

**CARACTERIZACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE
CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO CON
QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA EN PACIENTES CON
CARCINOMA ESCAMOCELULAR LOCALMENTE AVANZADO
DE CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA 2009-2016**

Maycos Leandro Zapata Muñoz

Especialista en entrenamiento Oncología Clínica Universidad el Bosque

Carlos Eduardo Bonilla

Oncólogo Clínico Instituto Nacional de Cancerología Bogotá

María Teresa Vallejo

Epidemióloga Clínica Instituto Nacional de Cancerología Bogotá

Bogotá, Colombia

2018

Universidad el Bosque

Facultad de Medicina

**CARACTERIZACIÓN DE LA DOSIS ÓPTIMA DE
CISPLATINO EN EL TRATAMIENTO CON
QUIMIORRADIOTERAPIA DEFINITIVA EN PACIENTES CON
CARCINOMA ESCAMOCELULAR LOCALMENTE AVANZADO
DE CABEZA Y CUELLO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA 2009-2016**

Investigación posgrado Oncología Clínica

Investigador principal: Maycos Leandro Zapata Muñoz

Especialista en entrenamiento Oncología Clínica Universidad el Bosque

Asesor Clínico: Carlos Eduardo Bonilla

Oncólogo Clínico Instituto Nacional de Cancerología Bogotá

Asesor metodológico y estadístico: María Teresa Vallejo

Epidemióloga Clínica Instituto Nacional de Cancerología Bogotá

Pagina de aprobación

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”.

GUIA DE CONTENIDO

	Pagina
1. Resumen	8
2. Introducción	9
3. Marco Teórico	11
3.1 Epidemiología	11
3.2 Quimiorradioterapia	13
3.3 Densidad de dosis	18
4. Problema	20
5. Justificación	22
6. Objetivos generales	24
6.1 Objetivos específicos	24
7. Propósito	25
8. Aspectos metodológicos	26
8.1 Diseño del estudio	26
8.2 Hipótesis operativas	26
8.3 Definición de sujetos del estudio	26
8.3.1 Población	26
8.3.2 Criterios de inclusión	26
8.3.3 Criterios de exclusión	27
8.4 Descripción de las intervenciones	27
8.5 Variables	27
9. Materiales y métodos	56
9.1 Procedimientos	56
9.2 Aspectos estadísticos	57
10. Aspectos éticos	59
11. Organigrama	60
12. Cronograma	61
13. Presupuesto	63
14. Resultados	65
14.1 Características del tratamiento	69
14.2 Pacientes que no terminaron el tratamiento	69
14.3 Toxicidad	70
14.4 Mortalidad	71
15. Discusión	73
16. Conclusiones	76
17. Bibliografía	77

El Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello es una entidad que se presenta frecuentemente en una población frágil. El estándar de tratamiento en tumores localmente avanzados no operables es la quimiorradioterapia concomitante, siendo el cisplatino 100mg/m² cada 3 semanas el esquema de quimioterapia habitual. Los ensayos clínicos que evaluaron este tratamiento reportan toxicidad grado 3 que causa abandono del tratamiento en cerca del 40% de los pacientes. Se han descrito esquemas de quimioterapia alternativos para intentar alcanzar la dosis efectiva y disminuir la frecuencia de toxicidades limitantes. Como alternativa se ha descrito la administración de acuerdo a esquemas alternos buscando alcanzar la dosis efectiva y disminuyendo la presentación de toxicidades limitantes.

En esta serie de casos se buscan describir los diferentes esquemas de quimiorradioterapia usados y determinar la intensidad de dosis obtenida con los esquemas de cisplatino usados en los pacientes del Instituto Nacional de Cancerología en el periodo de 2009 a 2016.

Se incluyeron 58 pacientes, 41 pacientes recibieron el esquema de 100mg/m² semanal logrando una densidad optima en el 83.3%; 9 pacientes fueron tratados con esquema de cisplatino 40mg/m² semanal por 7 dosis, logrando una densidad de dosis optima en 66.7%. Con esquemas inferiores a 40mg/m² semanal fueron tratados 8 pacientes, con una densidad de dosis optima 62.5%. En los esquemas inferiores a 100mg/m² semanal no se observaron una menor interrupción del tratamiento ni una menor toxicidad.

Conclusión: En pacientes con tumores de cabeza y cuello localmente avanzado tratados con quimiorradioterapia el uso dosis de 100mg/m² cada 3 semanas de cisplatino logra una densidad de dosis óptima mayor que en pacientes tratados con esquemas alternativos de administración semanal.

Neoplasias de cabeza y cuello, carcinoma escamocelular, toxicidad, cálculo de dosis de medicamento, cisplatino

Squamous cell carcinoma of the head and neck is an entity that frequently occurs in a fragile population. The standard of treatment in locally non-operable advanced tumors is concomitant chemoradiotherapy, with cisplatin 100mg / m² every 3 weeks being the usual chemotherapy scheme. Clinical trials that evaluated this treatment report grade 3 toxicity that causes stop of treatment in about 40% of patients. Alternative chemotherapy schemes have been described to try to reach the effective dose and decrease the frequency of limiting toxicities. Alternatively, administration has been described according to the schemes for the presentation of limited toxicities.

In this case serie, the different chemoradiotherapy regimens are searched and the intensity of the dose obtained with the cisplatin schemes used in the patients of the National Institute of Cancerology in the period from 2009 to 2016 is determined.

We included 58 patients, 41 patients received the 100mg / m² weekly scheme achieving an optimal density in 83.3%; 9 patients were treated with cisplatin scheme 40mg / m² weekly for 7 doses, achieving an optimal dose density in 66.7%. With schemes below 40mg / m² weekly, 8 patients were treated, with an optimal dose density of 62.5%. In schemes less than 100mg / m² weekly, there is no less treatment interruption or less toxicity.

CONCLUSION: In patients with locally advanced head and neck tumors who underwent chemoradiotherapy, the use of doses of 100mg / m² every 3 weeks of cisplatin achieved a higher optimal dose density than in patients treated with alternative schemes of weekly administration.

Head and Neck Neoplasms, squamous cell cancer, Cisplatin, Toxicity, Drug Dosage Calculations, cisplatin.

2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello es una entidad de presentación heterogénea, con localización en cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe(1). En Colombia no conocemos datos clínicos que nos acerquen al conocimiento de la epidemiología del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello, en el registro Globocan se ha estimado una incidencia ajustada a la edad de alrededor de 5.8 y una mortalidad de 3.1 de todos los tumores de cabeza y cuello(2).

El tratamiento de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello localmente avanzados, donde no se puede ofrecer tratamiento quirúrgico curativo, se basa en la administración de quimiorradioterapia concomitante, en el uso de cisplatino a dosis de 100mg/m² días 1, 22 y 43 asociados a radioterapia, con resultados significativos los desenlaces control local, sobrevida libre de laringectomía, con adecuado perfil de seguridad(5–7). Dentro del perfil poblacional de los pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado es importante resaltar los factores pronóstico asociados a peor desenlace como la edad mayor a 75 años, la presencia de comorbilidades, el nivel socioeconómico, la localización y el estadio de la enfermedad, los cuales afectan la tolerancia y adherencia al tratamiento con impacto los desenlaces como tiempo libre sin recurrencia y supervivencia global(6). En nuestro medio no se conoce como es el comportamiento de este subgrupo poblacional, se puede considerar que los factores pronósticos antes descritos se presentan de forma similar y al describir esta serie de casos sería el primer acercamiento en nuestro medio de intentar comprender la magnitud del problema en esta población vulnerable.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Epidemiología

El Carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado es una entidad de presentación heterogénea, con localización en cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe(1).

Se estima un reporte anual de 500.000 nuevos casos en el mundo(7) y en Estados Unidos explica 7890 muertes al año(8). Los factores de riesgo principales para la presentación de este tumor son la exposición al tabaco y sus derivados y el consumo de alcohol. En la últimas décadas se ha observado una disminución en la presencia de tabaquismo en los pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello(1), asociado además a un aumento en la presentación orofaríngea con menor presentación en laringe e hipofaringe; identificando a la infección por virus del papiloma humano (VPH) como un nuevo factor de riesgo en este grupo de pacientes que explica este cambio de presentación clínica(9). Los paciente con carcinoma escamocelular asociados al VPH habitualmente no son fumadores activos o son fumadores ocasionales, son de raza blanca, de niveles socioeconómicos altos, más jóvenes con historia de varios compañeros sexuales y clínicamente parecen tener un mejor pronóstico que los asociados con el uso de tabaco(10,11).

