

11235



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

TITULO DE TESIS:

**QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE CON GEMCITABINE Y
CISPLATINO ALTERNO EN TUMORES EPIDERMOIDES DE CABEZA Y
CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. JUAN CARLOS CRUZ LOPEZ

ASESORES:

Dr. JOSE LUIS AGUILAR PONCE

Dr. MARTIN GRANADOS GARCÍA

M EN C MAURICIO FRÍAS MENDÍVIL

MEXICO D. F.

SEPTIEMBRE 2005

0348018



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.

Autorizaciones



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

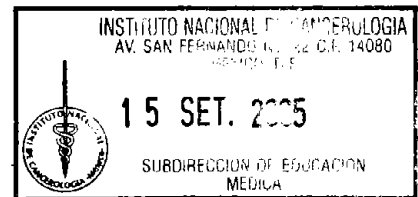
DR. EDUARDO E. CERVERA CEBALLOS.
Subdirector de Educación Médica

DR. JOSÉ LUIS AGUILAR PONCE
Asesor de tesis

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA.
Asesor de tesis

M en C MAURICIO FRÍAS MENDÍVIL.
Asesor de tesis

g. avaleso.
DRA DOLORES GALLARDO RINCON.
Profesor titular del curso de Oncología
Médica



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Juan Carlos Cruz López
FECHA: 19/09/05
FIRMA:

INDICE

	Página
I. Resumen.....	1
II. Antecedentes.....	2
III. Quimioterapia y radioterapia concomitante en tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados.....	3
IV. Modalidades de tratamiento.....	5
V. Esquema de quimioterapia y radioterapia concomitante.....	8
VI. Cisplatino e interacción con radioterapia.....	9
VII. Gemcitabine e interacción con radioterapia.....	10
VIII. Estudios de Cisplatino concomitante con radioterapia.....	12
IX. Estudios de Gemcitabine concomitante con radioterapia.....	13
X. Estudios de Gemcitabine y Cisplatino concomitante con radioterapia..	14
XI. Pregunta de investigación.....	16
XII. Justificación.....	16
XIII. Hipótesis.....	16
XIV. Objetivos.....	17
XV. Tipo de estudio.....	17
XVI. Pacientes y métodos.....	17
XVII. Análisis estadístico.....	20
XVIII. Resultados.....	21
XIX. Discusión.....	29
XX. Conclusiones.....	33
XXI Bibliografía.....	34
XXII. Anexos.....	38

QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE CON GEMCITABINE Y CISPLATINO ALTERNO EN TUMORES EPIDERMOIDES DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS

I. RESUMEN

OBJETIVO:

Determinar la efectividad y la seguridad de la quimioterapia con gemcitabine y cisplatino alterno concomitante con radioterapia en tumores de cabeza y cuello de tipo epidermoide localmente avanzados.

DISEÑO:

Estudio fase II, no comparativo.

PACIENTES Y METODOS:

Se incluyeron a los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado, (EC: III, IVa y IVb según AJCC 2002), o recurrentes e irresecables o no considerados quirúrgicos por morbilidad o rechazo a la cirugía, entre el periodo de marzo 2003 a septiembre 2004. El régimen de quimioterapia consistió en administración de gemcitabine a 100 mg/m² la semana 1, 3, 5, 7 y cisplatino a 50 mg/m² la semana 2, 4, y 6. La radioterapia consistió en 2 Gy día, con dosis total de 70 Gy en 7 semanas. Se evaluó mucositis, xerostomia, disfagia y leucopenia.

RESULTADOS:

Se trataron 28 pacientes, 7 pacientes fueron estadio clínico III; 10, IVa; 11, IVb. Se obtuvieron RC en 21 pacientes (75%), RP en 5 pacientes (17.8%), se logro preservación de órgano en el 68%, la mucositis G3-4 fue del 42%, leucopenia del 29%, disfagia 19%, y xerostomía 10%. El 40% tuvieron suspensión transitoria del tratamiento por toxicidad, sin afectar la intensidad de dosis de ambos tratamientos.

CONCLUSIONES:

El esquema con gemcitabine y cisplatino alterno, concomitante con radioterapia es un esquema efectivo y seguro.

II. ANTECEDENTES

De acuerdo con Parkin, en el 2002 la mortalidad de tumores malignos de cabeza y cuello a nivel mundial se estimó en 351,740 muertes. El cáncer de cabeza y cuello esta asociado con alta morbilidad y mortalidad, a nivel mundial se refieren 500,000 nuevos casos; en EE. U.U. se diagnosticaron un total de 38,000 nuevos en el 2004 y se presentaron 11.000 muertes. En México en el año 2002 se diagnosticaron 2,619 y 1,880 muertes, es decir 71% de los pacientes con este tipo de cáncer en nuestro país tiene riesgo de morir por esta enfermedad. En el contexto global de las neoplasias malignas en nuestro país, el 3% corresponden al área de cabeza y cuello (CYC).¹⁻⁴

Para su estudio y tratamiento los tumores de cabeza y cuello se dividen según sitios y subsitios anatómicos: cavidad bucal (mucosa labial, mucosa oral, trigono retromolar, piso de boca, paladar duro, lengua móvil); orofaringe (base de lengua, paladar blando, úvula, pilar amigdalino anterior y posterior, amígdala, pared faríngea anterior y posterior; hipofarínge (seno piriforme, pared lateral posterior de hipofaringe y región postcricóidea); laringe (supraglotis, glotis y subglotis); cavidad nasal y senos paranasales (maxilar, etmoidal, esfenoidal y frontal) y por último nasofaringe, este último desde el punto de vista terapéutico tiene un abordaje especial en relación con los otros por su comportamiento biológico diferente.⁵

En el 95% de los casos la histología más frecuente es carcinoma epidermoide, en etapas tempranas puede ser potencialmente curable con cirugía o radioterapia, desafortunadamente el 60% de los casos se diagnóstica en etapas localmente avanzadas, definidas como estadios III (T3N0M0 o T1-3 N1M0), IVa y IVb (T4N0-1M0 o T1-4N2-3M0) del AJCC 2002.⁶ Anexo 1.

Hasta antes de la década de los 90, en tumores resecables, la cirugía seguida de radioterapia eran considerados el tratamiento “estándar”, o en tumores irresecables la radioterapia era el tratamiento único, siendo los resultados

desalentadores, ya que solamente un 45% permanecía vivo y libre de enfermedad a los 2 años. Así también aquellos pacientes que son tratados y que obtienen una respuesta completa, desarrollaran entre el 50 y 60% recurrencias loco-regionales en 2 años y el 20 a 30% presentaría metástasis a distancia.⁷ De tal manera que la cirugía con la radioterapia adyuvante, o la radioterapia sola, son insuficientes para controlar la enfermedad en estadios clínicos III, IVa y IVb. Así mismo la cirugía como tratamiento definitivo conduce a una profunda morbilidad funcional.

Los objetivos del uso de la quimioterapia en la enfermedad localmente avanzada son: a) en forma combinada con la radioterapia conseguir un mejor control loco-regional y conservación de órganos, b) combatir la enfermedad micro-metástasica y consecuentemente control de la recurrencia a distancia, c) incremento de la supervivencia. Para lograr estos objetivos la quimioterapia se utilizara con las siguientes estrategias: (1) neo-adyuvante o de inducción, (2) concomitante con la radioterapia ya sea como tratamiento definitivo, adyuvante, o preservación de órgano y (3) secuencial con quimioterapia neo-adyuvante seguida de quimio-radioterapia concomitante.¹⁻³

III. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN TUMORES EPIDERMOIDES DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS

La quimioterapia y radioterapia concomitante (QT/RT) es la estrategia de tratamiento que permite optimizar el control loco-regional, así como el sistémico. Aunque este tratamiento combinado, se a ensayado desde hace mas de 3 décadas, es hasta principio de esta década, que sea considerado como tratamiento estándar en tumores considerados como irresecables, o en aquellos que rechazan la cirugía o tienen una contraindicación para esta.

Existe suficiente evidencia a través de 5 meta-análisis que la QT/RT concomitante confiere un beneficio significativo en la supervivencia de 8% a 5 años, al ser comparado con la radioterapia sola. (Tabla 1).⁸⁻¹³

desalentadores, ya que solamente un 45% permanecía vivo y libre de enfermedad a los 2 años. Así también aquellos pacientes que son tratados y que obtienen una respuesta completa, desarrollaran entre el 50 y 60% recurrencias loco-regionales en 2 años y el 20 a 30% presentaría metástasis a distancia.⁷ De tal manera que la cirugía con la radioterapia adyuvante, o la radioterapia sola, son insuficientes para controlar la enfermedad en estadios clínicos III, IVa y IVb. Así mismo la cirugía como tratamiento definitivo conduce a una profunda morbilidad funcional.

Los objetivos del uso de la quimioterapia en la enfermedad localmente avanzada son: a) en forma combinada con la radioterapia conseguir un mejor control loco-regional y conservación de órganos, b) combatir la enfermedad micro-metástasica y consecuentemente control de la recurrencia a distancia, c) incremento de la supervivencia. Para lograr estos objetivos la quimioterapia se utilizara con las siguientes estrategias: (1) neo-adyuvante o de inducción, (2) concomitante con la radioterapia ya sea como tratamiento definitivo, adyuvante, o preservación de órgano y (3) secuencial con quimioterapia neo-adyuvante seguida de quimio-radioterapia concomitante.¹⁻³

III. QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN TUMORES EPIDERMOIDES DE CABEZA Y CUELLO LOCALMENTE AVANZADOS

La quimioterapia y radioterapia concomitante (QT/RT) es la estrategia de tratamiento que permite optimizar el control loco-regional, así como el sistémico. Aunque este tratamiento combinado, se a ensayado desde hace mas de 3 décadas, es hasta principio de esta década, que sea considerado como tratamiento estándar en tumores considerados como irresecables, o en aquellos que rechazan la cirugía o tienen una contraindicación para esta.

Existe suficiente evidencia a través de 5 meta-análisis que la QT/RT concomitante confiere un beneficio significativo en la supervivencia de 8% a 5 años, al ser comparado con la radioterapia sola. (Tabla 1).⁸⁻¹³

Tabla 1. Meta-análisis del papel de la quimioterapia en el cáncer de cabeza y cuello.

