 4.
12. McHugh CH, Roberts DB, El-Naggar AK, Hanna EY, Garden AS, Kies MS, et al. Prognostic factors in mucoepidermoid carcinoma of the salivary glands. *Cancer* 2011 Dec 16.
13. Ebrahimi A, Murali R, Gao K, Elliott MS, Clark JR. The prognostic and staging implications of bone invasion in oral squamous cell carcinoma. *Cancer* 2011;117(19):4460-7.
14. Ganly I, Patel S, Shah J. Early stage squamous cell cancer of the oral tongue- clinicopathologic features affecting outcome. *Cancer* 2012;118(1):101-11.
15. Sidappa KT, Krishnamurthy A. Adult soft-tissue sarcomas of the head and neck. *Indian J Cancer* 2011;48(3):284-8.

16. Lloyd S, Yu JB, Ross DA, Wilson LD, Decker RH. A prognostic index for predicting lymph node metastasis in minor salivary gland cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76(1):169-75.
17. Smith EM, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Tobacco and alcohol use increases the risk of both HPV-associated and HPV-independent head and neck cancers. *Cancer Causes Control*. 2010;21(9):1369-78.
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds). American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th Ed. New York: Springer; 2010. p. 21-86.
19. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al (Eds). American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 6th Ed. New York: Springer-Verlag; 2002. p. 17-76.
20. Kreppel M, Drebber U, Rothamel D, Eich HT, Kubler A, Scheer M, et al. Prognostic impact of different TNM-based stage groupings for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 2011;33(10):1467-75.
21. Pfister DG, Ang KK, Brizel DM, Burtness BA, Cmelak AJ, Colevas AD, et al. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Head and neck cancers. *JNCCN* 2011;9(6):596-650.
22. Lewis CM, Hessel AC, Roberts DB, Guo YZ, Holsinger FC, Ginsberg LE, et al. Prereferral head and neck cancer treatment: compliance with national comprehensive cancer network treatment guidelines. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;136(12):1205-11.
23. Weber RS, Berkey BA, Forastiere A, Cooper J, Maor M, Goepfert H, et al. Outcome of salvage total laryngectomy following organ preservation therapy: the Radiation Therapy Oncology Group trial 91-11. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129(1):44-9.

24. Richey LM, Shores CG, George J, Lee S, Couch MJ, Sutton DK, et al. The effectiveness of salvage surgery after the failure of primary concomitant chemoradiation in head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(1):98-103.
25. Zbären P, Nuyens M, Curschmann J, Stauffer E. Histologic characteristics and tumor spread of recurrent glottic carcinoma: analysis on whole-organ sections and comparison with tumor spread of primary glottic carcinomas. *Head Neck* 2007;29(1):26-32.
26. Lee SC, Shores CG, Weissler MC. Salvage surgery after failed primary concomitant chemoradiation. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16(2):135-40.
27. Porceddu SV, Pryor DI, Burmeister E, Burmeister BH, Poulsen MG, Foote MC, et al. Results of a prospective study of positron emission tomography-directed management of residual nodal abnormalities in node-positive head and neck cancer after definitive radiotherapy with or without systemic therapy. *Head Neck* 2011;33(12):1675-82.
28. Ong SC, Schoder H, Lee NY, Patel SG, Carlson D, Fury M, et al. Clinical utility of 18F-FDG PET/CT in assessing the neck after concurrent chemoradiotherapy for Locoregional advanced head and neck cancer. *J Nucl Med* 2008;49(4):532-40.
29. Nayak JV, Walvekar RR, Andrade RS, Daamen N, Lai SY, Argiris A, et al. Deferring planned neck dissection following chemoradiation for stage IV head and neck cancer: the utility of PET-CT. *Laryngoscope* 2007;117(12):2129-34.