En la presentación clínica inicial cerca del 40% ya tienen un compromiso nodal regional y con enfermedad clasificada IVA y B. El 10% se presenta de forma inicial con enfermedad metastásica, con predilección por el compromiso pulmonar y óseo considerándose estadio IVC(9).

A parte del estado clínico inicial, el sitio del tumor, son factores pronóstico el estado de infección por VPH, otros factores pronósticos como el compromiso extracapsular, márgenes microscópicos comprometidos, invasión perineural o linfovascular son importantes en el contexto de enfermedad local y resecable.

La enfermedad localmente avanzada se considera una enfermedad incurable y la finalidad del tratamiento es lograr una supervivencia global habitualmente medida a 5 años, una adecuada supervivencia libre de progresión.

De los estudios publicados en Colombia no tenemos información precisa sobre carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello; algunos estudios realizan descripciones demográficas pero sin suficiente información del tratamiento recibido ni tampoco se describen datos que pueden afectar la densidad de dosis de quimioterapia (12–14).

En un estudio más reciente, pero sólo enfocado a cavidad oral, se describen los datos retrospectivos de 197 pacientes atendidos en un servicio de alta complejidad en Medellín. En esta población, se sigue describiendo como esta enfermedad se presenta especialmente en edad avanzada (60% de pacientes mayores de 60 años) y se encontró una prevalencia de consumo de tabaco cercana al 78%. En esta descripción los pacientes que se diagnosticaban con tamaño tumoral T4 fueron un 60% con estadio IV reportados en un 69.5%(12).

Si bien en los estudios antes mencionados no se describen los tratamientos recibidos y esta población es limitada a localizaciones determinadas, es una información de gran importancia para sugerir que la población colombiana se caracteriza por alta frecuencia de presentación en cavidad oral, con enfermedades altamente agresivas y en poblaciones más frágiles, al contrastar los datos con los reportados en otras regiones del mundo(1).

El estudio más grande realizado en una población comparable a la nuestra se realizó en Brasil donde se describen las características clínicas de pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello(15). En este estudio que incluyó el análisis de 1659 pacientes, con una prevalencia de consumo de tabaco y alcohol en 84.1% de los pacientes con mediana de edad de 57 años, con principal sitio de presentación en la cavidad oral y laringe (alrededor del 50% en todos los subgrupos) con estadios clínicos localmente avanzados (entre el 44% y el 58% en todos los subgrupos). Se quiere referenciar este estudio, dado que se espera un comportamiento similar en nuestra población, con las implicaciones en el pronóstico y la importancia de un tratamiento adecuado con quimiorradioterapia para impactar en la supervivencia de los pacientes.

3.2 Quimiorradioterapia

El tratamiento de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello se pueden dividir entre unimodales y multimodales. Los unimodales son:

- La cirugía: Con intención curativa en pacientes con resecciones R0 sin hallazgos histológicos de riesgo.

- La radioterapia: Con intención curativa en pacientes sin lesiones clínicas residuales luego del tratamiento.
- Quimioterapia sistémica: Con intención paliativa en pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada con contraindicación de manejo multimodal.

El tratamiento multimodal que incluyen(16):

- La quimiorradioterapia inicial tanto en enfermedad local y localmente avanzada
- La adyuvancia en pacientes con hallazgos de riesgo postquirúrgicos.
- La cirugía de rescate en tumores luego de quimiorradioterapia primaria en tumores susceptibles de manejo quirúrgico.

Previo al conocimiento de la utilidad de la quimiorradioterapia, el tratamiento del carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado requería de la realización de cirugías extensas y deformantes. Ahora se puede evitar las mismas con el uso de la quimiorradioterapia definitiva, con resultados similares en cuanto a supervivencia y tiempo libre sin enfermedad, con resultados significativos en desenlaces como disminución absoluta de mortalidad del $(6.5\% \pm 1\%)$ y recurrencia local $6.2\% \pm 1.4\%$ a 5 años en comparación con radioterapia unimodal(17)(16).

Las estrategia multimodal de quimiorradioterapia concomitante con o sin quimioterapia de inducción como manejo primario de los carcinomas escamocelulares de

cabeza y cuello localmente avanzados se ha evaluado en múltiples estudios desde la década de los setentas y sus datos son reunidos en la base de datos del grupo MACH-HN (*metanalysis of chemotherapy in head and neck cancer*) (5,17,18). Donde basados en los datos individuales de los estudios, los resultados están a favor de la concomitancia sin requerir quimioterapia de inducción sin importar el sitio primario del tumor (cavidad oral, hipofaringe, laringe)(17). Con beneficios clínicos absolutos a 5 años de alrededor 8% de mejoría de la supervivencia global con un HR de 0.81 (95%IC 0.76-0.88)(5). Basados en estos datos es la quimiorradioterapia con cisplatino se ha propuesto como el estándar de tratamiento en carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello localmente avanzados.

Dado que la toxicidad sumada de la quimioterapia con la radioterapia afecta la adherencia al tratamiento y ya es conocido los efectos en el mal control local y menor supervivencia asociados a esta pobre adherencia(19–21). Con dosis variables entre 40mg/m² semanal en el contexto adyuvante(22) o dosis diarias de 6mg/m² o 20mg/m² días 1 a 5 en el contexto de quimiorradioterapia primaria han demostrado adecuado perfil de seguridad sin un aparente deterioro en la efectividad comparado con radioterapia sin quimioterapia(23,24). Buscando mejorar la efectividad de la radioterapia se han usado técnicas de fraccionamiento como la conformacional que han probado mejorar la supervivencia(25) pero también se ha evidenciado mayor toxicidad con estas técnicas(26).

La quimiorradioterapia concomitante estándar consiste en el uso de $300\text{mg}/\text{m}^2$ de cisplatino, administrado en un plazo máximo de 6 semanas; de manera rutinaria, esta dosis suele ser programada en tres dosis de $100\text{mg}/\text{m}^2$ los días 1, 22 y 43 de la radioterapia, la cual consiste en la administración de 70Gy en 35 fracciones. Debido a que el metaanálisis de Strojan et al(27) donde se encontró que aquellos pacientes que lograban una dosis acumulada de cisplatino entre $200\text{mg}/\text{m}^2$ y $300\text{mg}/\text{m}^2$ aumenta la supervivencia a 5 años en un 10%, con mejores resultados si la dosis se acercaba a un acumulado en las 6 semanas de $300\text{mg}/\text{m}^2$ y sumado a hallazgos en ensayos fase II que compararon administraciones semanal de cisplatino +RT vs radioterapia sola mostraron también ser efectivos en el manejo de esta condición (ganancia absoluta del 6% en supervivencia, abandono del tratamiento por toxicidad: 25%(28)), se ha sugerido otras alternativas que busquen mejorar la tolerancia y adherencia al tratamiento con quimiorradioterapia siempre y cuando se considere como meta terapéutica la obtención de una intensidad de dosis de 200 a $300\text{mg}/\text{m}^2$ en las 6 semanas.

Hasta el momento no existe un estudio prospectivo que compare diferentes dosis de cisplatino como monoterapia acompañando la radioterapia. Los datos comparativos más significativos que podemos tener de diferentes esquemas de administración del cisplatino viene de una serie de casos que compara dosis estándar de $100\text{mg}/\text{m}^2$ cada 2 semanas con $40\text{mg}/\text{m}^2$ semanal, los 2 esquemas de cisplatino se acompañaban de radioterapia con administración de intensidad modulada(29). Según este estudio, que incluyó en total 96 pacientes, existe una superioridad de la dosis cada 3 semanas en cuanto a la supervivencia

global (HR 0.5 IC95% 0.25-0.98) con mayor incidencia de insuficiencia renal crónica en el grupo de 100mg/m² sin diferencia significativa en el resto de toxicidades.