	Stell 1992	Munro 1995	El Sayed 1996	MACH-NC 1998	Browman 2001	MACH-NC 2004
Número de estudios	28	48	25	63	18+	87
Riesgo Relativo para muerte (control / quimioterapia)						
Neo-adyuvante	1.09 (NS)	0.83 (S)	0.95(NS)	0.95(NS)	*	*
Adyuvante	*	*	*	0.98(NS)	*	*
Concomitante	0.71(S)	0.56(S)	0.78(S)	0.81(S)	0.83(S)	0.81(S)
General	0.92(NS)	0.73(S)	0.89(S)	0.89(S)	*	0.88(S)
Beneficio absoluto a favor de la quimioterapia (%)						
Neo-adyuvante	(-)	3.7	NR	2.0	*	*
Adyuvante	(-)	(-)	NR	1.0	*	*
Concomitante	7.0	12.1	8.0	8.0	11.0	8.0
General	2.8	6.5	4.0	4.0	*	5.0

Fuente: Tabla modificada de Bourhis J, Pignon JP. Meta-analysis in head and neck squamous cell carcinoma: what role chemotherapy? *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:769-775.

MACH-NC= Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer. += Solo estudios de QT/RT concomitante. (NS)= Estadísticamente No significativo. (S)= Estadísticamente Significativo. *= No analizado. (-)= Sin beneficio. NR= No reportado.

PRINCIPIOS DE INTEGRACIÓN DE LA QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE

Steel y Peckham en 1979 introdujeron varios conceptos clave que gobiernan los principios que fundamentan el por qué de la quimioterapia y la radioterapia concomitantemente: (1) cooperación espacial; esencialmente consiste en la presencia de la acción sistémica de la quimioterapia simultáneamente con la acción loco-regional de la radioterapia, (2) toxicidad independiente / muerte celular independiente; con mecanismos de muerte celular y principales toxicidades diferentes se logra un mejor índice terapéutico y (3) incremento de la respuesta tumoral (radio-sensibilización); el uso concomitante de la quimioterapia y radioterapia permiten una mayor respuesta tumoral que si son administrados individualmente.¹⁴

Por otra parte existen seis mecanismos de interacción de la quimioterapia con la radioterapia: modificación del daño por la radioterapia, inhibición de la reparación

del daño, redistribución en el ciclo celular, alteración de los nucleótidos, reoxigenación inducida por quimioterapia y aumento en la inducción de la apoptosis, todo esto con la finalidad de incrementar los efectos de la radioterapia.¹⁵

IV. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

La participación de la QT/RT está presente tanto en enfermedad irreseccable como resecable con las siguientes modalidades: definitivo, adyuvante y preservación de órgano.^{3, 16}

Enfermedad localmente avanzada irreseccable.

La estrategia tradicional de tratamiento ha sido el uso de la radioterapia exclusiva, la cual ha mostrado pobres resultados, actualmente existe clara evidencia de la superioridad de la QT/RT versus RT sola, con mejoría tanto en el control local-regional, como en la supervivencia. El valor de la quimioterapia en la modalidad combinada para el tratamiento del cáncer de C y C localmente avanzado ha sido demostrada en un meta-análisis reciente.¹⁰ Este estudio merece una especial mención, debido a que los investigadores fueron capaces de obtener información actualizada de datos individuales de los pacientes, siendo sus conclusiones vigentes, ya que sus datos fueron nuevamente puestos al día 4 años después de su publicación inicial.¹¹ Cuando fueron considerados únicamente los datos de la QT/RT concomitante, se reportó una mejoría absoluta del control local y de la supervivencia en un 8%.⁸⁻¹³

En contra parte a los buenos resultados, existe un incremento en la toxicidad, tales como mucositis y a nivel hematológico, a pesar de esta morbilidad el balance de la calidad de vida existe un beneficio de la QT/RT concomitante.¹⁷

del daño, redistribución en el ciclo celular, alteración de los nucleótidos, reoxigenación inducida por quimioterapia y aumento en la inducción de la apoptosis, todo esto con la finalidad de incrementar los efectos de la radioterapia.¹⁵

IV. MODALIDADES DE TRATAMIENTO

La participación de la QT/RT está presente tanto en enfermedad irresecable como resecable con las siguientes modalidades: definitivo, adyuvante y preservación de órgano.^{3, 16}

Enfermedad localmente avanzada irresecable.

La estrategia tradicional de tratamiento ha sido el uso de la radioterapia exclusiva, la cual ha mostrado pobres resultados, actualmente existe clara evidencia de la superioridad de la QT/RT versus RT sola, con mejoría tanto en el control local-regional, como en la supervivencia. El valor de la quimioterapia en la modalidad combinada para el tratamiento del cáncer de C y C localmente avanzado ha sido demostrada en un meta-análisis reciente.¹⁰ Este estudio merece una especial mención, debido a que los investigadores fueron capaces de obtener información actualizada de datos individuales de los pacientes, siendo sus conclusiones vigentes, ya que sus datos fueron nuevamente puestos al día 4 años después de su publicación inicial.¹¹ Cuando fueron considerados únicamente los datos de la QT/RT concomitante, se reportó una mejoría absoluta del control local y de la supervivencia en un 8%.⁸⁻¹³

En contra parte a los buenos resultados, existe un incremento en la toxicidad, tales como mucositis y a nivel hematológico, a pesar de esta morbilidad el balance de la calidad de vida existe un beneficio de la QT/RT concomitante.¹⁷

Enfermedad localmente avanzada resecable.

Preservación de órgano.

El tratamiento considerado de elección durante muchos años fue la cirugía seguida de radioterapia adyuvante, sin embargo no está demostrado que esta modalidad de tratamiento tenga un beneficio en la supervivencia en relación a la radioterapia sola, además de que tiene una gran morbilidad funcional, tales como pérdida de la voz y la deglución, como sucede en el tratamiento del cáncer de laringe, hipofaringe y base de la lengua, y en otras áreas el compromiso estético. Debido a que QT/RT concomitante incrementa el control loco-regional, y de esta manera, evita la resección quirúrgica de importantes estructuras anatómicas, se ha postulado que esta modalidad puede lograr una preservación de órganos superior en comparación a la cirugía y radioterapia como modalidad única y/o secuencial, además de que en caso de falla todavía existe la posibilidad de rescate con cirugía.^{1, 2, 3}

Recientemente el estudio de Forastiere, 2003; demostró que con la QT/RT concomitante se obtenía mayor porcentaje de conservación de la laringe (88%) que la radioterapia sola (70%), y que la quimioterapia y radioterapia secuencial (75%), sin embargo con la misma supervivencia global. De acuerdo a estos resultados y a los dos estudios iniciales que dieron pie a la preservación de órgano (aunque no en esta modalidad) Veteranos, 1991 y Lefebre, 1996; se considera en este momento que el tratamiento de elección en el cáncer de laringe localmente avanzado resecable es la QT/RT concomitante; el papel de la cirugía se ofrece como consolidación del tratamiento en caso de enfermedad ganglionar en cuello igual o mayor de 3 cm. o múltiple, y de rescate en caso de recurrencia o persistencia.^{18, 19, 20} (Tabla 2)

Para otras localizaciones anatómicas no existe este alto nivel de evidencia de la superioridad de la QT/RT, pero se considera posible que también ofrezca estos buenos resultados en otros sub-sitios, especialmente hipofaringe y base de lengua.

Tabla 2. Estudios de QT/RT en preservación de órgano

Estudio	No. Ptes.	Tratamiento	% Respuestas	% Preservación
VALCSG, 1991	332	A: P + F - RT	RC 31 RP 54	64
		B: QX - RT	-	
Lefebvre, 1996	194	A: P + F - RT	RC 54	42
		B: QX - RT	-	
Forrastierre, 2003	547	A: P + F - RT	75	72
		B: P + RT	88	84
		C: RT	70	67

A: Brazo, B: Brazo B, C: Brazo C.

P: Cisplatino, F: 5 Fluorouracilo, QX: cirugía, RT: radioterapia. RC: respuestas completas, RP: respuestas parciales.

Quimioterapia y radioterapia concomitante adyuvante.

El uso de esta modalidad ha sido evaluada previamente en estudios por sorteo con resultados inconsistentes, pero en los últimos años Pignon en la reunión de la American Cancer Society (ASCO) del 2004 demostró un efecto benéfico significativo en la supervivencia con el uso de la QT/RT adyuvante.¹¹ En este sentido, recientemente se han publicado dos estudios fase III del uso de la QT/RT concomitante en pacientes de alto riesgo de recaída (márgenes quirúrgicos positivos, invasión extranodal, invasión perineural, embolismo vascular) llevados a cabo por el European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) y el Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) respectivamente.^{21, 22.}

En el estudio EORTC se reportó un beneficio significativo en la supervivencia y el control local con el uso de la QT/RT; en el segundo estudio de el RTOG reportó una mejoría en el periodo libre de enfermedad, pero sin impacto sobre la supervivencia general. (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis comparativo del resultado del tratamiento con QT/RT concomitante post-operatoria de los estudios EORTC y RTOG.

Estudio	No. Ptes.	Tx A = QT/RT	%	%	Recaída
		B = RT	SLE 5 ^a	SVG 5 ^a	local
Bernier, 2004	334	A: Platino 100mg/m ² /d1,22 y 43	47	53	18
EORTC-2931		B:66 Gy	36	40	31
Cooper, 2004	459	A: Platino 100mg/m ² /d1, 22 y 43	54	64	16
RTOG-9501		B: 66 Gy	45	57	29

SLE: supervivencia libre de enfermedad, SVG: supervivencia global

Podemos concluir, que existe evidencia suficiente que apoya el uso de la QT/RT concomitante adyuvante versus la RT sola en pacientes con alto riesgo de recaída, sin embargo como es evidente no es necesariamente aplicable a todos los pacientes con enfermedad loco-regional avanzada, por lo que no le podemos considerar un tratamiento universal.

En suma en las diferentes modalidades de tratamiento, podemos afirmar que con la evidencia que existe en la literatura médica actual, los abordajes terapéuticos en forma concomitante son superiores a la radioterapia sola.

V. Esquema de quimioterapia y radioterapia concomitante

A través de la historia múltiples fármacos han sido utilizados, tales como: mitomicina C, bleomicina, metotrexate, tirapazamina, hidroxiurea, 5 fluorouracilo y cisplatino, como modalidad única o combinada, no existiendo un esquema "estándar", las drogas mas ampliamente estudiada son 5 fluorouracilo y cisplatino su combinación ha demostrado ser altamente efectiva.

Tabla 3. Análisis comparativo del resultado del tratamiento con QT/RT concomitante post-operatoria de los estudios EORTC y RTOG.

Estudio	No. Ptes.	Tx A = QT/RT	%	%	Recaída
		B = RT	SLE 5 ^a	SVG 5 ^a	local
Bernier, 2004	334	A: Platino 100mg/m2/d1,22 y 43	47	53	18
EORTC-2931		B:66 Gy	36	40	31
Cooper, 2004	459	A: Platino 100mg/m2/d1, 22 y 43	54	64	16
RTOG-9501		B: 66 Gy	45	57	29

SLE: supervivencia libre de enfermedad, SVG: supervivencia global

Podemos concluir, que existe evidencia suficiente que apoya el uso de la QT/RT concomitante adyuvante versus la RT sola en pacientes con alto riesgo de recaída, sin embargo como es evidente no es necesariamente aplicable a todos los pacientes con enfermedad loco-regional avanzada, por lo que no le podemos considerar un tratamiento universal.