30. Staar S, Rudat V, Stuetzer H, Dietz A, Volling P, Schroeder M, et al. Intensified hyperfractionated accelerated radiotherapy limits the additional benefit of simultaneous chemotherapy--results of a multicentric randomized German trial in advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50(5):1161-71.
31. Saarilahti K, Lindholm P. Oncological treatment modalities in head and neck cancer. *Duodecim*. 2011;127(18):1979-85.
32. Salama JK, Haddad RI, Kies MS, Busse PM, Dong L, Brizel DM, et al. Clinical practice guidance for radiotherapy planning after induction chemotherapy in locoregionally advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;75(3):725-33.
33. Bourhis J, Overgaard J, Audry H, Ang KK, Saunders M, Bernier J, et al. Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in head and neck cancer: a meta-analysis. *Lancet* 2006;368(9538):843-54.
34. Wyatt RM, Jones BJ, Dale RG. Radiotherapy treatment delays and their influence on tumour control achieved by various fractionation schedules. *Br J Radiol*. 2008;81(967):549-63.
35. 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. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091-8.
36. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991;324(24):1685-90.

37. Spaulding MB, Fischer SG, Wolf GT. Tumor response, toxicity, and survival after neoadjuvant organ-preserving chemotherapy for advanced laryngeal carcinoma. The Department of Veterans Affairs Cooperative Laryngeal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1592-9.
38. Hitt R, Lopez-Pousa A, Martinez-Trufero J, Escrig V, Carles J, Rizo A, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34):8636-45.
39. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tortochaux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(7):498-506.
40. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704.
41. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, Wagner H, Jr., Kish JA, Ensley JF, et al. An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(1):92-8.
42. Forastiere AA, Maor M, Weber RS, et al. Long-term results of Intergroup RTOG 91-11: A phase III trial to preserve the larynx-induction cisplatin/5-FU and radiation therapy versus concurrent cisplatin and radiation therapy versus radiation therapy (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:284s.

43. Sher DJ, Posner MR, Tishler RB, Sarlis NJ, Haddad RI, Holupka EJ, Devlin PM. Relationship between radiation treatment time and overall survival after induction chemotherapy for locally advanced head-and-neck carcinoma: a subset analysis of TAX 324. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81(5):e813-8
44. Ang K, Zhang Q, Wheeler RH, et al. A phase III trial (RTOG 0129) of two radiation-cisplatin regimens for head and neck carcinomas (HNC): Impact of radiation and cisplatin intensity on outcome (abstract #5507). *J Clin Oncol* 2010; 28:422s.
45. Limaye SA, Nissel-Horowitz S, Caramalis A, et al. Concurrent chemoradiotherapy with weekly platinum for patients with unresectable/locally advanced SCCHN and comorbidities. *J Clin Oncol* 2008; 26:17033.
46. Huguenin P, Beer KT, Allal A, et al. Concomitant cisplatin significantly improves locoregional control in advanced head and neck cancers treated with hyperfractionated radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(23):4665-73.
47. Newlin HE, Amdur RJ, Riggs CE, Morris CG, Kirwan JM, Mendenhall WM. Concomitant weekly cisplatin and altered fractionation radiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2010;116(19):4533-40.
48. Fountzilias G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, et al. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study. *Med Oncol* 2004;21(2):95-107.
49. Posner MR, Norris CM, Wirth LJ, Shin DM, Cullen KJ, Winquist EW, et al. Sequential therapy for the locally advanced larynx and hypopharynx cancer

- 49 subgroup in TAX 324: survival, surgery, and organ preservation. *Ann Oncol* 2009;20(5):921-7.
50. 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. *J Clin Oncol* 2004;22(1):69-76.
51. Haddad R, Sonis S, Posner M, et al. Randomized phase 2 study of concomitant chemoradiotherapy using weekly carboplatin/paclitaxel with or without daily subcutaneous amifostine in patients with locally advanced head and neck cancer. *Cancer* 2009;115(19):4514-23.
52. Chitapanarux I, Lorvidhaya V, Kamnerdsupaphon P, Sumitsawan Y, Tharavichitkul E, Sukthomya V, et al. Chemoradiation comparing cisplatin versus carboplatin in locally advanced nasopharyngeal cancer: randomised, non-inferiority, open trial. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1399-406.
53. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.
54. Rapidis AD, Trichas M, Stavrinidis E, Roupakia A, Ioannidou G, Kritselis G, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiation in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: final results from a phase II study with docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil with a four-year follow-up. *Oral Oncol* 2006;42(7):675-84.