Cerca del 90% de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello expresan altos niveles del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) confiriendo mal pronóstico y radorresistencia(30). Esto hace la terapia dirigida a la inhibición del EGFR un blanco atractivo para el tratamiento de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello localmente avanzados. Hasta el momento solo cetuximab ha probado tener un adecuado desempeño como monoterapia en comparación a radioterapia sola; pero no ha demostrado ser una terapia superior si se suma a la quimioterapia convencional, considerándose este agente como alternativa sólo cuando hay contraindicación para el uso del cisplatino(16). Por esto, los estudios con radioterapia concomitante con cetuximab no se incluyen habitualmente dentro de los análisis de respuesta y toxicidad comparativamente con cisplatino.

Dentro del perfil poblacional de los pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado es importante resaltar los factores pronósticos asociados a peor desenlace. Basados en datos observacionales retrospectivos se ha determinado como la edad mayor a 75 años, la presencia de comorbilidades, el nivel socioeconómico, la localización y el estadio de la enfermedad. Estos factores que se encuentran en esta población con alta carga de morbilidad, pueden determinar desenlaces adversos, ya sea por riesgos competitivos (donde se observó una mortalidad no asociada a

cáncer de hasta el 10%) o por impactar en la tolerancia, toxicidades limitantes y hasta muertes tóxicas asociados al tratamiento con quimiorradioterapia(6).

3.3 Densidad de Dosis

Cuando se usan terapias con alta toxicidad y donde el resultado final depende de la administración de una dosis letal para el tumor, evitando eventos adversos graves en el paciente. Desde las descripciones iniciales de los esquemas de quimioterapia han existido múltiples aproximaciones para establecer la dosis definida como óptima. Las primeras propuestas para definir la intensidad de dosis provienen de la terapia adyuvante donde la relación entre dosis planeada se puede calcular más fácil, dado el tiempo finito de la terapia(31).

El modelo más antiguo, de uso más frecuente por su simplicidad para calcular si se alcanza una dosis optima planeada de quimioterapia es el método de Hryniuk(32); donde la densidad de dosis es calculada como el total de dosis administrada dividido por el total de tiempo en que se completa la quimioterapia. Este método se ha validado en cáncer de mama temprano, donde alcanzar una intensidad de dosis relativa mayor o igual al 85% se asocia a mejor supervivencia a largo plazo(33). El porcentaje relativo de esta intensidad que se relaciona con desenlaces clínicamente importantes parece variar en cada tumor(34), por lo que se han realizado esfuerzos para definir esta dosis relativa de manera específica para cada neoplasia(34).

Como se describe antes, ya por datos de metaanálisis conocemos que la dosis optima de cisplatino durante un tratamiento de quimiorradioterapia es entre 200-300mg/m²(17); este valor no tiene en cuenta el tiempo de administración de dicha dosis durante un curso de quimiorradioterapia. Utilizando el método de Hyniuk que tiene en cuenta el tiempo de administración, se puede observar cuales son los valores relativos de la intensidad de dosis que nos permita generar hipótesis para luego evaluarla de manera prospectiva como una herramienta que se pueda asociar a desenlaces clínicamente importantes en tumores escamocelulares de cabeza y cuello como se ha evaluado en otros tumores sólidos (35).

4. PROBLEMA

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello es una entidad de presentación heterogénea, con localización en cavidad oral, orofaringe, laringe e hipofaringe(1). En el registro Globocan se ha estimado una incidencia ajustada a la edad de alrededor de 5.8 y una mortalidad de 3.1 de todos los tumores de cabeza y cuello(2).

Es una entidad fuertemente asociada al consumo pesado del tabaco, edad avanzada. Basados en datos observacionales retrospectivos se ha determinado como la edad mayor a 75 años, la presencia de comorbilidades, el nivel socioeconómico, la localización y el estadio de la enfermedad. Estos factores pueden determinar desenlaces adversos, impactar en la tolerancia, toxicidades limitantes y hasta muertes tóxicas asociados al tratamiento(6).

En Colombia solo conocemos datos demográficos de estudios retrospectivos realizados en el departamento de Antioquia y limitados a centros de alta complejidad(12–14).. En dichos reportes hay datos que sugieren una presentación similar a otros países es una enfermedad de predominio en edad avanzada, hombres, con alta prevalencia de tabaquismo(12), estadios localmente avanzados, con datos que sugieren una prevalencia baja de infección por VPH(13). Lamentablemente no tenemos información sobre el tratamiento recibido así como tampoco sobre datos que nos aproxime hacia una densidad de dosis o factores predictivos de respuesta a la quimiorradioterapia.

El tratamiento de los carcinomas escamocelulares de cabeza y cuello localmente avanzados, donde no se pudo ofrecer tratamiento quirúrgico curativo, se basa en la

administración de quimiorradioterapia concomitante, en el uso de cisplatino a dosis de 100mg/m² días 1, 22 y 43 asociados a radioterapia, con resultados significativos los desenlaces control local, sobrevida libre de laringectomía, con adecuado perfil de seguridad(5–7).

.

Dado la presentación de esta enfermedad en una población frágil, la necesidad de un tratamiento multimodal altamente tóxico que depende de una relación estrecha riesgo beneficio. Entre las complicaciones importantes con el uso del tratamiento con se desea evaluar como es el comportamiento de los esquemas de quimiorradioterapia en nuestro medio y la relación de los mismos con una densidad de dosis adecuada.

5. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello está asociado a factores de riesgo modificables como el tabaquismo, el consumo pesado de alcohol y recientemente con gran importancia los casos nuevos de tumores asociados a infección por VPH en paciente sin historia de tabaquismo y/o alcoholismo. La presentación e la enfermedad asociada a los factores de riesgo clásico se presentan en una población de edad avanzada, con alta carga de comorbilidades y en su presentación clínica con alta frecuencia de presentarse como enfermedad localmente avanzada donde no se puede ofrecer un manejo quirúrgico curativo y la única opción es el tratamiento con quimiorradioterapia.

En Colombia basados en datos retrospectivos sugieren que la presentación en nuestros pacientes tiene una tendencia a ser en estados más avanzados, en edades comparables a otros reportes pero con prevalencias de tabaquismo que parecen ser superiores.

El tratamiento de la enfermedad localmente avanzada consiste en la administración de radioterapia externa asociado al uso de quimioterapia concomitante. Esta última intervención adiciona un beneficio a la supervivencia global a 5 años que puede llegar hasta el 10% adicional. El éxito de la quimioterapia concomitante radica en alcanzar una dosis acumulada entre 200 y 300 mg/m² de cisplatino con densidad de dosis adecuada.

Este estudio es el primer abordaje que se ha realizado en nuestro medio, no sólo porque nos dio una mejor caracterización demográfica de los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado, nos dio información sobre la adherencia al tratamiento, la tolerancia y toxicidad que permitirá proponer estudios prospectivos en vía a corregir dichos resultados adversos y proponer estrategias que permitan alcanzar la dosis optima necesaria

En el Instituto Nacional de Cancerología desde el año 2009 se usó de manera no sistemática la administración de cisplatino con esquemas de administración diferentes a la trisemanal, buscando una mejor tolerancia y así alcanzar la intensidad de dosis efectiva. Sin embargo, se desconoce si esta conducta logra realmente cumplir dicho objetivo. De la misma manera, también es necesario determinar si el esquema convencional en el contexto institucional logra alcanzar la intensidad de dosis requerida y la frecuencia de eventos adversos serios que se asocian a dicho esquema.

6. OBJETIVO GENERAL

Caracterizar los esquemas de dosis usados para la obtención de la intensidad de dosis óptima de cisplatino en el tratamiento con quimiorradioterapia de pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2009 y 2016

6.1 Objetivos secundarios:

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con carcinoma escamocelular de cabeza y cuello localmente avanzado tratados con quimiorradioterapia con cisplatino en el Instituto Nacional de Cancerología entre los años 2009 y 2016.
- Describir los esquemas de quimiorradioterapia usados y la intensidad de dosis alcanzada en la población de estudio.
- Determinar la dosis total alcanzada y la densidad de dosis de cisplatino que se logra al finalizar la quimiorradioterapia
- Medir la toxicidad según el CTCAE asociada a cada esquema de dosis administrado en la población de estudio.

7. PROPÓSITO

El presente estudio, permitió describir la experiencia institucional en el tratamiento de los pacientes con carcinomas escamocelulares localmente avanzados de cabeza y cuello con quimiorradioterapia, donde además se describió la dosis optima de cisplatino alcanzada y la toxicidad asociada, siendo el primer estudio nacional y regional con el reporte de este resultado, constituyendo un referente para el desarrollo de investigaciones prospectivas posteriores.