En suma en las diferentes modalidades de tratamiento, podemos afirmar que con la evidencia que existe en la literatura médica actual, los abordajes terapéuticos en forma concomitante son superiores a la radioterapia sola.

V. Esquema de quimioterapia y radioterapia concomitante

A través de la historia múltiples fármacos han sido utilizados, tales como: mitomicina C, bleomicina, metotrexate, tirapazamina, hidroxiurea, 5 fluorouracilo y cisplatino, como modalidad única o combinada, no existiendo un esquema "estándar", las drogas mas ampliamente estudiada son 5 fluorouracilo y cisplatino su combinación ha demostrado ser altamente efectiva.

Tres estudios al azar compararon la combinación de quimioterapia versus monodroga, en donde las respuestas fueron mejores con la combinación pero no hubo ventajas en la supervivencia ^{23, 24, 25}, sin embargo el meta-análisis de Pignon, se notó una ventaja favorable en este último punto, siendo aparentemente el platino la parte fundamental de la interacción con la radioterapia.

Existen nuevos fármacos como gemcitabine con propiedades altamente radiosensibilizadoras, fundamentadas en diversos ensayos clínicos, así como su efectividad sinérgica al combinarse con cisplatino, por lo que ha sido utilizada en diversos tumores sólidos. ²⁶

VI. Cisplatino e interacción con radioterapia

Pertenece al grupo de los agentes alquilantes. En 1965, Rosenberg y cols. Advirtieron que una corriente aplicada entre dos electrodos de platino producía inhibición de la proliferación de *E. coli*, los efectos inhibitorios fueron atribuidos más tarde a la formación de compuestos que contenían platino inorgánico en presencia de iones de amonio y cloruro, siendo la sustancia más activa el cis-diaminodiclorplatino.

Mecanismo de acción: cisplatino penetra a las células por difusión, los átomos de cloruro son desplazados por reacción con nucleófilos; el reemplazo de cloruros por agua genera una molécula con carga positiva, que quizá es la que se encarga de reaccionar con ácidos nucleicos y proteínas. Los complejos de platino reaccionan con ADN y forman enlaces cruzados inter y intracadena, los aductos de ADN formados por cisplatino inhiben la replicación y la transcripción de ADN y ocasiona rupturas y codificaciones inexactas.

La especificidad del cisplatino en relación con la fase del ciclo celular parece diferir en diversos tipos de células, aunque durante la fase S son más intensos los efectos. También puede fijarse a dos guaninas adyacentes sobre la misma cadena de ADN y producir enlaces cruzados intercadena y ruptura de esta.

Tiene una vida media de eliminación inicial de 25 a 50 min; la ligada a proteínas y la libre con una vida media de 24 hrs. Sus principales efectos secundarios son nefrotoxicidad, ototoxicidad, neuropatía, náusea, vómito, mielosupresión, y alteraciones electrolíticas.²⁷

Las propiedades radiosensibilizadoras propuestas para esta interacción son: a) inhibición de los mecanismos de reparación de daño letal y subletal; b) sensibilizar células hipóxicas; c) perturbación del ciclo celular; d) capacidad de formar aductos en el DNA; y, e) supresión de la neovascularización tumoral.¹⁵

Las dosis utilizadas han variado desde 1-6 mg/m² día, 10 a 150 mg/m² semanales; 100 mg/m² cada tres semanas, o esquemas de infusión por cinco días los días 1 a 4 y 21 a 25.^{28, 29}

VII. Gemcitabine e interacción con radioterapia

Es un antimetabolito, análogo nucleósido de pirimidinas (2', 2'-difluoro-2' deoxycytidine; dFdC). Interfiere con la síntesis del ADN, al inhibir a la ribonucleótido reductasa causando depleción de deoxinucleotidos necesarios para la síntesis del ADN, así como compite con la deoxicitidina trifosfato para incorporarse a las cadenas de ADN y detener la polimerización del mismo.

Su mecanismo de acción prácticamente se fundamenta en los procesos enzimáticos siguientes:

1. La difluorodeoxitidindifosfato (dFdCDP) inhibe a la ribonucleótido reductasa, la cual es una enzima que produce deoxinucleotidos necesarios para la replicación y reparación.
2. La difluorodeoxitidintrifosfato (dFdCTP) compite directamente con la 2 deoxitidin 5 trifosfato(dCTP) para incorporarse dentro del ADN.

3. La deoxitidin kinasa, la cual fosforila las bases, es inhibida por la deoxitidine y la dCTP, para que intracelularmente más gemcitabine pueda ser fosforilada.
4. La dCTP es también un cofactor para la activación de la dCMP deaminase, la cual es una enzima responsable de la desactivación de gemcitabine, por lo que bajos niveles de dCTP, traduce menos desactivación de gemcitabine.
5. La dFdCTP también inhibe la dCMP deaminasa conduciendo a menos desactivación de gemcitabine.
6. Alas concentraciones intracelulares de dFdCTP inhibe CTP sintetasa que es la que produce CTP y dCTP. ¹⁵

Su efecto radio sensibilizador se basa en la redistribución del fármaco en el ciclo celular, inducción de apoptosis y contrarrestando la radioresistencia causada por células hipóxicas.^{15, 30} Una característica farmacodinámica de gemcitabine es la retención de su trifosfato citotóxico dentro de la célula con una eliminación terminal de 72 horas. Los primeros estudios de gemcitabine y su efecto radiosensibilizador se llevo a cabo en líneas celulares HT29, páncreas y otros tumores sólidos, confirmándose con células SW620 las cuales son resistentes a la radioterapia.^{31, 32}

La dosis como radiosensibilizador es de 100 nmol/L., 2 hrs. de exposición de gemcitabine produce efecto radiosensibilizador y el efecto se mantiene 48 hrs posterior a la quimioterapia, por lo que la aplicación semanal o bi-semanal es efectiva para sensibilizar las células tumorales durante el curso de la radioterapia. Gemcitabine es uno de los más potentes radiosensibilizadores en cáncer de cabeza y cuello, pulmón, páncreas, cervix, entre otros. ^{31, 33}

Su principal toxicidad acompañada de radioterapia es mucositis y disfagia, su potencial emético y mielosupresor es bajo, los fenómenos de síndrome de influenza, hematuria o proteinuria sin mayor nefrotoxicidad se ven con dosis citotóxicas de 800 a 1 gr/m² y excepcionalmente a dosis menores. Por esta

toxicidad sistémica baja y su fácil administración, se puede considerar un fármaco idóneo para combinarlo con radioterapia,^{26, 33}

VIII. Estudios de Cisplatino concomitante con radioterapia en tumores epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzados

Existen múltiples ensayos clínicos donde se han utilizado diferentes esquemas de quimioterapia, diaria, semanal, cada 3 semanas, y a diferentes dosis, con resultados variados. En una revisión reciente se analizaron 16 estudios usando al cisplatino en forma concomitante con radioterapia, sin que se de una recomendación final del mejor esquema, con una tendencia que favorece a los esquemas fraccionados, sin embargo la dosis, forma de administración y esquema no ha sido estandarizado.²⁹ (Tabla 4)

Tabla 4. Estudios de quimioterapia con cisplatino y radioterapia concomitante en cáncer de cabeza y cuello epidermoide localmente avanzados

Estudio	No pts EC: III y IV	QT CDDP mg/m ²	RT Gy	DT QT mg/m ²	DT RT Gy	% RC - RP	Toxicidad %
Clamon ¹	14	1-3mg/d	1.1 a 2v/d	35-105	70-75.9	21 - 64	SNC TLD
Lelpzlg ²	14	15mg	2/d	150	60-66	78.5	Renal 1 mte
Glaser ³	36	35mg/sem	2/d 6 sem	210	60	75 - 25	Bien tolerado 86 TC
Al Sarraf ⁴	124 (22% NSF)	100mg 1,22 y 43	1.8-2 x7s	300	66-73.8	71-30	Hema 19 Renal 6 Muco 31
Fontanesi ⁵	30	100mg/IC 6hr/d 1, 21 y 42	1.1Gy 2v/d	300	60-76	89 - 11	Xerostomia 23 Renal-1mte

Qt: Quimioterapia, RT: Radioterapia, DT: Dosis total, RC: Respuesta completa, RP: Respuesta parcial. 2v/d: 2 veces al día, NSF: nasofaringe, pts: pacientes, EC: etapa clínica.

SNC: sistema nervioso central, TLD: toxicidad limitante de dosis, TC: tratamiento completo, Hema: hematológica, Muco: mucocitis, leuco: leucopenia, Mte: muerte 1. Head Neck 1996; may-jun:236-41, 2. Am J Surg 1983;146:462-5, 3. Clin Oncol 1993;5:286. 4. Cancer 1987;59:259-65, 5. Am J Surg 1991;162:393-6

Tabla 4. Continuación...

Estudio	No pts EC: III y IV	QT CDDP mg/m ²	RT Gy	DT- QT mg/m ²	DT- RT Gy	RC – RP %	Toxicidad %/ Grado
Gasparini¹	35	80mg/d 1, 21, 42	2/d 6-8 s	240	60-70	75- 25	Renal y Hema GII Muco 87
Bachaud²	83	50mgxs	1.7 a 2 6-7 s	210	65-74	75 - 25	Hema 10 Muco 21
Robbins³	60	150mg/s 1, 8, 15 y 22	1.8/d 7-8 s	600	66-74	75	Hema GIII-IV: 42
Adelstein⁴	97 96	100mg 75+(5FU 1gr) 1,22 y 43	2/d	300 215	60-70	40 50	Muco 45 Leuco 42 Renal 8

EC: etapa clínica, 5FU: 5 fluorouracilo, d: día, s: semana. 1. Oncology 1991;48:270, 2. Int J Radiat oncol Biol 1991;20:243-46, 3. Int J Radiat Oncol Biol P 1997;38:263, 4. J Clin Oncol 2003; 21: 92-8.

Lo que podríamos concluir de estos reportes, es que no existe una dosis estándar, que la respuesta es similar variando del 20% al 89% y que existe toxicidad sistémica independientemente del esquema que puede estar englobada a nivel hematológico, renal y gastrointestinal, además de la afectación local con mucositis y xerostomía la cual varía del 20 al 80%.