55. Urba SG, Moon J, Giri PG, Adelstein DJ, Hanna E, Yoo GH, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a Southwest Oncology Group Trial. . J Clin Oncol 2005;23(1):88-95.
56. Paccagnella A, Ghi MG, Loreggian L, Buffoli A, Koussis H, Mione CA, et al. Concomitant chemoradiotherapy versus induction docetaxel, cisplatin and 5 fluorouracil (TPF) followed by concomitant chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer: a phase II randomized study. Ann Oncol 2010;21(7):1515-22.
57. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winkvist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357(17):1705-15.
58. Lorch JH, Goloubeva O, Haddad RI, Cullen K, Sarlis N, Tishler R, et al. Induction chemotherapy with cisplatin and fluorouracil alone or in combination with docetaxel in locally advanced squamous-cell cancer of the head and neck: long-term results of the TAX 324 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2011;12(2):153-9.
59. Licitra L, Bergamini C, Mirabile A, Granata R. Targeted therapy in head and neck cancer. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2011;19(2):132-7.
60. Machiels JP, Schmitz S. Molecular-targeted therapy of head and neck squamous cell carcinoma: beyond cetuximab-based therapy. Curr Opin Oncol 2011;23(3):241-8.
61. Leemans CR, Braakhuis BJ, Brakenhoff RH. The molecular biology of head and neck cancer. Nat Rev Cancer 2011;11(1):9-22.

62. Le Tourneau C. Molecularly targeted therapy in head and neck cancer. *Bull Cancer* 2010;97(12):1453-66.
63. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006; 354:567.
64. Ang KK, Zhang QE, Rosenthal DI, Nguyen-Tan P, Sherman EJ, Weber RS, Galvin JM, Schwartz DL, et al. A randomized phase III trial (RTOG 0522) of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III-IV head and neck squamous cell carcinomas (abstract #5500). *J Clin Oncol* 2011; 29:360s.
65. Jeremic B, Shibamoto Y, Stanisavljevic B, Milojevic L, Milicic B, Nikolic N. Radiation therapy alone or with concurrent low-dose daily either cisplatin or carboplatin in locally advanced unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck: a prospective randomized trial. *Radiother Oncol* 1997; 43(1):29-37.
66. Fountzilas G, Ciuleanu E, Dafni U, Plataniotis G, Kalogera-Fountzila A, Samantas E, Athanassiou E, Tzitzikas J, Ciuleanu T, Nikolaou A, Pantelakos P, Zaraboukas T, Zamboglou N, Daniilidis J, Ghilezan N. Concomitant radiochemotherapy vs radiotherapy alone in patients with head and neck cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group Phase III Study *Med Oncol* 2004; 21(2):95-107.
67. Denis F, Garaud P, Bardet E, Alfonsi M, Sire C, Germain T, Bergerot P, Rhein B, Tortochaux J, Calais G. Final results of the 94-01 French Head and Neck Oncology and Radiotherapy Group randomized trial comparing radiotherapy

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irrecesables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

alone with concomitant radiochemotherapy in advanced-stage oropharynx carcinoma. J Clin Oncol. 2004; 22(1):69-76.

Anexo I. Instrumento de recolección

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLÓGIA
SECRETARÍA DE SALUD HUMANAS
ESTADO DE GUATEMALA

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA ESCUELA DE ODONTOLÓGIA
CENTRO DE CÁNCER Y OROFARINGEOLÓGIA

FORMULARIO DE REGISTRO DE PACIENTES

1. NOMBRE DEL PACIENTE:

2. EDAD:

3. SEXO:

4. ESTADO CIVIL:

5. OCUPACIÓN:

6. FECHA DE INGRESO:

7. TIPO DE TUMOR:

8. ESTADIO:

9. TRATAMIENTO:

10. RESULTADO:

11. OBSERVACIONES:

Anexos

Anexo 1. Instrumento de recolección

República de Colombia
MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT. 999.999.092-7