8. ASPECTOS METODOLÓGICOS.

8.1 Diseño del estudio: Estudio observacional descriptivo tipo serie de casos.

8.2 Hipótesis operativas: No aplica.

8.3 Definición de sujetos de estudio:

8.3.1 Población: Pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia con cisplatino. atendidos en el Instituto Nacional de Cancerología entre el 1 de enero de 2009 a 31 de diciembre de 2016.

8.3.2 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos mayores de edad (≥ 18 años).
- Diagnóstico histopatológico confirmado de carcinoma escamocelular de cabeza y cuello.
- Estadio localmente avanzado no susceptible de manejo quirúrgico, de acuerdo a lo reportado en la historia clínica.

- Haber iniciado tratamiento de quimioterapia con cisplatino y cualquier tipo de radioterapia concomitante entre el 1 de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2016.

8.3.3 Criterios de exclusión:

- Presencia de carcinoma escamocelular ubicado en nasofaringe o en senos paranasales.
- Administración de tratamiento de quimioterapia o radioterapia de inducción o adyuvancia.
- Ausencia de información en la historia clínica que permita estimar la intensidad de dosis recibida.

8.4 Descripción de las intervenciones: No aplican.

8.5 Variables:

Se considerarán las siguientes definiciones:

- Esquema convencional: La administración concomitante de cisplatino a dosis de 100mg/m² semanal iniciando el día 1 de radioterapia luego el día 22 y 43.

– Esquema alterno: La administración concomitante de cisplatino a dosis diferentes a 100mg/m² en intervalos diferentes a cada 3 semanas (ej.: semanal, cada 2 semanas, durante días continuos varios días de una semana, etc.)

– *Intensidad de dosis alcanzada*: Cantidad de cisplatino medida en mg/m² (mg/m²) administrada entre el día y el día 43 de radioterapia. Esta será calculada de la siguiente manera:

$$\frac{\text{Dosis real aplicada de cisplatino} \times \text{tiempo ideal}}{\text{dosis ideal} \times \text{tiempo real}} \times 100$$

Con unidades de dosis en mg/m² y de tiempo en días; el Y cuya unidad de resultado final se expresará expresión es el como porcentaje de dosis lograda y se considera un resultado aceptable si este es mayor al 80%(35).

- Intensidad de dosis óptima: obtención de una intensidad de dosis mayor al 80%.

- Intensidad de dosis no óptima: Obtención de una intensidad menor del 80%.

- Dosis total alcanzada: Es el resultado total de cisplatino administrado durante la quimiorradioterapia expresada en mg/m² total.

- Toxicidad severa: Definida según criterios CTC AE 4.03(36).

	Definición operativa	Naturaleza	Nivel de Medición
Numero de formulario	Número secuencial de la recolección de historias.	No aplica	No aplica
Fecha de diligenciamiento	Fecha en la cual se diligencia el formulario de recolección.	Fecha	dd/mm/aaaa
Características sociodemográficas			
Edad	Diferencia en años entre la fecha en la cual se inicia el tratamiento con quimiorradioterapia y la fecha de nacimiento	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Sexo biológico del paciente.	Cualitativa nominal	0. Femenino 1. Masculino
Características clínicas			

Peso	Cantidad de masa corporal del paciente en el momento de la prescripción del tratamiento con quimiorradioterapia. Se tomará el dato del peso en cada una de las formulaciones del tratamiento.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Longitud del paciente en el momento en el momento de la prescripción del tratamiento con quimiorradioterapia.	Cuantitativa continua	Centímetros
Creatinina	Niveles de creatinina sérica disponibles cercanos	Cuantitativa continua	mg/dL

	a la fecha de prescripción del tratamiento con quimiorradioterapia. Se tomará el dato de la creatinina en cada una de las formulaciones del tratamiento.		
Tasa de filtración glomerular (TFG)	Corresponde al volumen neto de ultrafiltrado por minuto realizado por los glomérulos renales. Esta información se tomará en cada una de las consultas. Se tomaran como equivalentes la	Cuantitativa continua	cc/min/1.73m² SC

	depuración de creatinina medida en orina de 24 horas o la tasa de filtración glomerular medida por gamagrafía de filtración glomerular por DTPA		
Estado funcional inicial	Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en el momento de inicio de formulación de quimiorradioterapia. En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. Sin información

	consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.		
Estado funcional final	Puntaje de escala de vida ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en la última formulación de quimiorradioterapia. En aquellos casos donde no haya información acerca del ECOG, en la	Cualitativa ordinal	1. ECOG 0 2. ECOG 1 3. ECOG 2 4. ECOG 3 5. ECOG 4 6. Sin información

	consulta inicial donde se definió el diagnóstico, se determinará por la descripción del estado físico realizada en la historia clínica.		
Comorbilidad es	Enfermedades crónicas diagnosticadas previamente en el paciente, en el momento de inicio de formulación de quimiorradioterapia.	Cualitativa ordinal	1. Ninguna. 2. Enfermedad inflamatoria intestinal 3. Enfermedad coronaria 4. Enfermedad renal crónica 5. Diabetes Mellitus 6. Hipertensión arterial 7. Obesidad 8. Malignidad en otra localización 9. Antecedente de atopia, alergia a medicamentos o asma 10. Sin información 11. Otras ¿Cuál?

Tabaquismo	Uso de tabaco registrado en la consulta donde se ordena quimiorradioterapia	Cualitativa ordinal	1. Nunca (menos de 100 cig/vida) 2. Exfumador (mas de 15 años) 3. Fumador pesado >30/paq año 4. Fumador activo no pesado <30paq año 5. No registro
Localización primaria del tumor	Sitio primario del tumor al inicio del diagnóstico por clínicas, imágenes e histopatología. (múltiple selección)	Cualitativa ordinal	1. Cavidad oral 6. 2. Orofaringe 7. 3. Hipofaringe 4. - Laringe 5. - Desconocido
Tamaño del tumor	Se tomará como referencia el tamaño clínico de la última imagen topográfica o evaluación clínica	Cualitativa ordinal	1. Tx 2. T0 3. Tis 4. T1 5. T2 6. T3 7. T4a 8. T4b 9. Sin información

	previo a la formulación de la quimiorradioterapia. De acuerdo a clasificación AJCC 7th edición		
Compromiso nodal	Se tomará como referencia el compromiso nodal de la última imagen topográfica o evaluación clínica previo a la formulación de la quimiorradioterapia. De acuerdo a clasificación AJCC 7th edición	Cualitativa ordinal	1. Nx 2. N0 3. N1 4. N2a 5. N2b 6. N2c 7. N3 8. Sin dato
Estadio De la enfermedad	Se tomará como referencia el estadio clínico de la	Cualitativa ordinal	1. 0 2. I 3. II 4. III 5. IVa 6. IVb 7. Sin dato

	última imagen topográfica o evaluación clínica previo a la formulación de la quimiorradioterapia. De acuerdo a clasificación AJCC 7th edición		
Características histopatológicas			
Grado histológico	Grado de diferenciación de la biopsia tumor basado en sus características celulares, informado en la revisión de la patología por el INC.	Cualitativa ordinal	1. Bien diferenciado (GI) 2. Moderadamente diferenciado (GII) 3. Pobremente diferenciado (G III) 4. No determinado (Gx) 5. Sin información
Características del tratamiento con quimiorradioterapia			

Fecha de inicio de tratamiento	Fecha en la cual se inició el tratamiento con quimiorradioterapia.	No aplica	dd/mm/aaaa
Quimioterapia usada	Quimioterapia ordenada en inicio de tratamiento	Cualitativa ordinal	1. Cisplatino 100mg/m² día 1, 22, 43 2. Cisplatino 40mg/m² semanal día 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43 3. Cisplatino 20mg/m² día 1 a 5 semanas 1, 3 y 6. 4. Otro ¿Cuál?
Dosis de cisplatino	Dosis total de cisplatino en mg/m ²	Cuantitativa discreta	
Intensidad de dosis de platino	Dosis real aplicada de cisplatino x tiempo real de aplicación/dosis ideal v tiempo real. Expresado en mg/m ²	Cuantitativa continua	