IX. Estudios de Gemcitabine concomitante con radioterapia en tumores epidermolde de cabeza y cuello localmente avanzados

Eisbruch en el 2001; publicó un estudio fase I donde reporto que las dosis de seguridad para radiosensibilización en tumores de cabeza y cuello es entre 50 y 300 mg/m².³³ Desde entonces solo tres ensayos clínicos hasta el momento se han realizado con gemcitabine en forma concomitante con radioterapia dentro de ese rango de dosis; uno por Raguse, 2003; Van Den, 2003 y Aguilar en el 2004. En ambos estudios tuvieron resultados favorables en respuestas, siendo las RC

de 68, 40 y 61% respectivamente, con una toxicidad manifestada principalmente por mucositis grado III y IV, en 24, 83 y 74% respectivamente. ^{34, 35, 36} (Tabla 5)

Tabla 5. Estudios de quimioterapia con gemcitabine y radioterapia concomitante en cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzados

Autor	Estudio Fase	No. Ptes.	Gemcitabine mg/m²	% de RC	% Mucositis III-IV
Elsbruch, 2001³³	I	29	300-50	67- 87	83
Raguse, 2003³⁴	II	60	75	68	24
Van Den, 2004³⁵	II	31	100	35	83
Agullar-P, 2004³⁶	II	27	50-100	61	74

X. Estudios de Gemcitabine y Cisplatino concomitante con radioterapia en tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados.

Existe dos estudios de Bennaso en el 2001 y 2004, donde se utilizan ambas drogas, con la diferencia de que gemcitabine se utiliza a dosis citotóxica, en el primero además se agrega 5-flourouracilo, y la modalidad de radioterapia es split course, que se define como: una semana de radioterapia sin quimioterapia, seguido de otra semana con quimioterapia y así sucesivamente hasta terminar la dosis programada de RT. El rango de respuestas completas reportados son del 71-72%, sin embargo con gran toxicidad hematológica, neutropenia grado 3 y 4, 79 y 49% respectivamente y local manifestada por mucositis grado 3 y 4, 100 y 81% respectivamente. ^{37, 38} (Tabla 6)

Tabla 6. Estudios de quimioterapia con gemcitabine y cisplatino con radioterapia concomitante en cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzados

Autor	No. Ptes.	Régimen mg/m2/d	% Respuestas	% Toxicidad
Benaso, 2001³⁷	14	CDDP 20 (d 1-5), s 1,5,9 y 12	RC 71	79, NT G:3-4
		GMZ 800 / s 1-3 y 5-7	RP 9	50, NTGF
		RT 60 Gy / s 2-4 y 6-8	Control	57, TBC G: 3-4
		5FU 1gr IC 5d. s 9 y 12	LCR 70	35, Anemia
Benaso, 2004³⁸	47			100, Mucositis
				14, Cutánea
		CDDP 20 (2-5) / s 1,5,8,10	RC 72	44,NT
		GMZ 800 / s 1,5,8,10	Control	12, NTGF
		GMZ 300 / s 2,3,4,6,7,9	LCR 64	37, TBC
	RT 60 Gy		30, Anemia	
			81, Mucositis G:3-4	
			30, Cutánea	

Ptes: pacientes, CDDP: cisplatino, GMZ: gemcitabine, RT: radioterapia, LCR: locoregional, NT: neutropenia, NTGF: neutropenia grave febril, TBC: trombocitopenia, IC: infusión continua, d: día, s: semana, G: grado.

De acuerdo a estos antecedentes aún existen preguntas en el terreno de la quimioterapia y radioterapia concomitante en este tipo de tumores que no han sido contestadas como pueden ser: cuál es el mejor esquema de quimioterapia, la mejor forma de combinación; se debe administrar monoterapia o poliquimioterapia; o bien si las dosis deben ser para radiosensibilización o citotoxicidad.

En un intento por mejorar los resultados que obtuvimos en el estudio previo³⁶, quisimos alternar el uso de cisplatino y gemcitabine semanalmente, con la intención de mejorar la respuesta y disminuir la toxicidad, al combinar dos drogas que además de ser sinérgicas³⁹ son altamente radiosensibilizadoras y así incrementar su efecto terapéutico que de acuerdo con los criterios de Steel y Peckham, probablemente una combinación de dos drogas puede tener un mejor

efecto antitumoral y tener una mayor probabilidad de vencer la radioresistencia.⁴⁰ Hasta el momento no encontramos en la literatura un estudio previo de un modelo como este, con esta modalidad de tratamiento en tumores de cabeza y cuello.

XI. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el porcentaje de respuesta y de toxicidad de la quimioterapia con gemcitabine y cisplatino alterno, con radioterapia concomitante en tumores de cabeza y cuello de tipo epidermoide localmente avanzados?

XII. JUSTIFICACION

El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia ofrece un buen control locoregional, pero una toxicidad importante; aún no se ha definido el mejor esquema. Si se alternan gemcitabine y cisplatino que son activas en radionsensibilidad, diferente toxicidad y sinérgicas entre sí, con radioterapia, se puede obtener un mejor resultado pero con menor toxicidad.

XIII. HIPOTESIS

La quimioterapia con gemcitabine y cisplatino de manera alterna, concomitantemente con radioterapia, en tumores malignos de cabeza y cuello de tipo epidermoide, ofrece una mejor respuesta y menor toxicidad que otros esquemas de quimioterapia y radioterapia concomitante.

XIV. OBJETIVOS

1. Determinar la efectividad de la quimioterapia a base de gemcitabine y cisplatino alterno concomitante con radioterapia en tumores de C Y C de tipo epidermoide localmente avanzados.
2. Evaluar la seguridad de la quimioterapia con gemcitabine y cisplatino alterno concomitante con radioterapia en tumores de C Y C de tipo epidermoide, localmente avanzados.

XV. TIPO DE ESTUDIO

Estudio fase II, no comparativo. Anexo 2.

XVI. PACIENTES Y METODOS

Criterios de inclusión:

1. Pacientes del Servicio de Cabeza y Cuello en el período de marzo 2003 a septiembre 2004.
2. Diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello tipo epidermoide, documentado por patología.
3. Localmente avanzados (EC III, IVa y IVb según American Joint Committee Cancer, 2002), o recurrentes, la cual no fue posible resear, definiéndose como irresecable cuando técnicamente no era factible por comprometer estructuras anatómicas vitales o no poder dejar márgenes quirúrgicos negativos de malignidad.
4. Tumores resecables no considerados quirúrgicos por morbilidad o rechazo a la cirugía.
5. Pacientes con un nivel Karnofsky de > 70%.
6. Edad mayor de 18 años, con una esperanza de vida de mínima de más de 3 meses.

7. Adecuada función hepática: niveles de bilirrubinas menor de 1.5 mg/dl, alanino aminotransferasa y aspartato aminotransferasa que el nivel de elevación sea menor a 3 veces del rango de normal, adecuada reserva medular, esto es hemoglobina mayor de 10 g/dl, leucocitos mayores de 4,000/dl, plaquetas mayores de 100,000/dl y con una adecuada función renal con niveles de creatinina menores de 1.5mg/dl y depuración de creatinina en orina a 24 hrs. mayor de 60 ml/min.

Criterios de exclusión

1. Pacientes que ya habían recibido quimioterapia y radioterapia en cabeza y cuello.
2. Evidencia de enfermedad metastásica.
3. Enfermedad concomitante que contraindicó el tratamiento, por agregar mayor toxicidad, como cardiopatía isquémica o hipertensiva, Diabetes mellitus con nefropatía diabética o nefropatía de otra índole.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica y examen físico correspondiente, estudios de imagen como telerradiografía de tórax, tomografía axial computada de cabeza y cuello, así como endoscopia directa en aquellos pacientes en donde fue factible y toma de biopsia de la lesión.

Quimioterapia:

Gemcitabine se aplicó por vía intravenosa, diluido en solución fisiológica 250 ml en infusión de 30 minutos, a dosis de 100 mg/m² en la semana 1, 3, 5, y 7, solo se indicó antiemético aquellos que refirieron haber cursado con toxicidad gastrointestinal.

Cisplatino se administró, también por vía intravenosa, diluido en solución fisiológica al 0.9% 1000 ml en infusión de 1 hora, a dosis de 50mg/mg² en la semana 2, 4 y 6, previamente con aplicación de un antagonista del receptor 5-

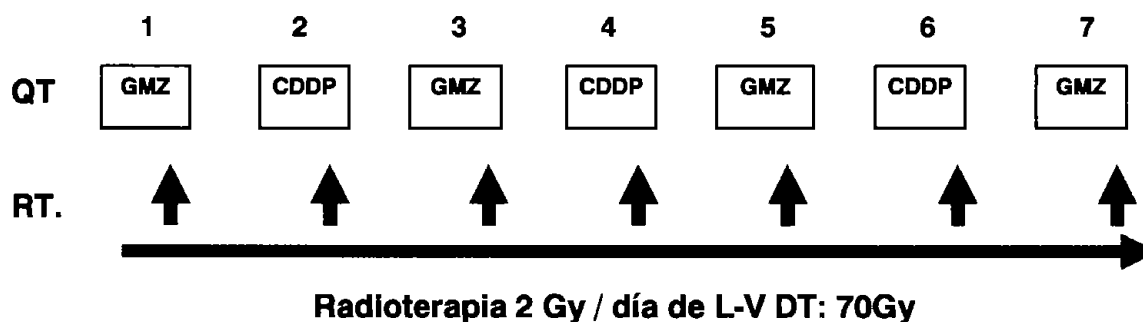
HT3, dexametasona 8 mg iv., y manitol 20% 125 ml antes y después de platino Fig 1.

Radioterapia:

La radioterapia se administró diariamente de lunes a viernes a dosis de 2 Gy día, hasta que completaron una dosis total de 70 Gy en 7 semanas, los campos de radiación fueron laterales opuestos, dos y uno anterior a la región baja del cuello; con cobalto 60 o acelerador lineal con energía de 6 MV. La dosis máxima a médula espinal fue restringida a 45 Gy y 54 a tallo cerebral y nervios ópticos.

Fig 1. Esquema de quimioterapia y radioterapia concomitante con gemcitabine y cisplatin alterno en tumores epidermoides de cabeza cuello localmente avanzados

SEM



GMZ: 100mg/m²/ sem 1, 3, 5, 7
CDDP: 50mg/m²/ sem 2, 4 y 6

Cirugía:

Los pacientes que tuvieron respuesta parcial en el tumor primario y/o cuello, o bien tuvieron adenopatías mayores de 3 cm a cuello se llevaron a cirugía.

Toxicidad:

La toxicidad fue evaluada semanalmente según los criterios del Instituto Nacional de Cáncer de los EE. UU. (siglas en inglés NCI). Anexo 3.

Criterios de respuesta:

La respuesta fue evaluada a las 6 semanas de terminar el tratamiento, según la exploración física, tomografía axial computada de cabeza y cuello (TAC), telerradiografía de tórax, endoscopia con toma de biopsia del lecho tumoral en los pacientes en que era factible.

La evaluación fue de acuerdo a los criterios de la (OMS) Organización Mundial de la Salud, que a continuación se enumeran⁴²:

- 1) Respuesta completa (RC) desaparición de toda evidencia de enfermedad por examen físico, TAC, o endoscopia.
- 2) Respuesta parcial (RP) reducción del tamaño tumoral más del 50% del producto de los diámetros longitudinales mayores de la enfermedad medible, sin progresión a otros sitios o la aparición de nuevas lesiones.
- 3) No respuesta (NR) todos los pacientes que no alcanzaron RP y no mostraron progresión de la enfermedad.
- 4) Enfermedad estable (EE) sin progresión de la enfermedad y que no alcanzaron RP.
- 5) Progresión de la enfermedad (PE) incremento del tamaño tumoral más del 25 % o aparición de nuevas lesiones.

XVII. Análisis estadístico

Para cada uno de los pacientes se llevó un formato de captura de datos, el cual fue capturado en el paquete Excel MS2000. Y el análisis estadístico se realizó de cada una de las variables estudiadas. Se obtuvo frecuencia y porcentajes en aquellas variables categóricas y en las variables continuas se obtuvo las medidas de tendencia central y de dispersión. El paquete estadístico utilizado fue STATA versión 7.0 para computadora personal. Cabe aclarar que, al no tener grupo de comparación no se realizaron pruebas de hipótesis estadísticas y los resultados se compararon con lo reportado en la literatura.

XVIII. RESULTADOS

Pacientes

De marzo 2003 a septiembre 2004 en el Instituto Nacional de Cancerología se registraron 94 casos de tumores de cabeza y cuello, de los cuales, 26 fueron (etapa clínica I y II), 54 (III - IVb), y 14 (IVc). De los 54 pacientes en etapa III a IVb, solo 39 pacientes, acudieron a la consulta externa de oncología médica, de los cuales: cuatro acudieron a sus primeras citas y abandonaron tratamiento, esto es recibieron menos del 30% del tratamiento propuesto, sin referir datos de toxicidad; dos 2 tuvieron histología de tipo mucoepidermoide, dos fueron mal estadificados, etapas IVc, en un paciente el diagnóstico fue de primario no conocido y en otro el primario fue en labio y solo uno tuvo un nivel de Karnofsky del 50% con comorbilidad asociada. Entonces, la población de estudio fue de 28 pacientes, los cuales reunieron los requisitos de inclusión. Las características de los pacientes y del tumor se resumen en Tabla 7.

Tabla 7. Características de los pacientes.

Variable	N=28	%
Edad*		
35 – 59	11	39.3
60 - +	17	60.7
Sexo		
Mujeres	5	17.9
Hombres	23	82.1

***Media: 61a.**

Todos los pacientes tenían histología de carcinoma epidermoide, 60.7% fueron moderadamente diferenciados, la estadificación según AJCC fue estadio clínico III en siete 7 (25%) pacientes, 11 (39.3%) en IVa y 10 (35.7%) en IVb. Los sitios que predominaron fueron orofaringe y laringe con 9 (32.1%) pacientes, en cavidad bucal 6 (21.4%), seguido de senos paranasales 3 (10.7%) y uno de hipofaringe. (Tabla 8)

Tabla 8. Estadio clínico, grado de diferenciación y sitio del tumor

Variable	n=28	%
<i>Estadio clínico</i>		
III	7	25.0
Iva	11	39.3
IVb	10	35.7
<i>Grado de diferenciación</i>		
Bien	6	21.4
Moderado	17	60.7
Pobremente	5	17.8
<i>Sitio</i>		
Orofaringe	9	32.1
Laringe	9	32.1
Cavidad bucal	6	21.4
SPN	3	10.7
Hipofaringe	1	3.5

En 10 (35.7%)pacientes la cirugía se considero irresecable ya que requería una cirugía muy extensa comprometiendo la función y la estética, 14 (50%) considerados como resecables se propuso conservación de órgano y tres de ellos no aceptaron cirugía y sólo un paciente no fue candidato a cirugía por riesgo cardiovascular alto secundario a antecedente de infarto agudo del miocardio.

Toxicidad:

A los 28 pacientes se les evaluó toxicidad aguda, esta fue común pero manejable. La toxicidad mas impactante fue los grados 3 y 4 según NCI y RTOG, las variables analizadas fueron:

- a. Xerostomia la cual se presento en 18 pacientes, (G3-4 el 10%).
- b. Disfagia en 21 pacientes, (G3-4 19%)
- c. Leucopenia en 26 pacientes, (G3-4, 29%) con neutropenia grado 4 (1paciente de 82 años de edad a la primera aplicación de gemcitabine, debido a que también presento mucositis G-3 solo se continuo manejo con radioterapia), grado 3 (1 paciente) y grado 2 (4 pacientes), ningún de ellos presento neutropenia febril, ni requirió hospitalización o factor estimulantes de colonias, así como no se reportaron casos de trombocitopenia o anemia que requirieran transfusión de hemoderivados.
- d. Mucositis que se presento en todos los pacientes, sin embargo solo el 42% correspondía a grado 3 y 4 (13 de 28 pacientes), estos pacientes requirieron de suspensión transitoria del tratamiento durante una o dos semanas, requiriendo apoyo medico conservador, sin presentar mayor complicación, e integrándose nuevamente al régimen de tratamiento. Tabla 9, 10, Gráfica 1

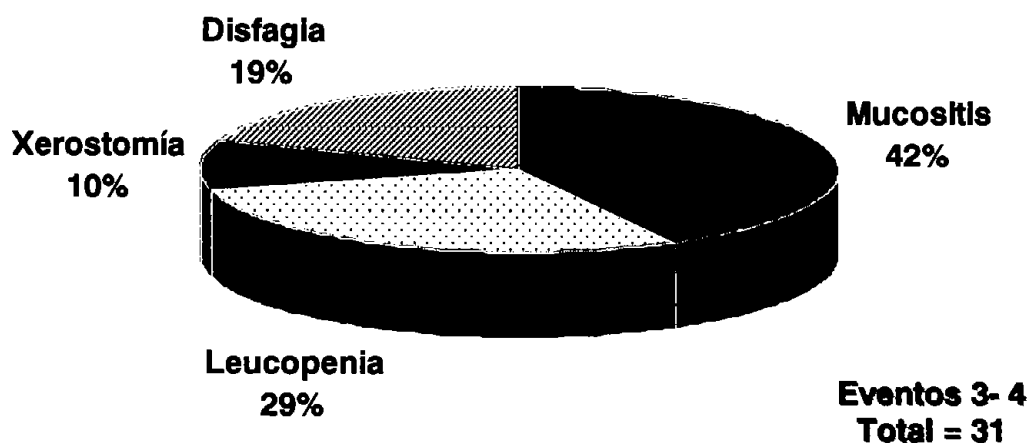
Tabla 9. Toxicidad por QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzado

Tipo	Grado			
	1	2	3	4
Mucositis	3	12	12	1
Leucopenia	6	11	8	1
Disfagia	14	1	6	-
Xerostomía	7	8	3	-

TABLA 10. Toxicidad e Interrupción del tratamiento en cáncer de C y C con QT/RT

Interrupción de Tratamiento	n = 28	%
No	10	35.7
Si*	17	60.7
Suspensión	1	3.5

GRAFICA 1. Eventos de toxicidad grado 3-4 en QT con gemcitabine y cisplatino alterno, concomitante con RT en cáncer de C Y C



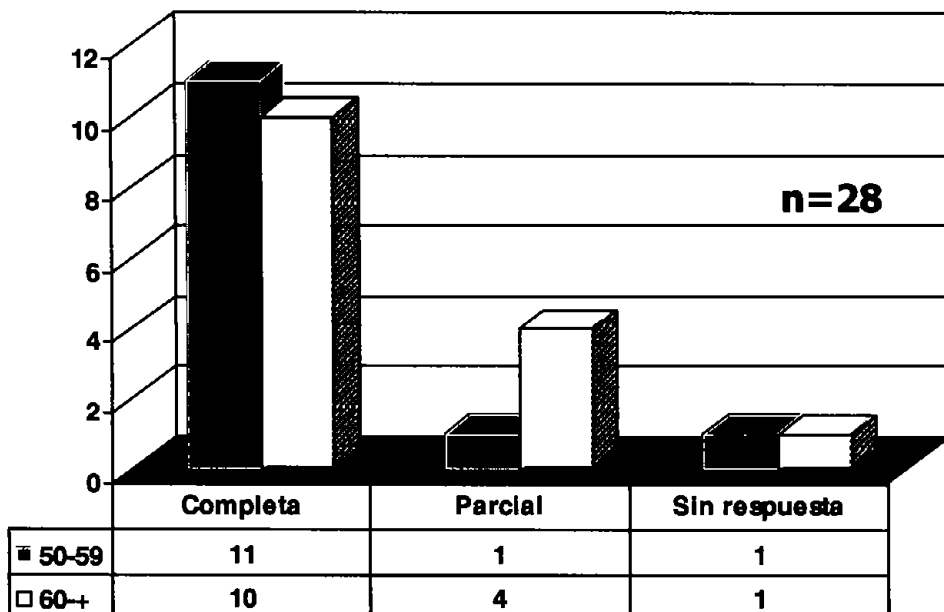
El 40% por toxicidad y 20% por problemas técnicos relacionados con el equipo.
Interrupción del tratamiento de 1 a 2 semanas.

El requerimiento de sonda de alimentación ya sea gastrostomía o sonda nasoyeyunal se utilizó en 11 (39.2%) pacientes como indicación primaria y en los 17 (60.8%) restantes fue opcional de acuerdo al ingesta calórica que presentaban.

Ningún paciente falleció durante el estudio, sin embargo, existe la probabilidad en un paciente de 75 años con cáncer de laringe, al mes de haber concluido tratamiento con respuesta clínica completa, haya presentado toxicidad crónica, que le haya condicionado la muerte, ya que por comunicación telefónica nos informaron de su deceso sin un diagnóstico especificado; es importante señalar que en su última consulta no se encontraron hallazgos clínicos y de laboratorio de toxicidad relevantes.

La intensidad de dosis de la radioterapia fue de 70 Gy, sólo un paciente recibió 54 Gy ya que no acudió a sus citas y no fue posible localizarlo, desconociendo el motivo de por qué se ausentó. En cuanto al tiempo de prostración, se dividió en dos categorías: la primera de 50 - 59 días y la segunda de 60 o más días, hubo 13 pacientes en primer grupo y quince en el segundo, de acuerdo con lo observado no hubo impacto entre el tiempo de prostración entre las dos categorías. (Gráfica 2)

Gráfica 2. Tiempo de Prostración y tipo de respuesta en QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de C y C



La intensidad de dosis de la quimioterapia, se mantuvo a las dosis establecidas, ya que por lo general fue bien tolerada, salvo dos pacientes que presentaron elevación de creatinina > 1.6 posterior a 2 aplicaciones de cisplatino, por lo que se continuó con gemcitabine solamente, otra paciente presento toxicidad a la primera aplicación de gemcitabine por lo que se excluyo del estudio. El número de aplicaciones de quimioterapia fue muy heterogénea 3 aplicaciones en 3 pacientes, 5-7 (20), 8 y 9 (5) pacientes respectivamente.

Respuesta al tratamiento

De los 21 pacientes el 75% presentaron RC, 5 (17.8%) con RP y sin respuesta en 2 (7.2%). Tabla 11.

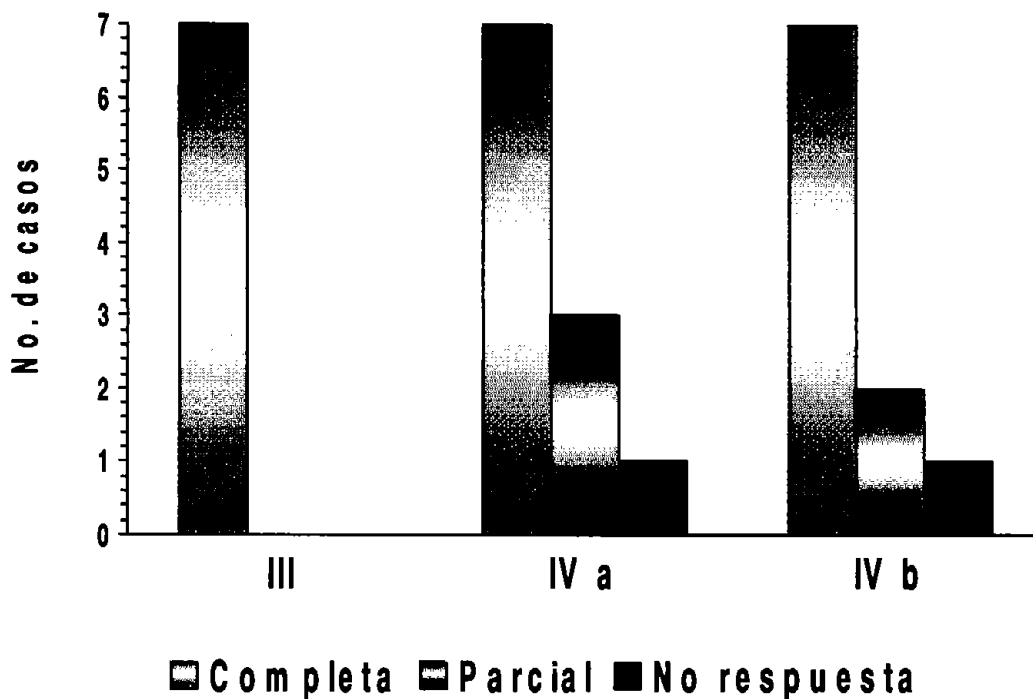
El grupo de RC, 7 correspondían a etapa clínica III, 7: IVa y 7: IVb., de los 5 pacientes con RP, 3 se rescataron con cirugía (2 estadio clínico: IVa y uno IVb), y dos no aceptaron el procedimiento quirúrgico (uno IVa y IVb respectivamente), sin embargo 2 presentaron recurrencia los 6 y 8 meses post-cirugía y uno permanece vivo sin enfermedad hasta el momento del cierre del estudio. (Gráfica 3). Solo 8 pacientes fueron llevados a disección radical de cuello por tener adenopatía mayor de 3cm, de los cuales 6 tuvieron respuesta patológica completa y 2 respuesta patológica parcial.

De los dos pacientes que no tuvieron respuesta uno era estadio clínico: IVa el cual progreso durante el tratamiento y otro IVb no siendo candidato a cirugía por involucrar vasos carotídeos.

Tabla 11. Tipo de respuestas en QT/RT con gemcitabine y cisplatino alterno

Respuesta	n = 28	%
Completa	21	75.0
Parcial	5	17.8
No	2	7.2

Grafica 3. Respuestas a la QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzados



Respuestas	n = 28	%
Globales	26	92.8
Completas	21	75.0
Parciales	5	17.8

Preservación de órgano:

De los 28 pacientes sometidos al tratamiento establecido, 19 (67.9%) conservaron órgano, siendo los siguientes por subsitio: Laringe (8), seno piriforme (1), lengua móvil (1), piso de boca (1), base de lengua (2), trígono retromolar (1), amígdala (3), úvula y pilar amigdalino (2), estos últimos 6 se consideraron como preservación ya que se evitó una cirugía extensa que comprometiera la función de órganos adyacentes que eran involucrados. Gráfica 4, tabla 13. Y por etapa clínica todos los estadios III conservaron órgano, en estadio IVa y IVb seis pacientes en cada uno. (Tabla 14)

Grafico 4. Preservación de órgano en QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de C Y C

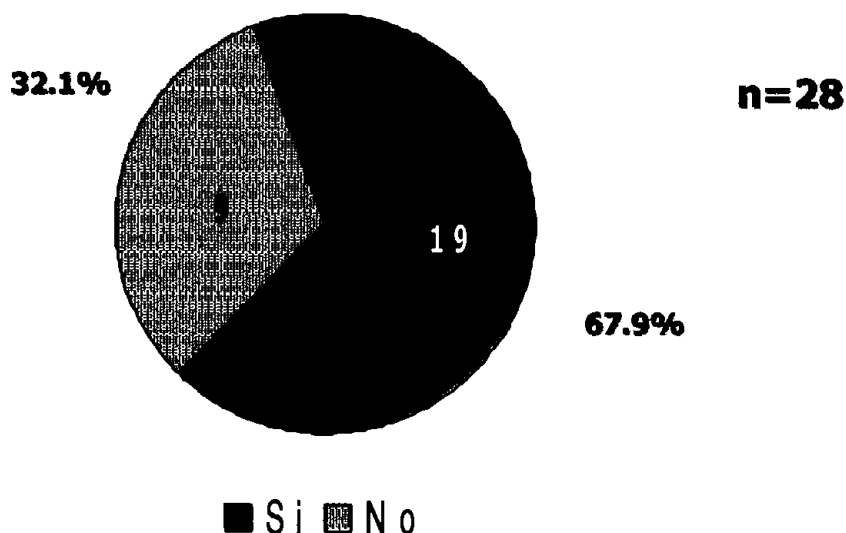


TABLA 13. Preservación de órgano por sitio en QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de C Y C

Sitio	Preservación de órgano			
	Si		No	
	N	%	N	%
C. B.	3	50	3	50
Orofaringe	7	77	2	23
Hipofaringe	1	100	-	-
Laringe	8	89	1	11
SPN	-	-	3	100

TABLA 14. Preservación de órgano por estadio clínico en QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de C Y C

	Preservación de Órgano				
	Si		No		Total
EC	n=19	%	n=9	%	
III	7	100	0	0	7
IV a	6	54.5	5	45.5	11
IV b	6	60.0	4	40.0	10

XIX. DISCUSION

El tratamiento estándar para tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzado es la quimioterapia y radioterapia concomitante ya sea como tratamiento definitivo, adyuvante o en preservación de órgano, el fármaco más utilizado es cisplatino a 100 mg/m² en semanas 1, 22 y 43, sin embargo hasta el momento no existe un esquema estándar, por lo que se han ensayado múltiples esquemas a diferentes dosis, reportándose en la literatura mundial RC que van del 60 a 75%; así como también se han explorado nuevos fármacos con excelente propiedad radiosensibilizadora como lo es gemcitabine, del cual en estudios previos se han alcanzado respuestas completas desde el 40 a 68%, siendo una limitante la mucositis, la cual se ha reportado del 24 a 83%. Tabla 15 y 16.

TABLA 14. Preservación de órgano por estadio clínico en QT/RT concomitante con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de C Y C

	Preservación de Órgano				
	Si		No		Total
EC	n=19	%	n=9	%	
III	7	100	0	0	7
IV a	6	54.5	5	45.5	11
IV b	6	60.0	4	40.0	10

XIX. DISCUSION

El tratamiento estándar para tumores epidermoides de cabeza y cuello localmente avanzado es la quimioterapia y radioterapia concomitante ya sea como tratamiento definitivo, adyuvante o en preservación de órgano, el fármaco más utilizado es cisplatino a 100 mg/m² en semanas 1, 22 y 43, sin embargo hasta el momento no existe un esquema estándar, por lo que se han ensayado múltiples esquemas a diferentes dosis, reportándose en la literatura mundial RC que van del 60 a 75%; así como también se han explorado nuevos fármacos con excelente propiedad radiosensibilizadora como lo es gemcitabine, del cual en estudios previos se han alcanzado respuestas completas desde el 40 a 68%, siendo una limitante la mucositis, la cual se ha reportado del 24 a 83%. Tabla 15 y 16.

Tabla 15. Comparación de resultados con Gemcitabine + RT vs Gemcitabine/Cisplatino + RT concomitante

Autor	Estudio Fase	No. Ptes	Dosis Gemcitabine mg/m ²	% de RC	% Mucositis III-IV
Eisbruch, 2001	I	29	300-50	67-87	83
Raguse, 2003	II	60	75	68	24
Van Den, 2004	II	31	100	35	83
Agullar-P, 2004	II	27	50-100	61	74
INCan, 2005	II	28	100 + CDDP 50	75	46

Tabla 16. Comparación de resultados con GMZ/CDDP + RT

Autor	N	Régimen mg/m ² /d	% Respuestas	% Toxicidad
Benaso, 2001	14	CDDP 20 (d 1-5), s 1,5,9 y 12		79, NT 3-4
		GMZ 800 / s 1-3 y 5-7	RC 71	57, TBC 3-4
		RT 60 Gy / s 2-4 y 6-8	RP 9	35, Anemia
		5FU 1gr/m ² IC 5d. s 9 y 12		100, Mucositis
Benaso, 2004	47	CDDP 20 (2-5) / s 1,5,8,10		44, NT
		GMZ 800 / s 1,5,8,10	RC 72	12, NTGF
		GMZ 300 / s 2,3,4,6,7,9		37, TBC
		RT 60 Gy		30, Anemia
INCan, 2005	28	GMZ 200, s 1, 3, 5 y 7 +	RC 75	81, Mucositis 3-4
		CDDP 50, s 2, 4, y 6	RP 18	32, Leuco 3-4
		RT 70 Gy		46, Mucos 3-4
				21, Disfagia 3
				11, Xeros 3

Ptes: pacientes, CDDP: cisplatino, GMZ: gemcitabine, RT: radioterapia, LCR: locoregional, NT: neutropenia, NTGF: neutropenia grave febril, TBC: trombocitopenia, IC: infusión continua, d: día, s: semana, G: grado.

Los resultados de este estudio son mejores en respuestas clínicas y con menor toxicidad a lo reportado previamente con otros estudios que usan gemcitabine concomitante con radioterapia, así como en otros ensayos con cisplatino, o la combinación de ambos en forma de split course. En este informe se alcanzaron respuestas globales del 93%, que es mayor a lo reportado con gemcitabine semanal por Van Den, Raguse y aún nuestro estudio previo, así como a la combinación reportada por Benasso.

A dosis de gemcitabine de 100 mg/m², alternando con cisplatino a 50 mg/m² semanal, no se requirió disminución de dosis; en 7 de 11 pacientes con enfermedad irsecable (estadio IVb), seis alcanzaron respuesta completa sin necesidad de cirugía complementaria a primario y uno alcanzó respuesta parcial volviéndose resecable.

Otro resultado importante fue la preservación de órgano, la cual se obtuvo en 19 (67.9%) pacientes, que siendo literalmente estrictos 13 de 28 pacientes alcanzaron preservación y en seis pacientes se evito una cirugía extensa, con alta morbilidad que comprometiera órganos adyacentes, afectando la función y estética del paciente, lo que resulta relevante en este grupo de pacientes. Esto es comparable con estudios como el de Lefebre, 1996 y Forastiere, 2004; donde los rangos de preservación fueron 42 y 88% respectivamente, siendo la diferencia, la toxicidad hematológica, la cual fue menor en nuestro pequeño grupo de pacientes (neutropenia G3-4: 7% vs 47%), además, otro factor de interés fue que se incluyeron otros subsitios de cabeza y cuello como base de lengua, lengua móvil y piso de boca, que los estudios antes citados no incluyen.

El único estudio de nuestro conocimiento que ofrece quimioterapia con gemcitabine y cisplatino con radioterapia es el reportado por Benasso, siendo la diferencia la dosis utilizada, ya que son dosis citotóxicas y la aplicación de radioterapia es en la modalidad de split course, a pesar de que las RC reportadas son del 72%, equiparable con nuestro estudio, la toxicidad es muy importante

predominado la hematológica (neutropenia 3-4: 44%, neutropenia febril 12%, trombocitopenia 37%, anemia 30% y una muerte por sepsis), así como mucositis en el 81%, lo cual no se presentó en este estudio.

La mucositis es la toxicidad limitante en estudios de quimioterapia y radioterapia concomitante en cáncer de cabeza y cuello, principalmente con gemcitabine, los resultados que se obtuvieron al administrar gemcitabine con cisplatino alterno de manera semanal fueron sorprendentes, aunque todos los pacientes presentaron mucositis que era lo esperado, se logró disminuir la toxicidad grado 3-4 ya que esta se presentó en el 46% de los pacientes y en nuestro reporte previo fue del 74%.

Entonces, la toxicidad fue manejable con tratamientos convencionales y suspensión transitoria del tratamiento (quimioterapia y/o radioterapia) durante una o dos semanas, sin repercusión en los resultados, manteniéndose la intensidad de dosis de ambas modalidades. Cabe mencionar que el apoyo nutricional mediante colocación de sonda de alimentación, que si bien no se exigió a todos los pacientes, el 40% sí requirió de esta modalidad.

Estos resultados nos demuestran que al utilizar dosis bajas de gemcitabine, por ejemplo 100 mg/m², se pueden obtener un buen efecto radiosensibilizador, logrando respuestas favorables como previamente lo señaló Eisbruch, sin embargo con mucositis importante; por lo que al agregar cisplatino 50 mg/m² de manera alterna, se mantienen estas respuestas e incluso se incrementan en comparación a lo ya referido y se logra disminuir mucositis como toxicidad limitante.

Por otra parte se agrega leucopenia en un 29%, que no se evidenció en el estudio de gemcitabine como monodroga, lo que sugiere que probablemente existe efecto citotóxico, a pesar de ello ningún paciente presentó neutropenia febril, ni requirieron hospitalización o apoyo de factor estimulante de colonias, por lo que

los resultados son equiparables en seguridad y eficacia a lo reportado en la literatura mundial.

XX. CONCLUSIONES

1. El esquema de quimioterapia y radioterapia con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado de tipo epidermoide ofrece respuestas completas del 75%.
2. Con una mediana de seguimiento de seis meses, la preservación de órgano es del 68%.
3. La mucositis grado 3-4 se presentó en un 42%, con una reducción del 32% con respecto a la experiencia previa, de gemcitabine con RT semanal.
4. Aún cuando el 29 % desarrolló leucopenia grado 3-4 no hubo proceso infeccioso y no requirió hospitalización para su manejo.
5. El uso combinado de gemcitabine alterno con cisplatino a estas dosis, es seguro y eficaz; sin embargo, se necesitan más estudios para poder corroborar estos resultados.

Con base en estos resultados se planea iniciar un ensayo clínico de tres brazos de tratamiento: el primero gemcitabine, el segundo cisplatino y el tercero la combinación de ambas, en todos los brazos se administraría radioterapia en forma concomitante.

los resultados son equiparables en seguridad y eficacia a lo reportado en la literatura mundial.

XX. CONCLUSIONES

1. El esquema de quimioterapia y radioterapia con gemcitabine y cisplatino alterno en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado de tipo epidermoide ofrece respuestas completas del 75%.
2. Con una mediana de seguimiento de seis meses, la preservación de órgano es del 68%.
3. La mucositis grado 3-4 se presentó en un 42%, con una reducción del 32% con respecto a la experiencia previa, de gemcitabine con RT semanal.
4. Aún cuando el 29 % desarrolló leucopenia grado 3-4 no hubo proceso infeccioso y no requirió hospitalización para su manejo.
5. El uso combinado de gemcitabine alterno con cisplatino a estas dosis, es seguro y eficaz; sin embargo, se necesitan más estudios para poder corroborar estos resultados.

Con base en estos resultados se planea iniciar un ensayo clínico de tres brazos de tratamiento: el primero gemcitabine, el segundo cisplatino y el tercero la combinación de ambas, en todos los brazos se administraría radioterapia en forma concomitante.

XXI. BIBLIOGRAFIA

1. Cohen EEW, Lingen MW, Vokes EE. The expanding Role of Systemic Therapy in Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:1743-1752.
2. Seiwert TY, Cohen EEW. State-of-art management of locally advanced head and neck cancer. *Br J Cancer* 2005;92:1341-1248.
3. Brockstein B, Vokes EE. Concurrent Chemoradiotherapy for Head and Neck Cancer. *Sem Oncol*, 2004;31(6):786-793.
4. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas México 2002.
5. Piccirillo J, Huff CM, Pugilano FA: Evaluation, classification, and staging. In Myers EN, Suen JY (eds): *Cancer of the Head and Neck*, 4a ed. Philadelphia, Pennsylvania, Saunders, 2003, p 67.
6. Green FL, Page AL, Fleming ID, et al: Head and neck sites, in *AJCCC Cancer Sataging Handbook* (ed 6). New York, NY, Springer-Verlag, 2003, pp 22-98.
7. Posner MR, Hadad RI, Wirth L, et al. Induction Chemotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: Evolution of the Sequential Treatment Approach. *Sem Oncol*, 2004;31(6):778-785.
8. Munro AJ. An overview of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy in head and neck cancer. *Br J Cancer* 1995; 71: 83-93
9. El Sayed S, Nelson N. Adjuvant and adjunctive chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the head and neck region: a meta-analyses of prospective and randomised trials. *J Clin Oncol* 1996; 14:838-847
10. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, Desegne L. On behalf of the MACH-NC Collaborative Group: chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949-955
11. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. J. Bourhis, C. Amand, J.-P. Pignon, on behalf of the MACH-NC Collaborative Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 14s (abstr 5505)
12. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head & Neck* 2001;579-589.

13. Bourhis J, Pignon JP. Meta-analysis in head and neck squamous cell carcinoma: what role chemotherapy? *Hematol Oncol Clin North Am* 1999;13:769-775.
14. Steel GG. The search for therapeutic gain in the combination of radiotherapy and chemotherapy. *Radiother Oncol* 1988;11:31-53.
15. Choy H, MacRae R, Landry J. Chemoradiation Biological Principles and Perspectives. In Choy H.(eds): *Chemoradiation in cancer therapy*, 1ra ed. Totowa, New Jersey, Humana Press 2003, p 3, 47, 105.
16. Merlano M, Marchetti G. Radiochemotherapy in head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* 2003; 29: 291-296
17. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, et al. Combined Chemotherapy and Radiation Therapy for Head and Neck Malignancies. *Quality of Life Issues. Cancer* 2002;94:1131-1141.
18. Forastiere AA, Gopfert H, Maor M, et al. Concurrent Chemotherapy and Radiotherapy for Organ Preservation in Advanced Laryngeal Cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2091-2098.
19. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685-90.
20. Lefebvre J-L, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx Preservation in Piriform Sinus Cancer: Preliminary Results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:890-896.
21. Bernier J, Domengue C, Ozsahin M et al Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945-1952.
22. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944.
23. Forastiere A, Metch B, Schuller D, et al. Randomized comparison of cisplatin and 5-Fu versus carboplatin + 5-Fu versus methotrexate in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 1245-1250
24. Jacobs C, Lyman G, Velez-Garcia E, et al. Randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agent and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992; 10: 257-263
25. Clavel M, Vermorken J, Cognetti F, et al. Randomized comparison of cisplatin, methotrexate, bleomycin and vincristin (CABO) versus cisplatin cisplatin and 5-Fu