ESTUDIO DE CARCINOMA ESCAMOELULAR DE CABEZA Y CUELLO
REPORTE DE CASO CRF – RECOLECCION DE DATOS

MODULO I. SOCIODEMOGRAFICOS

1. NUMERO DE ENCUESTA:

2. INICIALES PARTICIPANTE:

3. No. HISTORIA (RA):

4. FECHA DILIGENCIAMIENTO: dd mm aa

5. IDENTIFICACION:

6. EDAD:

7. GENERO: O 1. MASCULINO O 2. FEMENINO

8. PROCEDENCIA: O 1. CUNDINAMARCA O 2. FUERA DE CUNDINAMARCA

9. OCUPACION:

10. CODIGO:

11. COMORBILIDADES:
O 1. Hipertensión arterial
O 2. Diabetes
O 3. EPOC
O 4. Insuficiencia renal
O 5. Otra. Cuál?
O 6. Ninguna

MODULO 2. CARACTERISTICAS CLINICAS Y TUMORALES

12. FECHA DE DIAGNOSTICO HISTOLOGICO:

dd mm aa

13. FECHA DE INICIO DEL TRATAMIENTO:

dd mm aa

14. SUBTIPO HISTOLOGICO:

- 1. Convencional
- 2. Verrucoso
- 3. Papilar
- 4. Basaloide
- 5. Sarcomatoide

- 6. No descrito
- 7. Otro, Cuál?

15. GRADO HISTOLOGICO:

- 1. Alto grado / mal diferenciado / indiferenciado
- 2. Grado intermedio / moderadamente diferenciado
- 3. Bajo grado / bien diferenciado
- 4. No descrito

16. SITIO DEL TUMOR PRIMARIO:

- 1. Hipofaringe
- 2. Laringe
- 3. Cavidad oral

- 4. Orofaringe
- 5. Otro, Cuál?

17. TAMAÑO TUMORAL:

X

18. COMPROMISO DE GANGLIOS LINFATICOS (N): 1. SI 2. NO 3. Desconocido

19. GRADO DE COMPROMISO NODAL:

- 1. N1 2. N2a 3. N2b 4. N2c 5. N3

20. METASTASIS A DISTANCIA: 1. SI 2. NO

21. SITIO DE METASTASIS A DISTANCIA:

- 1. Nodal
- 2. Pulmón
- 3. Hígado

- 4. Oseo
- 5. Otro, cuál?

22. ESTADIO DE LA ENFERMEDAD SEGÚN AJCC 7ª EDICION (TNM):

- 1. III
- 2. IV
- 3. Desconocido

23. ESTADO FUNCIONAL SEGUN ECOG:

- | | |
|-------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 0 | <input type="radio"/> 4 |
| <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 5 |
| <input type="radio"/> 2 | <input type="radio"/> 6. Desconocido |
| <input type="radio"/> 3 | |

MODULO 3. TRATAMIENTO

24. TIPO DE TRATAMIENTO RECIBIDO:

- 1. Quimioterapia
- 2. Radioterapia
- 3. Quimioradioterapia
- 4. Quimioterapia de inducción seguido de quimioradioterapia
- 5. Quimioradioterapia seguido de quimioterapia

25. MEDICAMENTO DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADO SIN RADIOTERAPIA:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 1. Cisplatino | <input type="radio"/> 5. 5FU |
| <input type="radio"/> 2. Carboplatino | <input type="radio"/> 6. Ninguno |
| <input type="radio"/> 3. Paclitaxel | <input type="radio"/> 7. Otro, cuál? |
| <input type="radio"/> 4. Docetaxel | |
-

26. MEDICAMENTO DE QUIMIOTERAPIA UTILIZADO CON RADIOTERAPIA:

- | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 1. Cisplatino | <input type="radio"/> 5. 5FU |
| <input type="radio"/> 2. Carboplatino | <input type="radio"/> 6. Ninguno |
| <input type="radio"/> 3. Paclitaxel | <input type="radio"/> 7. Otro, cuál? |
| <input type="radio"/> 4. Docetaxel | |
-

27. TIPO DE RADIOTERAPIA UTILIZADA:

- 1. Conformacional
 - 2. IMRT
 - 3. Otra, cuál?
-

28. CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA SIN RADIOTERAPIA:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 1. >80% | <input type="radio"/> 3. <50% |
| <input type="radio"/> 2. 50-80% | <input type="radio"/> 4. Desconocido |

29. CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA CON RADIOTERAPIA:

- | | |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 1. >80% | <input type="radio"/> 3. <50% |
| <input type="radio"/> 2. 50-80% | <input type="radio"/> 4. Desconocido |