Dosis total de radioterapia	Al final del tratamiento dosis final de radioterapia en cGy	Cuantitativa continua	
Técnica radioterapia usada	Descripción de técnica de radioterapia usada	Cualitativa ordinal	1. Convencional 2. IMRT 3. Radiocirugía 4. Otra, cual?
Fecha última dosis de QT	Fecha del registro en sala de quimioterapia de última aplicación de cisplatino	No aplica	dd/mmm/aaaa
Fecha de último seguimiento de tratamiento	Fecha en la cual se hizo el último seguimiento.	No aplica	dd/mmm/aaaa

Duración del tratamiento	Duración en días de tratamiento con quimiorradioterapia. Diferencia entre la fecha de finalización del tratamiento o último seguimiento y la fecha de inicio del tratamiento.	Cuantitativa continua	Días
Motivo para no terminar tratamiento	Razones por la cuales no terminó con tratamiento continuo con quimiorradioterapia	Cualitativa ordinal	1. Mala adherencia al tratamiento 2. Toxicidad limitante 3. No autorización inicial (Ciclo N°1) por parte de la EPS 4. No autorización de ciclos posteriores ($\geq$Ciclos N°2) 5. Sin información

Eventos adversos asociados al tratamiento quimiorradioterapia			
Evento adverso: <i>Mucositis</i>	Presencia o no de <i>mucositis</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento oncología clínica o radioterapia.		
Evento adverso: Rash	Presencia o no de Rash en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

8. Materiales y métodos

	for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de dermatología u oncología clínica. Se evalúa en cada consulta de oncología o radioterapia		
Evento adverso: <i>nauseas</i>	Presencia o no de <i>nauseas</i> en cada uno de los	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4

	ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de		6. Sin información
--	--	--	--------------------

	radioterapia u oncología clínica.		
Evento adverso: hiporexia	Presencia o no de hiporexia en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de radioterapia u oncología clínica.		
Evento adverso: <i>nefrotoxicidad</i>	Presencia o no de <i>nefrotoxicidad</i> p en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de radioterapia u oncología clínica.		
Evento adverso: ototoxicidad	Presencia o no de <i>fatiga</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento.	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de oncología clínica.		
Evento adverso: <i>fatiga</i>	Presencia o no de <i>fatiga</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4

	hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de oncología clínica.		6. Sin información
Evento adverso:	Presencia o no de <i>toxicidad hematológica</i> en	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2

Toxicidad hematológica	cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de		4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información
--	---	--	--

	seguimiento de oncología clínica.		
Evento adverso: Trastorno electrolítico	Presencia o no de trastorno electrolítico en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de oncología clínica.		
Evento adverso: Incremento AST	Presencia o no de AST en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de oncología clínica.		
Evento adverso: <i>Incremento</i> <i>ALT</i>	Presencia o no de <i>incremento ALT</i> en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

8. Materiales y métodos

	síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de oncología clínica.		
Evento adverso: Otros ¿Cuál? _____ —	Presencia o no de otros en cada uno de los ciclos posterior al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia hasta la finalización	Cualitativa ordinal	1. No lo presentó 2. Grado 1 3. Grado 2 4. Grado 3 5. Grado 4 6. Sin información

	del tratamiento o último seguimiento. La graduación de los síntomas se realizará utilizando el Common terminology criteria for adverse events (CTACE) 4.0. Los eventos adversos y la graduación de los mismos serán tomadas de las consultas de seguimiento de radioterapia u oncología clínica.		Sin información
Estado vital y último seguimiento			
Estado vital	Estado vital del paciente en el	Cualitativa dicotómica	0. Vivo

	último seguimiento del paciente.		1. Muerto
Fecha último seguimiento	Fecha del último registro en la historia clínica donde quede registrado asistencia del paciente	No aplica	dd/mm m/aaaa

9. MATERIALES Y MÉTODOS

9.1 Procedimientos:

- Se identificarán los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello atendidos en la consulta externa de oncología clínica por medio de diagnósticos CIE10 mediante revisión de historias clínicas electrónicas en el sistema SAP.
- Filtrar por medio del sistema de información del Instituto Nacional de Cancerología (SAP) para identificar que los anteriores pacientes efectivamente se les hubiese administrado cisplatino y radioterapia concomitante en el período de tiempo previamente descrito.

- Mediante la revisión de historias clínicas, se obtendrán los datos que permitan establecer: las fechas de administración, las dosis administradas, la toxicidad presentada y la dosis óptima alcanzada, para así estimar la intensidad de dosis.
- Registro en el formulario electrónico en RedCap, según indicaciones del grupo de análisis de datos del Instituto Nacional de Cancerología.
- Se realizará la verificación de la calidad de la información mediante doble digitación. En caso en que se detecten inconsistencias, éstas serán resueltas con una nueva revisión de la historia clínica.

9.2 Aspectos estadísticos

Se realizará un análisis descriptivo. Para variables cuantitativas se medirán proporciones y porcentajes; para variables cuantitativas se estimarán medias o medianas, de acuerdo a la distribución de la variable.

Para la estimación de la intensidad de dosis, se usará la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Dosis real aplicada de cisplatino} \times \text{tiempo real de aplicacion}}{\text{dosis ideal} \times \text{tiempo real}} \times 100$$

De acuerdo a la distribución de los esquemas de dosis, se realizará presentarán los resultados de forma descriptiva de acuerdo al tipo de esquema administrado.

Para el análisis estadístico se usará el programa Stata® 11.

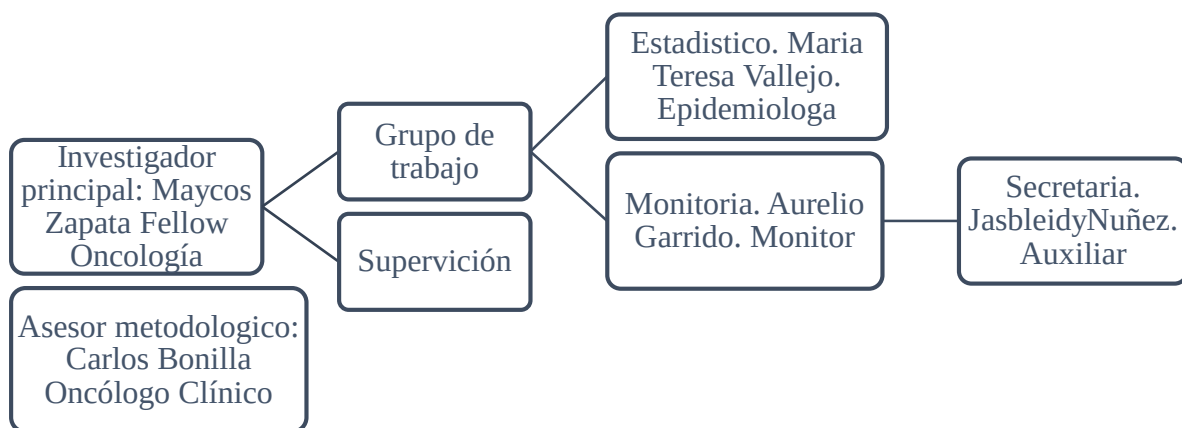
10. ASPECTOS ÉTICOS

Según el artículo 11 de la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, este estudio está considerado como investigación sin riesgo, por tratarse de revisión historias clínicas. También se manifiesta haber revisado la resolución 2378 de 2008 y se considera que su contenido no aplica a esta investigación.

Este proyecto de investigación será presentado al Comité de Investigación y Ética del Instituto Nacional de Cancerología para su aprobación y se respetarán los principios para la investigación en humanos enunciados en la declaración de Helsinki, Informe de Belmont y legislación colombiana.

No se plantean dilemas irresolubles de conflicto de intereses para los investigadores.