- (CF) versus cisplatin (c) in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck . *Ann Oncol* 1994; 5:521-528
26. Pauwels B, Korst AEC, Lardon F, Vermorken JB. Combined modality therapy of gemcitabine and radiation. *The Oncologist* 2005;10:34-51
 27. Grochow LB, Chemotherapeutic Drugs. In Perry MC (ed): *The chemotherapy Source Book*, 3ed, Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins 2001, p 192
 28. Forastiere AA. Cisplatin and radiotherapy in the management of locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1993; 27: 465-470
 29. Marcu L, Van Doorn T, Olver I. Cisplatin and radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer. *Acta Oncol* 2003; 42: 315-325
 30. Lawrence T, Blackstock W, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol* 2003;13:13-21
 31. Shewach DS, Lawrence TS. Radiosensitization of human solid tumor cell lines with gemcitabine. *Semin Oncol* 1996; 23: 65-71.
 32. Lawrence TS, Eisbruch Avraham and Shewach DS. *Semin Oncol* 1997; 24: 24-28.
 33. Eisbruch A, Shewach DS, Bradford CR et al. Radiation concurrent with gemcitabine for locally advanced head and neck cancer: a phase I trial and intracellular drug incorporation study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 792-799
 34. Raguse JD, Gath H, Bier J, et al. Phase II trial of radiation (RT) concurrent with gemcitabine (GEM) for unresectable squamous cell carcinoma in head and neck (SCCHN). *Poc Am Soc Clin Oncol* 2003; 500s (abstr 2012)
 35. J. Van Den Brande, M Rasschaert, D. Van den Weyngaert. A phase II feasibility study of concurrent radiotherapy and gemcitabine for patients with cancer of the head and neck. *E J Cancer* 2004; S46: abs 141.
 36. Aguilar JL, Granados GM, Villavicencio V, et al. Phase II trial of gemcitabine concurrent with radiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2004;15:301-306
 37. Benasso M, Merlano M, Sanguineti G, et al. Gemcitabine, cisplatin, and radiation in advanced, unresectable squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 618-22
 38. Benaso M, Corvo R, Ponzanelli A, et al. Alternating gemcitabine and cisplatin with gemcitabine and radiation in stage IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Ann Oncol* 2004;15; 646-52

39. Peters GJ, Bergman AM, Van Haperen VW, et al. Interaction between cisplatin and gemcitabine in vitro and in vivo. *Seminars in Oncology* 1995; 22: 72-9
40. Steel GG, Peckham MJ. Exploitable mechanism in combined radiotherapy-chemotherapy: the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5:85-91
41. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. DCTD.NCI, NIH, DHHS March 1998.
42. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M. Report on results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-10

XXII. ANEXO 1

THE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC) (2002) ESTADIOS CLINICOS EN LOS DIFERENTES SITIOS DE CABEZA Y CUELLO

The American Joint Committee on Cancer (AJCC) (2002) neck staging (N) is common to all head and neck sites, except the nasopharynx. Lesions may be clinically or pathologically staged; the latter is designated by pN.

Regional Lymph Nodes (N)

NX—Regional lymph nodes cannot be assessed

N0—No regional lymph node metastasis

N1—Metastasis in a single ipsilateral lymph node, 3 cm or less in greatest dimension

N2a—Metastasis in single ipsilateral lymph node more than 3 cm, but no more than 6 cm, in greatest dimension

N2b—Metastasis in multiple ipsilateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N2c—Metastasis in bilateral or contralateral lymph nodes, none more than 6 cm in greatest dimension

N3—Metastasis in a lymph node more than 6 cm in greatest dimension

The format for combining T and N stages into an overall stage is as follows:

Stage Grouping

Stage 0	T1s	N0	M0
Stage I	T1	N0	M0
Stage II	T2	N0	M0
Stage III	T3	N0	M0
	T1–T3	N1	M0
Stage IVA	T4a	N0–N1	M0
	T1–T4a	N2	M0
Stage IVB	Any T	N3	M0
	T4b	Any N	M0
Stage IVC	Any T	Any N	M1

The AJCC staging system for all primary tumors of the oral cavity is as follows:

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumor more than 2 cm but no more than 4 cm in greatest dimension

T3 Tumor more than 4 cm in greatest dimension

T4 (Lip-vermillion border) Tumor invades through cortical bone, inferior alveolar nerve, floor of the mouth, or skin of face (i.e., chin or nose)

T4a (Oral cavity) Tumor invades adjacent structures [e.g., through cortical bone, into deep (extrinsic) muscle of tongue (genioglossus, hyoglossus, palatoglossus, and styloglossus), maxillary sinus, skin of face]

T4b Tumor invades masticator space, pterygoid plates, or skull base and/or encases internal carotid artery

Note: Superficial erosion alone of bone or tooth socket by gingiva primary is not sufficient to classify a tumor as T4.

The AJCC staging system for primary tumors of the oropharynx is as follows:

T1 Tumor 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumor more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest dimension

T3 Tumor more than 4 cm in greatest dimension

T4a Tumor invades the larynx, deep/extrinsic muscles of the tongue, medial pterygoid, hard palate, or mandible

T4b Tumor invades lateral pterygoid muscle, pterygoid plates, lateral nasopharynx, or skull base or encases the carotid artery

The AJCC staging system for primary tumors of the larynx is as follows:

Primary Tumor (T)

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma *in situ*

Supraglottis

T1 Tumor limited to one subsite of supraglottis with normal vocal cord mobility

T2 Tumor invades mucosa of more than one adjacent subsite of supraglottis or region outside the supraglottis (e.g., mucosa of base of the tongue, vallecula, medial wall of pyriform sinus) without fixation of the larynx

T3 Tumor limited to larynx with vocal cord fixation and/or invades any of the following: postcricoid area, preepiglottic tissues, paraglottic space, and/or minor thyroid cartilage erosion (e.g., inner cortex)

T4a Tumor invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck including deep extrinsic muscles of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)

T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

Glottis

T1 Tumor limited to one (T1a) or both (T1b) vocal cord(s) (may involve anterior or posterior commissure) with normal mobility

T2 Tumor extends to supraglottis and/or subglottis, or with impaired vocal cord mobility

T3 Tumor limited to the larynx with vocal cord fixation, and/or invades paraglottic space, and/or minor thyroid cartilage erosion (e.g., inner cortex)

T4a Tumor invades through the thyroid cartilage and/or invades tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck including deep extrinsic muscles of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)

T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

Subglottis

T1 Tumor limited to the subglottis

T2 Tumor extends to vocal cord(s) with normal or impaired mobility

T3 Tumor limited to larynx with vocal cord fixation

T4a Tumor invades cricoid or thyroid cartilage and/or tissues beyond the larynx (e.g., trachea, soft tissues of neck including deep extrinsic muscles of the tongue, strap muscles, thyroid, or esophagus)

T4b Tumor invades prevertebral space, encases carotid artery, or invades mediastinal structures

The AJCC staging system for primary tumors of the hypopharynx is as follows:

T1 Tumor limited to one subsite of hypopharynx and 2 cm or less in greatest dimension

T2 Tumor invades more than one subsite of hypopharynx or an adjacent site, or measures more than 2 cm but not more than 4 cm in greatest diameter without fixation of the hemilarynx

T3 Tumor more than 4 cm in greatest dimension or with fixation of the hemilarynx

T4a Tumor invades thyroid/cricoid cartilage, hyoid bone, thyroid gland, esophagus, or central compartment soft tissue ^a

T4b Tumor invades the prevertebral fascia, encases the carotid artery, or involves mediastinal structures

^a Central compartment soft tissue includes the prelaryngeal strap muscles and subcutaneous fat.

The AJCC staging system for tumors of the nasal vestibule, nasal cavity, and paranasal sinuses is as follows:

Nasal Vestibule

The staging system for skin cancer is used.

Maxillary Sinus

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor limited to the maxillary sinus mucosa with no erosion or destruction of bone

T2 Tumor causing bone erosion or destruction including extension into the hard palate and/or middle nasal meatus, except extension to posterior wall of maxillary sinus and pterygoid plates

T3 Tumor invades any of the following: bone of the posterior wall of maxillary sinus, subcutaneous tissues, floor of medial wall of orbit, pterygoid fossa, ethmoid sinuses

T4a Tumor invades anterior orbital contents, skin of cheek, pterygoid plates, infratemporal fossa, cribriform plate, sphenoid or frontal sinuses

T4b Tumor invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves other than maxillary division of trigeminal nerve (V2), nasopharynx, or clivus

Nasal Cavity and Ethmoid Sinus

TX Primary tumor cannot be assessed

T0 No evidence of primary tumor

Tis Carcinoma *in situ*

T1 Tumor restricted to any one subsite, with or without bony invasion

T2 Tumor invading two subsites in a single region or extending to involve an adjacent region within the nasoethmoidal complex, with or without bony invasion

T3 Tumor extends to invade the medial wall or floor of the orbit, maxillary sinus, palate, or cribriform plate

T4a Tumor Invades any of the following: anterior orbital contents, skin of nose or cheek, minimal extension to anterior cranial fossa, pterygoid plates, sphenoid or frontal sinuses

T4b Tumor invades any of the following: orbital apex, dura, brain, middle cranial fossa, cranial nerves other than V2, nasopharynx, or clivus

ANEXO 2¹

ENSAYOS CLINICOS EN ONCOLOGIA

FASE I

Definir la dosis máxima tolerada de una droga en estudio. El estudio FASE I b trata de correlacionar una respuesta terapéutica con parámetros biológicos.

FASE II

Son de dos tipos:

El Primero, que es el más común, trata de determinar el efecto terapéutico de una droga sobre un tumor determinado, así como la toxicidad.

El Segundo, trata de comprobar la combinación de drogas, es decir agregar una droga a un esquema estándar y valorar su respuesta. Otro es comparar dos esquemas de dosis diferentes en un tumor determinado de una misma droga.

FASE III

Trata de comprobar si el tratamiento de prueba, ofrece mayor beneficio terapéutico que el tratamiento estándar prevaeciente y además se pretende evaluar periodo libre de enfermedad y supervivencia. Es el más costoso, pero el que cambia las rutas de manejo.

FASE IV

Estudio de mercadotecnia. Algunos lo comparan con estudio de farmacovigilancia. Trata de que aún tratamiento ya establecido, se vigile su seguridad en otras indicaciones médicas o con otras combinaciones en un tumor determinado.

¹ Curtis L. Meinert (1986). Clinical Trials; Design, conduct, and Analysis. Oxford Univesity Press, pags:453

ANEXO 3

CRITERIOS DE TOXICIDAD, MODIFICADO DE ACUERDO A LAS VARIABLES ESTUDIADAS, SEGUN INSTITUTO NACIONAL DE CANCER DE LOS ESTADOS UNIDOS (NCI). CTC Versión 2.0, abril 1999.

Toxicidad	(Grado)				
	0	1	2	3	4
Mucositis	No	Eritema	Eritema, úlceras < 1.5cm	Úlceras >1.5 cm, sangrado	Necrosis o úlcera profunda, sangrado
Xerostomia	No	Saliva espesa, sin AD, FS >.2ml/min	Dieta blanda o líquida, FS 0.1a0.2ml/min	No VO IV, FS <.01 ml/min	-
Dísfagia	No	Mínima Dieta regular	Dieta blanda o líquida	No VO Dieta por IV	Obstrucción, perforación
Leucopenia	No	< LN a 3000/dl	> 2000 – < 3000	> 1000 – < 2000	< 1000

AD: alteraciones en la dieta, FS: flujo de saliva, LN: límite normal, VO: vía oral, IV; vía intravenosa.