30. MOTIVO DEL RETIRO DE LA QUIMIOTERAPIA:

- | | |
|---|--------------------------------------|
| <input type="radio"/> 1. Toxicidad | <input type="radio"/> 5. Progresión |
| <input type="radio"/> 2. Infección | <input type="radio"/> 6. Sin dato |
| <input type="radio"/> 3. Muerte | <input type="radio"/> 7. Otra, cuál? |
| <input type="radio"/> 4. Deseo del paciente | |
-

31. TIPO DE TOXICIDAD PRESENTADA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA:

- 1. Hematológica
- 2. No hematológica

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

3. Ninguna
 4. Sin dato

32. TIPO DE TOXICIDAD HEMATOLOGICA:
 1. Anemia
 2. Neutropenia
 3. Sin dato

33. GRADO DE ANEMIA
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
 5. Grado 5
 6. Sin dato

34. GRADO DE NEUTROPENIA
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
 5. Grado 5
 6. Sin dato

35. TIPO DE TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA:
 1. Mucositis
 2. Diarrea
 3. Falla renal
 4. Sin dato

36. GRADO DE MUCOSITIS:
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
 5. Grado 5
 6. Sin dato

37. GRADO DE DIARREA
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
 5. Grado 5
 6. Sin dato

38. GRADO DE FALLA RENAL
 1. Grado 1
 2. Grado 2
 3. Grado 3
 4. Grado 4
 5. Grado 5
 6. Sin dato

39. CONSUMO DE TABACO DURANTE EL TRATAMIENTO:
 1. SI 2. NO 3. Desconocido

40. CUMPLIMIENTO DEL ESQUEMA DE RADIOTERAPIA:
 1. >80%
 2. 50-80%
 3. <50%
 4. Desconocido

MODULO 4. DESENLACES

41. PRESENTO PROGRESION?: 1. SI 2. NO 3. Sin dato

42. FECHA PROGRESION: dd mm aa

43. MUERTE?: 1. SI 2. NO 3. Sin dato

44. FECHA MUERTE: dd mm aa

45. NOMBRE DE QUIEN DILIGENCIA:

46. MONITORIA

Anexo 2. Carta de aprobación del comité de ética

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irreseccables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011



Libertad y Orden

538950

República de Colombia
MINISTERIO DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
NIT. 899.999.092-7



Por el comité de ética

INT-OFI-002148-2012

Bogotá, 08 de Marzo de 2012

Doctor
RICARDO ELÍAS BRUGES MAYA
Investigador Principal
Grupo Oncología Clínica
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO
Bogotá, D. C.

Asunto: Proyecto de investigación.

Respetado doctor Bruges:

El Comité de Ética e Investigaciones en su sesión del día 07 de marzo de 2012 recibió y revisó el siguiente documento:

- Título del estudio: "Características demográficas, Clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irreseccables manejadas en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011".
- Tipo de proyecto: Serie de casos.
- Idioma: Español
- Solicitante: Ricardo Elías Bruges Maya
- Comité: Comité de Ética e Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología
- Decisión: Aprobado

Le recordamos que esta aprobación tiene vigencia de un año y se cibe a los componentes técnico-científicos y éticos del proyecto y no implica la asignación de recursos. Esta asignación la hace una instancia diferente al comité de Ética para la cual es requisito nuestra aprobación.


Para dar continuidad al procedimiento, usted debe establecer contacto con el líder del sistema de monitoría (oficina Grupo Área de Investigaciones), para coordinar la adecuación del estudio a los parámetros de calidad exigidos por el Instituto Nacional de Cancerología.

Características demográficas, clínicas y patológicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado, irresecables, manejados en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2006-2011

Si usted no logra el acta de inicio antes de un año el proyecto no podrá ser ejecutado y tendrá que someterse nuevamente a evaluación.

Lo anterior consta en el acta No. 004 de 2012

Atentamente,


AMARANTO SUAREZ MATOS
Presidente Comité Ética e Investigaciones

Copia: Doctor

Alberto Hernan Guerrero Jacome

Oficina Asesora de Planeación y Sistemas

Copia: Doctora

Diana Patricia Cardenas Palido

Grupo Área de Investigaciones

Subinvestigaciones/etica/SAP/Claudia E.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002293