11. ORGANIGRAMA



12. CRONOGRAMA

FASE	ETAPA	Nombre de Actividad	Unidad de Tiempo											Meses	
			Tiempo en meses											Corresponde a la duración de la actividad	Corresponde a la fecha inicio y cierre de la actividad
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Duración	Fecha Inicio
Fase de Pre-estudio	Carga de actividades en el Sistema de Gestión de Proyectos SAP	Cargue de las actividades incluidas en el cronograma de actividades en el módulo PS, con sus respectivos responsables	x	x										2 meses	Mes 1
	Capacitación a equipos de Investigación	Capacitación del equipo de investigación en Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y Sistema de Monitoría	x	x										2 meses	Mes 1
	Preparación del archivo del investigador	Organización del archivo del investigador	x	x										2 meses	Mes 1
		Revisión y aprobación del archivo	x	x										2 meses	Mes 1
	Gestión de datos	Elaboración de formatos para la recolección de datos	x	x										2 meses	Mes 1
		Elaboración de Instructivos	x	x										2 meses	Mes 1
		Definición de bases de datos	x	x										2 meses	Mes 1
		Certificación de la gestión de datos	x	x										2 meses	Mes 1
	Organización del Sitio de investigación	Evaluación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1
		Aprobación del sitio de investigación	x	x										2 meses	Mes 1
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x										2 meses	Mes 1
	Emisión y firma de Acta de Inicio	Elaboración y firma de acta de inicio	x	x										2 meses	Mes 1
Fase de Ejecución	Recolección de Información	Revisión de fuentes secundarias (historias clínicas, bases de datos, registros fílmicos, muestras de tejidos, registros imaginológicos u otras)			x	x	x							3 meses	Mes 3
		Selección de las unidades de análisis			x	x	x							3 meses	Mes 3
		Recolección de datos			x	x	x							3 meses	Mes 3

		Control de calidad de la información				x	x	x								3 meses	Mes 3	M
		Sistematización de la información				x	x	x								3 meses	Mes 3	M
	Procesamiento de los datos	Análisis estadístico de los datos y diagramación de las salidas del análisis (tablas. Gráficos, esquemas, etc)						x	x	x						3 meses	Mes 5	M
		Interpretación y análisis de los resultados						x	x	x						3 meses	Mes 5	M
	Conducción del estudio	Asistencia a reuniones de monitoría	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	11 meses	Mes 1	M
		Presentación de informes de avance al CEI							x						x	2 meses	Mes 6	M
Fase de Cierre	Cierre Técnico-Científico	Elaboración y sometimiento de manuscritos científicos								x	x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	M
		Elaboración y sometimiento de Informe final técnico- científico y ético								x	x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	M
		Presentación de ponencias en eventos científicos (cuando aplique)*								x	x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	M
	Cierre administrativo	Disposición final de archivos								x	x	x	x	x	x	5 meses	Mes 7	M
		Disposición final de base datos								x	x	x	x	x		5 meses	Mes 7	M

13. PRESUPUESTO

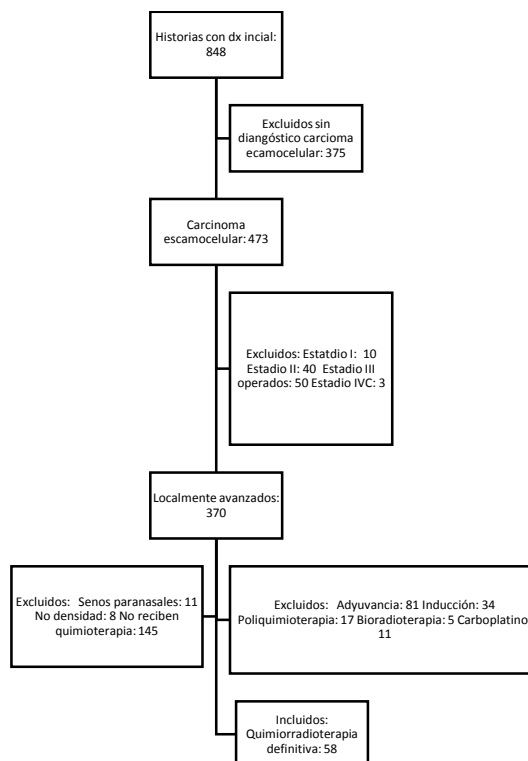
CONCEPTOS PRESUPUESTALES	FUNCIONAMIENTO		TOTAL	
	2016	2017	TOTAL	
Talento humano	5,827,128	10,089,741	15,916,869	15,916,869
Gastos operacionales	0	0	0	0
Gastos administrativos	699,255	1,210,769	1,910,024	1,910,024
TOTAL	6,526,383	11,300,510	17,826,893	17,826,893

Cargo y Rol en el proyecto	Tipo de Vinculación	Dedicación (horas/mes)	Nº meses	Valor Costo x hora	FUNCIONAMIENTO		TOTAL	
					2016	2017	TOTAL	
Médico Especialista 2120-22 / Investigador Principal	Planta	1	11	\$ 35,91	143,644	251,377	395,021	395,021
Médico Especialista 2120-22 / Asesor Metodológico	Planta	4	2	\$ 35,91	143,644	143,644	287,288	287,288
Especialista en entrenamiento	Contrato	80	11	\$ 17,31	5,539,840	9,694,720	15,234,560	15,234,560
					5,827,128	10,089,741	15,916,869	15,916,869

14. RESULTADOS

Se revisaron 848 historias consecutivas que incluían los diagnósticos de tumores de cabeza y cuello (CIE10 C00 a C14) entre el 01 de Enero 2009 y 31 de diciembre 2016, el flujograma de inclusión de pacientes se puede observar en la grafica 1. Se extractaron 473 pacientes que correspondían a carcinoma escamocelular de cabeza y cuello. De los pacientes con enfermedad localmente avanzada (n: 370), las causas de exclusión más frecuentes fueron: no recibir quimioterapia concomitante dado su mala clase funcional al momento de la consulta con oncología el 39.2% (n: 145) y fueron manejados con radioterapia exclusiva o medidas de soporte exclusivamente; el 21.9% (n: 81) correspondían a quimiorradioterapia adyuvante, el 13.8% (51) fueron manejados con poliquimioterapia de inducción o exclusiva. Luego de aplicar los criterios de exclusión, fueron ingresados para el análisis final a 58 pacientes.

Grafica 1. Flujograma de inclusión de pacientes



Las características principales de la población incluida se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población.

Variables	
Hombres n (%)	42(72,4)
Edad (DE)	61,9 (11,8)
Índice masa corporal (DE)	23.96 (4.23)
Depuración de creatinina (DE)	83,12 (24,24)
Clase funcional inicial n (%)	

ECOG 0	6 (10,3)
ECOG 1	42 (72,4)
ECOG 2	8 (13,8)
ECOG 3	1 (1,7)
Sin dato	1 (1,7)
Comorbilidades n (%)	
Hipertensión arterial	13 (22,4)
Enfermedad coronaria	3 (11,5)
Diabetes	3 (11,5)
Infección VIH	2 (3,45)
EPOC	2 (3,45)
Tabaquismo n (%)	
Nunca	13 (22,4)
Exfumador	12 (20,7)
Fumador pesado	8 (13,88)
Fumador no pesado	9 (15,5)
Sin información	16 (27,6)
Localización del tumor n (%)	
Cavidad oral	15 (25,9)
Orofaringe	31 (53,4)
Laringe	6 (10,3)

Desconocido	4 (6,9)
Hipofaringe	2 (3,4)
Estadio n (%)	
Estadio IVa	45 (77,6)
IVb	8 (13,8)
III	4 (6,9)
Sin dato	1 (1,7)
Quimioterapia usada n (%)	
100mg/m² cada 3 semanas	41 (70,7)
40mg/m² semanal por 7 semanas	9 (15,5)
35mg/m² semanal por 7 semanas	3 (5,2)
30mg/m² semanal por 7 semanas	2 (3,4)
30mg/m² semanal por 6 semanas	2 (3,4)
35mg/m² semanal por 6 semanas	1 (1,7)
Radioterapia usada n (%)	
IMRT	50 (86,2)
3DCRT	7 (12,1)
No descrita	1 (1,7)
* ECOG: Clase funcional según Eastern Cooperative Oncology Group, VIH: Virus inmunodeficiencia humana, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, 3DCRT: Radioterapia conformal en 3 dimensiones	

Los pacientes con tumores localmente avanzados que fueron llevados a quimiorradioterapia definitiva se caracterizaron por tamaño tumoral con compromiso de estructuras vecinas (n 34, 58.6%), más que enfermedad nodal abultada, donde el 24% (n=13) tenían enfermedad nodal mayor a N2a.

14.1 Características del tratamiento

41 (70.7%) pacientes fueron tratados con esquema de cisplatino de 100mg/m², de los cuales 24 (58.5%) pacientes terminaron el tratamiento propuesto con una duración de tratamiento promedio de 39.2 (DE 17.8) días, alcanzando una dosis total de 300mg/m² en todos los pacientes, con una densidad de dosis optima lograda en 20 pacientes (83.3%).

Fueron tratados 9 (15.5%) pacientes con esquema de cisplatino 40mg/m² semanal por 7 dosis, de los cuales 6 (66.7%) pacientes terminaron el tratamiento propuesto con una duración de tratamiento de 38.8 días (DE 17.8), alcanzando una dosis total de 236mg/m² (DE 68.9), logrando una densidad de dosis optima en 4 pacientes (66.7%).

Con esquemas inferiores a 40mg/m² semanal fueron tratados 8 (13.8%) pacientes, de los cuales 5 (62.5%) pacientes terminaron el tratamiento, con una duración de 40.7 (DE 13.5) días en promedio, alcanzando una dosis total en promedio de 236.7mg/m² (DE 70.99), y una densidad de dosis optima en 5 (62.5%) pacientes.

14.2 Pacientes que no terminaron tratamiento

23 pacientes (39.7%) no terminaron el tratamiento con quimiorradioterapia, la mediana a la terminación fue 24 días (IQR 22), los motivos de terminación del tratamiento fueron: mala adherencia 11 pacientes (47.8%), toxicidad limitante 11 pacientes (47.8%) y

no autorización de ciclos subsecuentes 1 paciente (4.3%). De los pacientes tratados con el esquema de 100mg/m² cada 3 semanas 17 (41.5%) no terminaron el tratamiento, logrando una dosis acumulada de 200mg/m² en 15 pacientes (88.2%). De los pacientes que recibieron tratamiento con dosis de 40mg/m² semanal por 7 semanas 3 (33.3%) no terminaron tratamiento, al igual que en el grupo que usó esquemas inferiores a 40mg/m² semanal, 3 pacientes (37.5%) tampoco terminaron el tratamiento, logrando en conjunto estos esquemas diferentes una dosis acumulada mayor a 200mg/m² en sólo 1 paciente (16.7%).

14.3 Toxicidad

El estado funcional en la evaluación clínica luego de la última dosis de quimioterapia fue ECOG 0 en 10 pacientes (17.2%), ECOG 1 en 27 (46.6%), ECOG 2 en 12 pacientes (20.7%), ECOG 3 en 3 pacientes (5.2%), ECOG 4 en 5 pacientes (8.6%) y sin información en 1 paciente (1.7%). En total se registraron 53 eventos adversos, la distribución en su presentación según el esquema de quimioterapia recibida se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Toxicidad reportada.

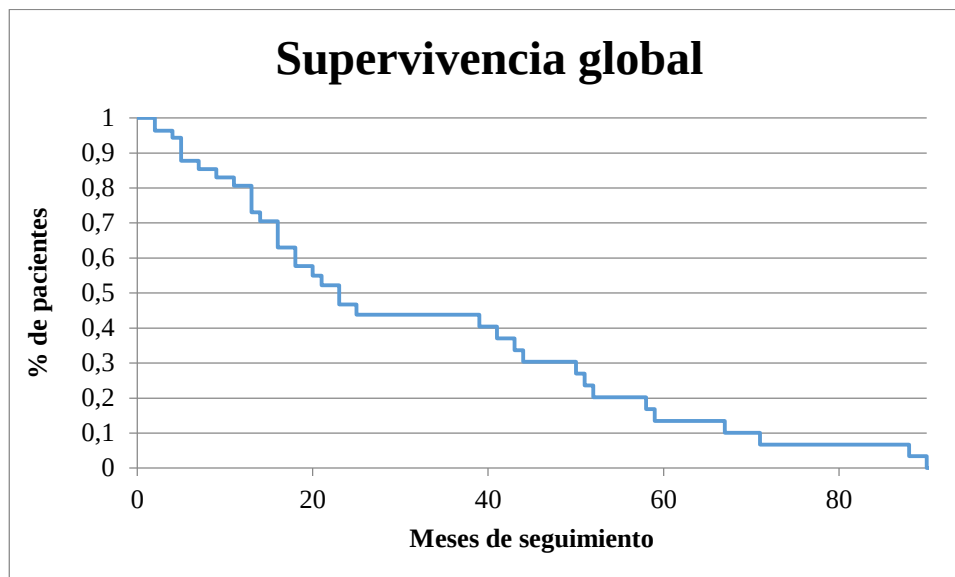
Esquema	Toxicidad n (% grado 3-4)						
	Mucositis	Nauseas	Renal	Fatiga	Hematologico	Radiodermatitis	Electrolitico
100mg/m2 cada 3 semanas	16 (12,5)	3 (33)	2 (50)	1 (100)	11 (36,4)	5 (20)	2 (100)

40mg/m² semanal por 7 semanas	1 (0)	3 (33)		2 (100)
Dosis inferiores a 40mg/m² semanal	1 (100)	2 (50)	1 (0)	1 (100)

14.4 Mortalidad

En el tiempo de seguimiento se reportó el fallecimiento en 22 pacientes (37.9%), en la gráfica 2 se observa la supervivencia global de la serie de casos. En el grupo de 100mg/m² cada 3 semanas se reportaron 14 fallecimientos, siendo el 35.5% de los pacientes tratados con dicho esquema. En el grupo de 40mg/m² semanal se reportaron 4 fallecimientos, el 44.4% de los pacientes tratados con este esquema. En el grupo de dosis inferiores a 40mg/m² semanal se reportaron 4 fallecimientos, que corresponde al 50% de pacientes tratados con este esquema.

Grafica 2.



La muerte durante el tratamiento se presentó en 2 pacientes, 1 en el grupo de 100mg/m² cada 3 semanas (2.4% del total tratados con este esquema) y 1 en el grupo de 40mg/m² semanal (11% del total de pacientes con este esquema). La mortalidad de los pacientes por fuera de ventana de tratamiento en los pacientes que no terminaron el mismo, se presentó en 6 (14.63%) pacientes en el grupo de 100mg/m² cada 3 semanas, 5 de ellas dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento. De los pacientes tratados con dosis de 40mg/m² semanal 1 (11%) paciente fallece 3 meses luego del día de inicio del tratamiento. Del grupo de pacientes con dosis inferiores 2 pacientes (25%) fallecieron dentro de los 4 meses luego del inicio del tratamiento.

En el grupo de pacientes que terminaron el tratamiento se reportó 11 fallecimientos, de los cuales 3 pacientes del grupo de 100mg/m² cada 3 semanas ocurrieron dentro de los 6 meses de iniciado el tratamiento, 1 paciente que recibió el esquema de 40mg/m² falleció dentro de estos primeros 6 meses de haber terminado el tratamiento.

15. DISCUSIÓN

Los carcinomas escamocelulares localmente avanzados de cabeza y cuello representan un reto terapéutico, dado que la intervención con quimioterapia y radioterapia depende de una administración concomitante y a lo largo de la misma la acumulación de toxicidades que afectan la adherencia y los desenlaces clínicamente importantes en esta población. Conociendo estas limitaciones, ya se ha descrito en la literatura como logrando un rango de dosis de cisplatino es una intervención suficiente para impactar la supervivencia global. Por otro lado, cuando se planea un tratamiento con quimioterapia, se desea alcanzar una dosis determinada dosis del medicamento en un tiempo determinado, el acercamiento para intentar cuantificar esta meta optima ya ha sido descrito tanto para tumores hematológicos como tumores sólidos(33–35,35).

Esta serie de casos es la primera conocida en nuestro medio sobre el carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello tratados con quimiorradioterapia definitiva. Si bien no hay reporte en nuestra serie de infección por virus del papiloma humano, el perfil demográfico de los pacientes es compatible con aquellas áreas asociadas a baja prevalencia de virus del papiloma

humano y alta frecuencia de tabaquismo. Esta población de mal pronóstico probablemente es la que más se beneficia de las dosis alta de quimioterapia y radioterapia en comparación con los tumores asociados al virus de papiloma humano(5,10,19,23). Es de resaltar la gran proporción de pacientes que al momento de la consulta por oncología no recibieron tratamiento con quimioterapia asociada a la radioterapia, situación que puede sugerir una mala clase funcional al momento de esta consulta.

En este estudio se describió 6 esquemas diferentes de quimiorradioterapia con cisplatino, 5 de ellos buscando dosis total de cisplatino menores a 300mg/m^2 pero superiores a 200mg/m^2 . La búsqueda de regímenes con menos dosis por aplicación y dosis total se ha motivado buscando una menor toxicidad asociada y lograr una mayor adherencia al tratamiento. En esta serie de casos, el uso de estos esquemas alternos no necesariamente indicó una menor toxicidad, ni tampoco aseguraba terminar el tratamiento alcanzando una dosis óptima. Inclusive en aquellos pacientes que no terminaron el tratamiento y recibieron 100mg/m^2 cada 3 semanas, la dosis acumulada se presentó en rango óptimo en una mayor proporción que en los pacientes con esquemas inferiores. El uso de esquemas alternos de cisplatino no necesariamente se asociaba a culminar el tratamiento y si esto no ocurría la dosis acumulada alcanzada era subóptima.

Como debilidad este estudio al ser retrospectivo y depender de la información registrada en la historia clínica y por lo tanto la ausencia de datos

importantes, el subregistro de toxicidades, entre otros. Además al ser un estudio que tomó los datos de la consulta de oncología, no tiene en cuenta los retrasos entre el diagnóstico, la estadificación y la consulta por oncología; situación que puede explicar el alto número de pacientes que fueron excluidos por no usar quimioterapia asociada.

La serie de casos que presentamos, tiene como fortaleza ser la más grande publicada en el país que describe los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello; al realizarse en el Instituto nacional de cancerología, centro de referencia del país, nos permite tener una visión no limitada a una región en particular y al ser una serie de casos permite ver el comportamiento de una población en el mundo real, lejos de los ambientes controlados de los ensayos clínicos y exponiéndose a determinantes que van desde situaciones socioculturales hasta el acceso al mismo sistema de salud; permitiendo entonces emitir hipótesis que motiven a desarrollar estrategias a mejorar la atención de esta población.

Como propuesta consideramos que en nuestro medio debemos realizar estudios encaminados a mejorar el tratamiento soporte de este grupo de pacientes, que permita el desarrollo de un diagnóstico oportuno para evitar el deterioro clínico previo al inicio del tratamiento con quimiorradioterapia. Además detectar y tratar las toxicidades permitiendo una adherencia adecuada, es probable que esto tenga

mayor efecto en una densidad de dosis adecuada que el hecho de modificar las dosis de cisplatino.

16. CONCLUSIÓN

Los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado de cabeza y cuello tratados con dosis de cisplatino de 100mg/m² cada 3 semanas logra alcanzar una densidad de dosis optima y en aquellos que no terminan el tratamiento logran una dosis de cisplatino acumulada adecuada. Dosis inferiores no logran densidad de dosis óptima y tampoco asegura culminar el tratamiento, ni menor toxicidad.

17. REFERENCIAS

1. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc.* 2016 Mar;91(3):386–96.
2. Fact Sheets by Population [Internet]. [cited 2016 Apr 10]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
3. 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):2091–2098.
4. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfert H, Pajak TF, et al. Long-Term Results of RTOG 91-11: A Comparison of Three Nonsurgical Treatment Strategies to Preserve the Larynx in Patients With Locally Advanced Larynx Cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Mar 1;31(7):845–52.
5. Blanchard P, Baujat B, Holostenco V, Bourredjem A, Baey C, Bourhis J, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): A comprehensive analysis by tumour site. *Radiother Oncol.* 2011 Jul;100(1):33–40.
6. Takenaka Y, Yasui T, Enomoto K, Miyabe H, Morizane N, Ashida N, et al. Risk factors associated with competing mortality among patients with head and neck cancer in Japan. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2016 Mar 3;136(3):325–9.
7. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar 1;65(2):87–108.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2015 Jan 1;65(1):5–29.
9. Sturgis EM, Cinciripini PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence. *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1429–35.
10. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1944–1956.
11. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved Survival of Patients With Human Papillomavirus-Positive Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in a Prospective Clinical Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Feb 20;100(4):261–9.
12. Ospina R, Patricia D, Arenas C, Andrés C, Martínez CE, Gómez A, et al. Frecuencia de consumo de bebidas alcohólicas entre los pacientes con cáncer bucal de la Unidad de Cirugía

- Maxilofacial y Estomatología del HUSVP (Medellín) entre enero de 1996 y junio de 2000. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2001;13(1):58–64.
13. Álvarez Martínez E, Preciado U A, Fernández M, A S, Jiménez Gómez R, Posada A. Características clínico-histopatológicas del carcinoma escamocelular bucal, Colombia. *Rev Cuba Estomatol.* 2010 Mar;47(1):81–95.
 14. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, et al. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013 Jun;79(3):375–81.
 15. Moyses RA, López RVM, Cury PM, Siqueira SAC, Curioni OA, de Gois Filho JF, et al. Significant differences in demographic, clinical, and pathological features in relation to smoking and alcohol consumption among 1,633 head and neck cancer patients. *Clinics.* 2013 Jun;68(6):738–44.
 16. Pfister DG, Spencer S, Brizel DM, Burtneess B, Busse PM, Caudell JJ, et al. Head and neck cancers, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(10):1454–1487.
 17. Pignon J-P, Maître A le, 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 Jul;92(1):4–14.
 18. Pignon J, Bourhis J, Domenge C, Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *The Lancet.* 2000 Mar 18;355(9208):949–55.
 19. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. 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 Jul 1;23(7):579–89.
 20. Pajak TF, Laramore GE, Marcial VA, Fazekas JT, Cooper J, Rubin P, et al. Elapsed treatment days—A critical item for radiotherapy quality control review in head and neck trials: RTOG report. *Int J Radiat Oncol • Biol • Phys.* 1991 Jan 1;20(1):13–20.
 21. Adelstein DJ. 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 Jan 1;21(1):92–8.
 22. Bachaud J-M, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, David J-M, Serrano E, Daly-Schveitzer N. Combined postoperative radiotherapy and Weekly Cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: Final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol.* 1996 Dec;36(5):999–1004.
 23. Huguenin P, Beer KT, Allal A, Rufibach K, Friedli C, Davis JB, et al. Concomitant Cisplatin Significantly Improves Locoregional Control in Advanced Head and Neck Cancers Treated With Hyperfractionated Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2004 Dec 1;22(23):4665–73.

24. 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 Apr;43(1):29–37.
25. 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. *The Lancet.* 2006 Sep;368(9538):843–54.
26. Fu KK, Pajak TF, Trotti A, Jones CU, Spencer SA, Phillips TL, et al. A radiation therapy oncology group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003. *Int J Radiat Oncol.* 2000 Aug;48(1):7–16.
27. Strojan P, Vermorken JB, Beitler JJ, Saba NF, Haigentz M, Bossi P, et al. Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2151-2158.
28. Sharma A, Mohanti BK, Thakar A, Bahadur S, Bhasker S. Concomitant chemoradiation versus radical radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of oropharynx and nasopharynx using weekly cisplatin: a phase II randomized trial. *Ann Oncol.* 2010 Nov 1;21(11):2272–7.
29. Espeli V, Zucca E, Ghielmini M, Giannini O, Salatino A, Martucci F, et al. Weekly and 3-weekly cisplatin concurrent with intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Oral Oncol.* 2012 Mar 1;48(3):266–71.
30. Machiels J-P, Schmitz S. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015 Dec;29(6):1011–32.
31. Frei E, Elias A, Wheeler C, Richardson P, Hryniuk W. The relationship between high-dose treatment and combination chemotherapy: the concept of summation dose intensity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1998 Sep;4(9):2027–37.
32. Meyer RM, Hryniuk WM, Goodyear MD. The role of dose intensity in determining outcome in intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1991 Feb 1;9(2):339–47.
33. Chirivella I, Bermejo B, Insa A, Pérez-Fidalgo A, Magro A, Rosello S, et al. Optimal delivery of anthracycline-based chemotherapy in the adjuvant setting improves outcome of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2009 Apr 1;114(3):479–84.
34. Bosly A, Bron D, Van Hoof A, De Bock R, Berneman Z, Ferrant A, et al. Achievement of optimal average relative dose intensity and correlation with survival in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with CHOP. *Ann Hematol.* 2008 Apr;87(4):277–83.
35. Havrilesky LJ, Reiner M, Morrow PK, Watson H, Crawford J. A review of relative dose intensity and survival in patients with metastatic solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2015 Mar 1;93(3):203–10.

36. CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf [Internet]. [cited 2017 Feb 2]. Available from: https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf