

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS**  
**DEPARTAMENTO ESTUDIOS AVANZADOS**  
**COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE RADIO ONCOLOGÍA**  
**DEPARTAMENTO EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“TOXICIDAD AGUDA EN PACIENTES CON CÁNCER EPIDERMÓIDE DE CABEZA Y CUELLO TRATADOS CON CETUXIMAB MAS RADIOTERAPIA VS QUIMIOTERAPIA MÁS RADIOTERAPIA EN EL CENTRO ONCOLÓGICO ESTATAL ISSEMYM DURANTE EL PERIODO DE ENERO 2015 A MARZO 2017”**

**CENTRO ONCOLOGICO ESTATAL ISSEMYM**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN RADIO ONCOLOGIA**

**PRESENTA:**

**M.C. YULIANA GUIZA GONZALEZ.**

**DIRECTORES:**

**MAESTRO EN EDUCACIÓN MAURICIO DURÁN CRUZ**

**MAESTRO EN CIENCIAS DE LA SALUD EDUARDO HERNÁNDEZ-GARDUÑO**

**REVISORES:**

**DR. EN C. ALBERTO E. HARDY PEREZ**

**ESP. EN C.O JUAN MANUEL MEDINA CASTRO**

**ESP. EN O.P JANET JAIMES GARCIA**

**DRA. EN C. MARTHA LILIANA PALACIOS JAIMES**

**TOLUCA ESTADO DE MÉXICO 2018**

## Índice

Índice.....	02
Resumen .....	05
Summary.....	06
Introducción.....	07
Marco Teórico .....	09
Planteamiento del Problema.....	23
Pregunta de Investigación.....	24
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	26
Justificación.....	27
Metodología.....	28
Criterios de Inclusión.....	29
Criterios de Exclusión.....	29
Operacionalización de Variables.....	30
Análisis Estadístico.....	33

Consideraciones éticas.....	34
Resultados .....	35
Discusión.....	41
Conclusiones.....	43
Bibliografía.....	44

## **TÍTULO**

“Toxicidad aguda en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello tratados con cetuximab mas radioterapia vs quimioterapia más radioterapia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM durante el periodo de Enero 2015 a Marzo 2017”

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la tasa de toxicidad aguda demo-hematológica (mucositis, radio-dermitis, neutropenia) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en subsitios laringe, hipofaringe, orofaringe y cavidad oral, comparando 2 grupos de estudio, bio-radioterapia (cetuximab+ radioterapia) vs quimio-radioterapia (cisplatino más radioterapia) concomitante.

**Material y métodos:** Se incluyeron expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer de cabeza y cuello tratados con cisplatino más radioterapia y cetuximab mas radioterapia en el centro oncológico estatal ISSEMYM en el periodo de Enero 2015 a Marzo 2017, correspondieron 26 pacientes al grupo de cisplatino más radioterapia vs 7 pacientes en el grupo de bio- radioterapia.

**Resultados:** Se evaluó la toxicidad dermatológica (radio dermitis) en la semana 1,3,5 y 7 con la escala CTCAE v4.0, en ambos grupos siendo más frecuente radio dermitis grado 2 en la semana 3 en ambos grupos sin ser estadísticamente significativo, la mucositis se evaluó al tiempo de la aparición siendo más frecuente grado en el grupo de cisplatino sin ser estadísticamente significativo, y sin presencia de toxicidad hematológica en ambos grupos.

**Conclusiones:** No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de radio dermitis y mucositis entre los grupos de tratamiento, difiriendo de lo reportado en la literatura esto probablemente secundario a la muestra pequeña de pacientes, no siendo posible concluir al respecto.

Desde el punto de vista clínico cabe relatar que la aparición de mucositis en el grupo de quimio-radioterapia se presenta más temprana al iniciar concomitancia que en el grupo de Bio-radioterapia, considerando esto mejor tolerancia al tratamiento concomitante en grupos seleccionados.

## Summary

**Objective:** To determine the rate of acute demo-hematologic toxicity (mucositis, radio-dermitis, neutropenia) in patients with locally advanced head and neck cancer in sub sites of the larynx, hypopharynx, oropharynx and oral cavity, comparing 2 study groups, bio-radiotherapy (cetuximab + radiotherapy) vs chemo-radiotherapy (cisplatin plus radiotherapy) concomitant.

**Material and methods:** Cases of patients diagnosed with head and neck cancer treated with cisplatin plus radiotherapy and cetuximab plus radiotherapy, were included in the ISSEMYM State Oncology Center from January 2015 to March 2017. 26 patients were included in the cisplatin group plus radiotherapy vs 7 patients in the bio-radiotherapy group.

**Results:** Dermatological toxicity (radio dermatitis) was evaluated at week 1.3.5 and 7 with CTCAE scale v4.0, in both groups radio 2 was more frequent in week 2 in both groups without being statistically significant. , mucositis was evaluated at the time of onset, with a more frequent grade in the cisplatin group without being statistically significant, and without the presence of haematological toxicity in both groups.

**Conclusions:** No statistically significant difference was found in the presence of radio dermatitis and mucositis between the treatment groups, differing from what is reported in the literature, probably secondary to the small sample of patients, and it is not possible to conclude.

From the clinical point of view it is worth mentioning that the appearance of mucositis in the chemo-radiotherapy group is more early at the beginning of concomitance than in the Bio-radiotherapy group, considering this better tolerance to concomitant treatment in selected groups.

## INTRODUCCION

El cáncer de cabeza y cuello constituye aproximadamente el 6% del total de las neoplasias a nivel mundial, teniendo un impacto mayor tanto funcional como cosmético en el tratamiento de estas neoplasias<sup>(1)</sup>

La radioterapia juega un papel importante en el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello, desafortunadamente el uso de radioterapia integrado con quimioterapia o terapias blanco presentan mayor toxicidad en piel, frecuentemente asociada con dolor, ardor, prurito, malestar, inflamación, afectando la calidad de vida de los pacientes, la toxicidad aguda en piel puede afectar cerca del 95% de los pacientes lo cual impacta negativamente en el apego terapéutico.<sup>(2)</sup>

En el cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, la quimio-radioterapia es el estándar de tratamiento en pacientes con buen Estado Funcional, presentando mejor supervivencia global comparado con los que reciben tratamiento con radioterapia sola o quimioterapia neoadyuvante seguido de radioterapia, el esquema más utilizado es con cisplatino concomitante<sup>(3)</sup> Sin embargo La toxicidad aguda tal como: mucositis, dermatitis, disfagia, náusea, vómito, neuropatía, ototoxicidad, nefrotoxicidad y supresión medular con fiebre y neutropenia, es significativa y aproximadamente el 25% de los pacientes no pueden tolerar todo el tratamiento.<sup>(4,5)</sup>

En estudios recientes se ha demostrado la utilidad del cetuximab asociado a radioterapia en neoplasias malignas de laringe, hipofaringe y orofaringe con resultados equiparables a la quimio-radioterapia pero con menor toxicidad<sup>(6)</sup>. En el estudio de Ye et al., evaluó la toxicidad aguda en pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentando náusea o vómito en el grupo de cisplatino en un 16% vs cetuximab 1%, mucositis oral en el grupo de cisplatino 32% vs cetuximab 23%, radiodermatitis cisplatino 9% vs cetuximab 21%, este estudio concluye que en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en ambos grupos, se asoció con diferentes perfiles de toxicidad, el grupo de cisplatino más radioterapia se asoció con mejoría en control loco regional y periodo libre de enfermedad, pero

supervivencia global similar al compararse con el grupo de cetuximab mas radioterapia en pacientes con cáncer de cabeza y cuello Etapa Clínica III o IV. <sup>(6)</sup>

El propósito de este trabajo es determinar la tasa de toxicidad aguda dermo-hematológica (mucositis, radio-dermitis, neutropenia) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado en subsitios laringe, hipofaringe, orofaringe, cavidad oral, comparando 2 grupos de estudio bio-radioterapia (cetuximab más radioterapia) vs quimio-radioterapia (cisplatino más radioterapia) concomitante, por medio de la evaluación de la escala CTCAE y RTOG con el objetivo de realizar intervención temprana y disminuir los efectos tóxicos.



## Marco teórico

En el mundo el cáncer de cabeza y cuello corresponde a más de 550,000 casos y 380,000 muertes anualmente, en los Estados Unidos corresponde al 3% de las neoplasias con aproximadamente 63,000 casos anualmente y 13,000 defunciones por esta enfermedad.<sup>(7)</sup>

En 2002 la tasa de incidencia de carcinoma de cabeza y cuello en Europa fue 36/100 000/ año, correspondiendo a 139 000 nuevos casos por año más del 90% de estas neoplasias de cabeza y cuello son epidermoide, siendo su tasa de supervivencia de 72% al año y 42% a 5 años en adultos.<sup>(8)</sup>

En 2012 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporto que 60% de los casos nuevos anuales por cáncer ocurren en regiones como África, Asia y América Latina, integradas principalmente por países en vías de desarrollo, se estima que la mortalidad aumente en un 45% entre 2007 y 2030.<sup>(9)</sup>

Las tasas de mortalidad en los hombres son 15% más altas en los países desarrollados que en aquellos en desarrollo mientras que las de las mujeres son del 8%.<sup>(9)</sup>

El promedio de incidencia de cáncer estandarizada por edad es casi 25% más alto en los hombres que en las mujeres con tasas de 205 y 165 casos por cada 100 000 habitantes respectivamente, la incidencia en los hombres varía 5 veces en las diferentes regiones del mundo, con tasas que oscilan de 79 por cada 100,000 habitantes en África a 365 por cada 100 000 habitantes en Australia.<sup>(10)</sup>

En México la incidencia en base al Registro Histopatológico de las neoplasias malignas en México en 2002 representa el 17.6 % de la totalidad de las neoplasias. Los grupos etarios de 55 años en adelante son los más afectados, siendo las entidades que presentan mayor tasa de mortalidad Colima, Veracruz, Baja California Sur, Yucatán y Tabasco.<sup>(11)</sup>

Los factores de riesgo asociados principalmente que incrementan el riesgo de carcinoma de cabeza y cuello son tabaquismo, alcoholismo, infección de virus de papiloma Humano.<sup>(12)</sup>

El tabaquismo se ha identificado como la primera causa de muerte prevenible mundialmente, siendo el factor de riesgo más importante para cáncer de vías Aero digestivas, su asociación con el riesgo de cáncer es un promedio de 70% presentando un riesgo relativo de 4-5 veces de cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe de hasta 10 veces carcinoma laríngeo, hasta un 90% cáncer de cavidad oral en hombres y 60% en mujeres. <sup>(13)</sup>

El riesgo de cáncer de laringe es 15 veces mayor en los fumadores que en los no fumadores hombres y 12 veces mayor en las mujeres. <sup>(13)</sup>

El mecanismo carcinogénesis es la activación de los ductos del DNA que llevan a la producción de cambios del mismo, él daño sostenido al DNA provocará mutaciones irreversibles que condicionan el inicio de la transformación maligna. <sup>(13)</sup>

Los siguientes son factores asociados al consumo de tabaco reportados en el consorcio Internacional de Epidemiología del Cáncer de cabeza y cuello (INHANCE) los cuales se ejemplifican en el siguiente cuadro: <sup>(1)</sup>

<b>Referencia casos y controles</b>	<b>Exposición</b>	<b>Riesgo relativo</b>
Layman; 13373 casos y 18 158 controles de 19 estudios	Tipo de tabaco	
	Predominantemente cigarrillos	3.1
	Solo cigarrillos	4.07
	Predominantemente puros	4.7
	Solo puros	3.7
	Predominantemente pipa	3.32
	Solo pipa	2.55
Rahman; 4778 casos y 6271 controles de 10 estudios	Bidi	Cáncer cavidad oral 4

Sapkota ; 512 de hipofaringe, 5111 larínge y 718 controles	Tipo	Hipofaringe	Larínge
	Cigarrillo	3.82	5.06
	Bidi	6.80	9.61
	Cigarrillo y bidi	4.74	9.52
	Otros	4.21	5.85
Boffeta:13 estudios	Tabaco no inhalado	Cáncer de la cavidad oral 1.8	

El consumo de 50 mg de alcohol al día incrementa el riesgo de carcinoma oral y faríngeo en 3 veces y de carcinoma laríngeo 2 veces en comparación con los no bebedores; existe una relación dosis- respuesta entre el riesgo de padecer cáncer y la frecuencia en el consumo de alcohol.<sup>(12)</sup>

El alcohol actúa a manera de solvente que promueve la exposición de la mucosa aero digestiva a los carcinógenos, el alcohol es metabolizado en acetaldehído por medio de la enzima alcohol deshidrogenasa y subsecuentemente a acetato.<sup>(12)</sup>

El riesgo de carcinoma en conjunto con el consumo de alcohol y tabaco, está bien establecido. El riesgo de carcinoma oral por el consumo de grandes cantidades de alcohol (> 5 bebidas/día) cigarrillos (>20 por día) es 13 veces mayor.<sup>(12)</sup>

La infección por virus del papiloma humano está implicado en un 5.2% del total de carcinomas a nivel mundial incluyendo los ano genitales.<sup>(14)</sup>

Para las neoplasias epiteliales malignas de cabeza y cuello se ha descrito la pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 3p y 9 p, la identificación de virus de papiloma humano especialmente en orofaringe y virus Epstein Barr especialmente en la nasofaringe se ha demostrado ser un factor pronóstico de los tumores asociados a estas infecciones.<sup>(15)</sup>

Entre las vías moleculares de carcinogénesis, la vía que con más frecuencia esta alterada es la asociada a la expresión y la actividad del factor de crecimiento epidérmico, se ha determinado que hasta en 90% de los carcinomas de cabeza y

cuello se encuentran niveles elevados de EGFR, que en general indican un peor pronóstico.<sup>(16,17)</sup>

Para el diagnóstico se debe realizar biopsia y clasificar patológicamente de acuerdo a la clasificación de la OMS, dentro de los exámenes de estadificación se encuentra exploración física, rayos X de tórax, endoscopia, Tomografía computarizada o Resonancia Magnética. Este se estadificara de acuerdo al sistema TNM con la séptima edición del AJCC. Como se muestra en la siguiente tabla.<sup>(18)</sup>

<b>Etapa</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
ETAPA I	T1	N0	M0
ETAPA II	T2	N0	M0
ETAPA III	T3	N1	M0
	T1,T2,T3	N2	M0
ETAPA IVA	T1,T2,T3	N2	M0
	T4a	N0,N1,N2	M0
ETAPA IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
ETAPA IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

El manejo de cáncer de cabeza y cuello es multidisciplinario en todos los casos, se debe mantener un adecuado estado nutricional y rehabilitación dental antes de iniciar el tratamiento con radioterapia.<sup>(18)</sup>

El tratamiento depende de la localización primaria y subsitio afectado, en etapas clínicas tempranas (I-II) cirugía conservadora o radioterapia otorga control loco regional similar. En etapas clínicas III y IV el tratamiento es con cirugía + Radioterapia post operatoria en aquellos pacientes con características de alto riesgo como extensión extra capsular ganglionar, margen quirúrgico positivo (R1), quimio radioterapia post quirúrgica con cisplatino (grado de recomendación I, A).

La radioterapia administrada concomitante con cetuximab ha demostrado una alta tasa de respuesta y mejor periodo libre de progresión vs radioterapia sola,

considerándose esta recomendación clase I para subsitios orofaringe, laringe e hipofaringe. <sup>(19,20)</sup>

En el carcinoma de cabeza y cuello localmente avanzando el estándar de tratamiento con quimio-radioterapia concomitante a base de cisplatino a dosis de 100 mg/m<sup>2</sup> en día 1, 22 y 43, presenta toxicidad aguda en un 25% y toxicidad tardía en un 80-90% con dosis de 200 mg/m<sup>2</sup>. <sup>(21)</sup>

La toxicidad aguda con cisplatino desarrolla en 11% neutropenia febril, mucositis 77%, dermatitis en 27% en los pacientes tratados con IMRT (Radioterapia Intensidad Modulada) y un 54% pacientes tratados con 3D. <sup>(5)</sup>

<b>Evento adverso</b>	<b>Grado 1 (%)</b>	<b>Grado 2 (%)</b>	<b>Grado 3 (%)</b>	<b>Grado 4 (%)</b>	<b>Todos los grados (%)</b>
Nausea	41.5%	9.4%	3.8%		54.7%
Vomito	24.5%	8.5%	3.8%		36.7%
Anemia	76.4%	12.3%			88.7%
Neutropenia	13.2%	17%	28.3%	5.6%	64.2%
Trombocitopenia	28.3%	13.2%	4.7%		46.2%
Nefrotoxicidad	0.9%				0.9%

La mucositis oral es la toxicidad más común vista en pacientes tratados con quimio-radioterapia lo cual no solo daña su función y su calidad de vida sino también afecta la supervivencia y los resultados oncológicos. Esta toxicidad se manifiesta como un adelgazamiento progresivo de la mucosa oral en forma de parches eritematosos, posteriormente ulceración con dolor severo lo cual imposibilita la deglución, en este punto la radioterapia es interrumpida, por toxicidad e inclusive en algunos casos es necesario iniciar alimentación enteral. Así como el uso de potentes analgésicos. <sup>(22)</sup>

La mucositis se gradifica en 4, siendo de características similares en la mucositis debida a quimioterapia y la mucositis secundaria a radioterapia, en la siguiente tabla se ejemplifica los grados y las características de ambas. <sup>(23)</sup>

<b>Grado</b>	<b>Mucositis Radioterapia</b>	<b>Mucositis Quimioterapia</b>
I	Eritema de la mucosa	Ulceras dolorosas, eritema o dolor leve en ausencia de lesiones.
II	Reacción pseudomembranosa en parches generalmente menor 1.5 cm de diámetro no contiguo	Eritema doloroso , edema o ulceras, tolerancia a la comida
III	Reacción pseudomembranosa confluyente mayor 1.5 cm diámetro	Eritema doloroso, edema o ulceras que requieren hidratación IV
IV	Necrosis o ulceración profunda, puede incluir sangrado que no sea inducido por trauma o abrasión	Requiere nutrición parenteral o enteral

La quimioterapia concomitante puede exacerbar el grado de mucositis y tal reacción debe determinarse con mucositis relacionada a radiación, si esto ocurre dentro del campo de radiación, si la ulceración está presente en cavidad oral fuera del campo de tratamiento debe nombrarse como estomatitis<sup>(23)</sup>

La aparición de mucositis depende de los agentes quimioterapéuticos, dosis, tipo de tratamiento, portadores de prótesis, enfermedad periodontal, flora microbiana, alteración de las glándulas salivales y susceptibilidad del paciente.<sup>(23)</sup>

Factores de riesgo indirectos incluyen la mielosupresión, inmunosupresión, infecciones virales, bacterianas y fúngicas. Los pacientes pueden desarrollar mucositis más severa si su estado nutricional es deficiente, la importancia de una

buena nutrición antes, durante y después del tratamiento oncológico ha sido demostrada en varios estudios.<sup>(23)</sup>

Las medidas profilácticas para la mucositis incluyen el gluconato de clorhexidina, enjuagues con bicarbonato, Aciclovir, anfotericina B y hielo.<sup>(24)</sup>

Los regímenes utilizados más frecuentemente como tratamiento para la mucositis asociada grado III son: anestésicos locales, antiácidos, nistatina y sucralfato, ya que esto mejora los síntomas de dolor permitiendo a los pacientes no suspender la ingesta de alimentos.<sup>(25)</sup>

La toxicidad en pacientes tratados con cetuximab más común es la tipo dermatológica, las lesiones más frecuentes son papulo-pustulares con severidad dosis dependiente, grado 1 - 2 se presenta en un rango entre 60-80% y grado 3 - 4 del 5-20%.<sup>(26)</sup>

El rash es reversible con la suspensión de la bio-radioterapia y aplicación de terapia tópica posterior a 4 semanas, sin embargo, este puede empeorar al reiniciar la misma.<sup>(27)</sup>

La erupción papulo-pustular consiste en pápulas eritematosas foliculares que envuelven dentro de las pústulas, las lesiones pueden coalescer dentro de placas cubiertas con pústulas que secan en forma de costras amarillentas. En algunos casos se puede observar dermatitis seborreica en la cara, eritema húmedo edematoso en cara algunas veces con pústulas papulo-folicular y telangiectasia parecida a rosácea.<sup>(28)</sup>

La erupción es acneiforme y usualmente confinada en áreas seborreicas raramente puede involucrar las extremidades, espalda baja, abdomen y nalgas. El rash puede ser acompañado de prurito, sin embargo las lesiones papulo-pustulares pueden llegar a infectarse usualmente con *Staphylococcus aureus*.<sup>(28)</sup>

La xerosis se define como piel seca, escamosa, clínicamente acompañada de escozor, en áreas previamente afectadas por erupción papulo-pustular; se presenta en el 35% de los pacientes que reciben terapia blanco con cetuximab y EGFR-1.<sup>(29)</sup>

Otros efectos adversos asociados al uso de cetuximab son observados en pelo, uñas y región periungueal, caracterizándose por paroniquia aguda, sangrado y formación de tejido de granulación en un 10-20%, estas lesiones pueden complicarse con infecciones bacterianas sobre agregadas.<sup>(30)</sup>

La debilidad del cabello puede ocurrir hasta el 50% de los pacientes y presenta generalmente como crecimiento excesivo de las cejas generalmente ondulado, fino y de textura quebradiza esta ocurre generalmente de 2 a 5 meses después de iniciar el tratamiento y puede resolver después de suspender tratamiento.<sup>(30)</sup>

La toxicidad aguda se gradifica con el sistema CTCAE v4.0<sup>(31)</sup>

Dermatológico/piel						
Eventos adversos	Nombre	1	2	3	4	5
Rash/ descamación	Rash	Erupción macular o papular o eritema sin asociarse a síntomas	Erupción macular o papular o eritema con prurito u otros asociados a síntomas u otras lesiones que cubren < 50% de área superficial corporal	Eritrodermia generalizada o erupción macular, papular o vesicular, descamación que cubre > 50% de superficie corporal	Dermatitis generalizada, ulcerativa o bullosa	Muerte
Rash: Acné/ acneiforme	Acné	Sin intervención	Intervención indicada	Asocia con dolor, ulceración, descamación	-	Muerte
Rash: Dermatitis asociada con radiación: -quimio radio Radiación	dermatitis	Eritema o descamación seca	Eritema moderado: descamación húmeda, confinada a pliegues de la piel y edema moderado.	Descamación en pliegues y sangrado inducido por trauma menor o abrasión	Necrosis en piel o ulceración de grosor de la dermis, sangrado espontaneo que involucra el sitio.	Muerte



Rash: eritema multiforme (síndrome Steven- Johnson, necrolisis epidérmica toxica)	Eritema multiforme	-	Dermatitis dispersa pero no generalizada	Severa por ejemplo rash generalizado o estomatitis dolorosa, líquidos IV,	Incapacitante para la vida	Muerte
Rash: Mano-pie	Mano-pie	Cambios mínimos en piel (eritema) sin dolor	Cambios piel, edema, dolor, que no interfieren con la función	Dermatitis ulcerativa o cambios en la piel con dolor, interfiere con la función	-	-

CTCAE Panel. Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.0 (CTCAE). US Department Health Hum Serv Natl Inst Health Natl Cancer Inst; 2006

## Manejo de la toxicidad piel

Antes de iniciar el tratamiento con cetuximab la evaluación de la piel debe ser realizada con especial atención en xerosis, dermatitis atópica y acné vulgar severo.

- Uso protectores solares
- Evitar los hábitos/productos que pueden producir piel seca (agua caliente, cosméticos a base de alcohol)
- Hidratar la piel
- Usar cremas libres de alcohol
- Usar aceite o gel lubricante
- Evitar la humedad en los zapatos y evitar irritantes en la piel

Las recomendaciones para tratamiento en base a la escala CTCAE v.4

Grado 1: no está indicado realizar modificaciones en la dosis del tratamiento o interrumpirlo.

Grado 2: no está indicado modificar la dosis o interrupción en el tratamiento, los antibióticos tópicos como gel de clindamicina 1%, eritromicina 3% o metronidazol

0.75% - 1% puede ser utilizado 2 veces al día hasta mejorar a grado 1. El peróxido de benzoilo debe ser evitado. Para lesiones de cuero cabelludo, loción de eritromicina al 2% puede ser aplicada. La terapia sistémica no está indicada. Si hay presencia de pústula administrar tetraciclina semisintética 100 mg/día, doxiciclina 100 mg/día, puede ser utilizado > 4 semanas hasta que el rash este sintomático.

Grado 3: el tratamiento debe ser interrumpido por < 21 días, hasta mejorar a grado 2. Si responde a cetuximab debe continuar terapia con EGFR-i dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>. Si no mejora se debe suspender la terapia. Para una segunda o tercera recurrencia de rash de piel se modifica la dosis, para una cuarta recurrencia debe suspender el tratamiento definitivamente. El tratamiento tópico debe ser utilizado junto con la terapia sistémica con tetraciclina semisintética por > 4 semanas y hasta que el rash sea asintomático y cortico esteroides orales (metilprednisolona 0.4 mg/kg, prednisona 0.5 mg/kg) por 10 días. Para grado 3 altamente sintomáticos el tratamiento debe ser a base de retinoides orales (isotretinoína 0.3-0.5 mg/kg) , corticoesteroides intravenosos (metilprednisolona, dexametasona) antihistamínicos intramusculares o intravenosos (clorfenamina), antibióticos intravenosos (amoxicilina/ácido clavulánico, gentamicina).<sup>(31)</sup>

Grado 4: interrumpir el tratamiento con EGFR-i inmediatamente y definitivamente. Proporcionar tratamiento tópico como indicado para grado 2 y 3, considerar manejo sistémico con retinoides orales (isotretinoína 0.3-0.5 mg/kg) cortico esteroides intravenosos (metilprednisolona, dexametasona) antihistamínicos intravenosos/intramuscular (clorfenamina), antibióticos intravenosos (amoxicilina/ácido clavulánico, gentamicina) e hidratación intravenosa.<sup>(31)</sup>

<b>Manejo de rash en piel grado 3</b>	
Lesiones en piel y síntomas	Erupción con pápulas o pústulas cubren más del 50% de la superficie del cuerpo, síntomas severos que interfieren con la actividad diaria
Dosis de cetuximab y modificaciones	Primer presentación: retrasar la infusión de cetuximab por < 21 días hasta que el

	<p>rash de la piel mejore a menos de grado 2, si este no mejora continuar con dosis de 250 mg/m<sup>2</sup>, si este no mejora suspender la terapia,</p> <p>Segunda presentación: retrasar la infusión de cetuximab &lt; 21 días hasta que el rash de la piel mejore a grado 2, si esta no mejora continuar reduciendo la dosis a 200 mg/m<sup>2</sup>, si este no mejora suspender la terapia.</p> <p>Tercera presentación; retrasar la infusión de cetuximab por menos de 21 días hasta que el rash de la piel mejore a grado 2, si este no mejora continuar reduciendo la dosis a 150 mg/m<sup>2</sup> si este no mejora suspender la terapia.</p>
Tratamiento tópico	<p>Antibióticos: clindamicina gel 1% , eritromicina en gel o crema 3%, metronidazol gel o crema 0.75-1%, 2 veces al día hasta presentar grado 1, lesiones en cuero cabelludo; eritromicina al 2%</p>
Tratamiento sistémico	<p>Antibiótico; minociclina 100 mg una vez al día, doxiciclina 100 mg por 1 vez al día por 4 semanas hasta mejorar el rash, corticoesteroides ; metiprednisolona 0.4 mg/kg por día, prednisona 0.5 mg/kg por día, por 10 días</p>
Terapia sistémica en pacientes altamente sintomáticos	<p>Retinoides: isotretinoína 0.3-0.5 mg/kg por día</p>

	<p>Corticoesteroides, metilprednisolona o dexametasona IV</p> <p>Antihistamínicos: clorfenamina IM /IV</p> <p>Antibióticos: amoxicilina/Acido clavulanico , gentamicina IV, hidratación IV.</p>
--	---

Carmine Pinto et. Al Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. The Oncologist 2011;16:228–238, 41

<b>Manejo específico por grado de toxicidad en piel (radio-dermitis) radioterapia y cetuximab</b>				
Grado	1	2-3	3	4
Radioterapia	Continuar	Continuar	Continuar	Suspender y verificar dosis y distribución correcta
Cetuximab	Continuar	Continuar	Reducir dosis	Suspender
Mantener higiene con jabon suave	Si	Si	Cuidar el area irradiada	Evaluación multidisciplinaria, oncológo, dermatólogo.
Tópicos	Si	Limitados al area no dañada	Limitados al area dañada	
Solución salina normal (hipoclorito sodio 1%-3%)	No	Area de piel con abración	Area de piel con abración	
Vendaje oclusivo para	No	Utilizar solo en casos de exudado, si la piel no esta removida por la radiación		
Hidrocoloides	No	No	Usar para cubrir y proteger la piel descamada si esta ultradelgada , si no es necesario remover antes del tratamiento de radioterapia	
Antibióticos topicos	No deben ser utilizados		Usar solo en área afectada si es posible	
Antibióticos	Si hay presencia de SIRS con sospecha de infección, cuando sea posible, cultivar previo a iniciar terapia sistémica, antibiótico empirico en base a las guías y antibiograma.			

SIRS síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, es definido con 2 o mas de las siguientes variables (fiebre > 38° o < 36°, frecuencia cardiaca mayor a 90 latidos por minuto, frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o nivel de PaCO2 < 32 mmHg, conteo de celulas blancas anormal > 12,000 por ml o < 4000 por ml o > 10% bandas.

Carmine Pinto et. Al Management of SkinToxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. The Oncologist 2011;16:228–238

La toxicidad hematológica asociada a quimioterapia a base de cisplatino en estudios prospectivos reporta que solo el 11.5% presentan neutropenia grado 3 y un 5.7 % grado 4.<sup>(32,33)</sup>

En cuanto a la toxicidad hematológica grado 3, asociada a cetuximab más radioterapia en el estudio de Kao; se observó que el 18% de los pacientes desarrollaron anemia, 18% de estos leucopenia, neutropenia en un 12% y trombocitopenia en un 3%.<sup>(34)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Con base en lo revisado en la literatura se observa que la toxicidad aguda secundaria al manejo con Quimio-radioterapia basado en cisplatino en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado se presenta en un 11% toxicidad hematológica, un 77% mucositis y 27% radio dermatitis. <sup>(35)</sup>

En los pacientes tratados con bio radioterapia se ha observado adecuada tolerancia al tratamiento presentando toxicidad hematológica en un 6%, dermatitis 48%, mucositis 27% <sup>(36)</sup>, por lo que considero importante evaluar la toxicidad aguda dermato-hematológica en nuestra población comparando dos grupos de pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello en subsitios orofaringe, laringe, hipo faringe, laringe, cavidad oral, aquellos tratados con quimio-radioterapia concomitante y los tratados con Bio – radioterapia. Los pacientes fueron atendidos en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM en un periodo de Enero 2015 a Marzo 2017.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Existe mayor Toxicidad aguda (mucositis, radio-dermitis, hematológica, en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (laringe, hipofaringe, orofaringe, cavidad oral) tratados con cetuximab más radioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia más radioterapia en pacientes del Centro Oncologico Estatal ISSEMyM de Enero 2015 a Marzo 2017?



## **HIPOTESIS**

La Toxicidad aguda (mucositis, radio-dermitis, hematológica, en pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (laringe, hipofaringe, orofaringe, cavidad oral) tratados con cetuximab más radioterapia que en los pacientes tratados con quimioterapia más radioterapia en pacientes del Centro Oncologico Estatal ISSEMyM de Enero 2015 a Marzo 2017, será similar a la reportada en la bibliografía consultada.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la tasa de toxicidad aguda Dermato-Hematológica que presentan los pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello (orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral) tratados con quimio- radioterapia vs bio-radioterapia en el Centro Oncológico Estatal ISSEMyM durante el periodo Enero 2015 – Marzo 2017.

## **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

Evaluar la incidencia, grado y manejo de las reacciones cutaneas que se presentan durante el tratamiento con cetuximab más radioterapia y cisplatino más radioterapia.

Evaluar la incidencia, grado y manejo de las reacciones Hematológicas, que se presentan durante el tratamiento con cetuximab más radioterapia y cisplatino más radioterapia

Evaluar la incidencia, grado y manejo de las reacciones en mucosas, que se presentan durante el tratamiento con cetuximab más radioterapia y cisplatino más radioterapia.

## **JUSTIFICACION:**

El tratamiento estándar en pacientes con cáncer de cabeza y cuello (orofaringe, hipofaringe, laringe, cavidad oral) localmente avanzado es a base de quimioterapia con cisplatino y radioterapia concomitante, se ha estudiado el tratamiento con terapia inmunológica a base de cetuximab y radioterapia con adecuada tolerancia y resultados oncológicos favorables, siendo ya indicación clase I para subsitios orofaringe, laringe e hipofaringe, en nuestra institución contamos con ambos tratamientos por lo que el propósito del trabajo es identificar el tratamiento que condicione la menor toxicidad aguda en los pacientes tratados con quimio-radioterapia vs Bio Radioterapia ya que no existe evidencia a nivel nacional referente al comportamiento de nuestra población con estos tratamientos por lo que es importante corroborar los resultados en base a la literatura internacional publicada.

## **MATERIAL Y METODOS**

Expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer epidermoide de cabeza y cuello tratados con cisplatino mas radioterapia y cetuximab mas radioterapia en el Centro Oncologico Estatal ISSEMyM en el periodo de Enero 2015 a Marzo 2017

## **TIPO DE ESTUDIO**

Observacional, Retrospectivo, longitudinal.

## **POBLACION Y MUESTRA**

### **PROCEDIMIENTO:**

- Se solicitó la hoja de registro de expedientes con diagnóstico de cáncer epidermoide cabeza y cuello en el archivo clínico del COE
- Se Identificaron los números de expediente con los criterios de inclusión y sin ningún criterio de exclusión y se seleccionaron los expedientes que llenen tales requisitos recabando la información en la hoja de registro de datos anexada.
- Se diseñó una hoja de recolección de datos en el programa Epi-Info que incluye las variables mencionadas abajo en la sección “Operacionalización de las variables”. Del programa de Epi Info se generó un archivo Excel que será importado desde del paquete estadístico SAS y SPSS en donde se realizaron los procedimientos estadísticos.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

Pacientes con cáncer epidermoide de cabeza y cuello

Mayores de 18 años

Acudan a tratamiento de quimioterapia (cisplatino) concomitante con radioterapia o cetuximab más radioterapia concomitante

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Segundo primario

Recibiera otro tipo de quimioterapia

Otra histología que no sea epidermoide

No acuda a sesiones de radioterapia

No acuda a ciclos de quimioterapia

Tratamiento incompleto

Perdida de seguimiento

## TIPO DE VARIABLES:

### Variable dependiente:

Mucositis, radio dermatitis, toxicidad hematológica

### Variable independiente

Edad, dosis de radioterapia, dosis de cisplatino, dosis de cetuximab,

## OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Medidas
<b>Edad</b>	Años vividos de un ser vivo a la actualidad o muerte	Cuantitativa discreta	Años cumplidos
<b>Dosis de radioterapia</b>	Cantidad de energía de radiación gama prescrita como tratamiento oncológico.	Cualitativa categórica	Mayor 60 Gy
<b>Esquema de quimioterapia utilizado con el esquema de radioterapia</b>	Citotóxico, dosis y densidad utilizada en el brazo de pacientes a quien se agregó radioterapia	Cualitativa categórica	Cisplatino 100 mg x m2 de Superficie corporal en infusión 1 hora IV cada 3 semanas
<b>Esquema de terapia blanco</b>	Cetuximab anticuerpo monoclonal quimérico cuya diana específica es el receptor de factor de crecimiento epidérmico	Cualitativa categórica	1ª dosis 400 mg /m2 Dosis subsecuentes 250 mg /m2 semanal
<b>Toxicidad en mucosa</b>	Mucositis	Cuantitativa	Escala criterios de toxicidad versión CTCAE 4.0

			<p>1: eritema de la mucosa</p> <p>2: ulceración en parche o pseudomembranosa</p> <p>3: úlceras confluentes o sangrado al menor trauma</p> <p>4: tejido necrótico con sangrado espontáneo</p> <p>5: muerte</p>
<b>Toxicidad hematológica</b>	Neutropenia	Cuantitativa	<p>1: neutrófilos 1500</p> <p>2: neutrófilos 1000-1500</p> <p>3: neutrófilos 500-1000</p> <p>4: neutrófilos menor 500</p> <p>5: muerte</p>
<b>Radio dermatitis</b>	Conjunto de lesiones cutáneas que aparecen tras la exposición de la piel a radiaciones ionizantes	Cuantitativa	<p>RTOG</p> <p>1: eritema folicular pálido, depilación, descamación seca, disminución en la sudoración</p> <p>2: eritema brillante, descamación húmeda en placas, edema moderado.</p> <p>3: descamación húmeda confluyente en otras áreas además de pliegues, edema.</p> <p>4. ulceración, Hemorragia, necrosis.</p>

<p><b>Toxicidad dermatológica por cetuximab</b></p>	<p>Presencia de reacciones cutáneas acneiformes</p>	<p>Cuantitativa</p>	<p>1. Erupción maculosa o papulosa o eritema que afecta menos del 10% superficie corporal sin síntomas asociados.</p> <p>2. Erupción maculosa, papulosa o eritema con prurito u otros síntomas asociados que afecta 10-30%</p> <p>3. Papulas o pústulas que afectan más del 30% de la superficie corporal que puede o no ir asociado a síntomas como prurito y asociado a sobreinfección local,</p> <p>4. Dermatitis exfoliativa o ulcerativa: pápulas o pústulas que afectan a cualquier porcentaje de la superficie corporal que puede o no ir asociado a síntomas como prurito y asociado a sobreinfección que ha de ser tratada con antibióticos IV.</p>
---	---	---------------------	--



### **Análisis estadístico**

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, comparativo y analítico, se revisaron 36 expedientes clínicos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado que recibieron radioterapia concomitante con quimioterapia o bio radioterapia atendidas en el Centro Oncológico Estatal, Toluca, Estado de México en el periodo comprendido de Enero 2015 a Marzo 2017. Se establecieron 2 grupos, el primer grupo recibió Bio- Radioterapia y el segundo grupo quimioterapia a base de cisplatino y radioterapia, Para el análisis estadístico se realizó prueba de chi-cuadrada, test exacto de Fisher, test de Kruskal- Wallis y el análisis de sobrevivencia de acuerdo a los grupos de exposición para valorar toxicidad aguda.

### **Consideraciones éticas**

No existe dilema ético pues los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos de manera retrospectiva por lo tanto no se requiere de un consentimiento informado de los pacientes, se guardara confidencialidad los nombres de los pacientes y los identificadores personales como clave ISSEMyM, dirección del hogar o teléfono u otra variable que pudiera identificar a algún paciente en específico de los datos obtenidos de los expedientes.

### **Consideraciones financieras**

No requiere consideraciones financieras este estudio ya que es retrospectivo y los datos fueron tomados de expedientes.

## **Resultados.**

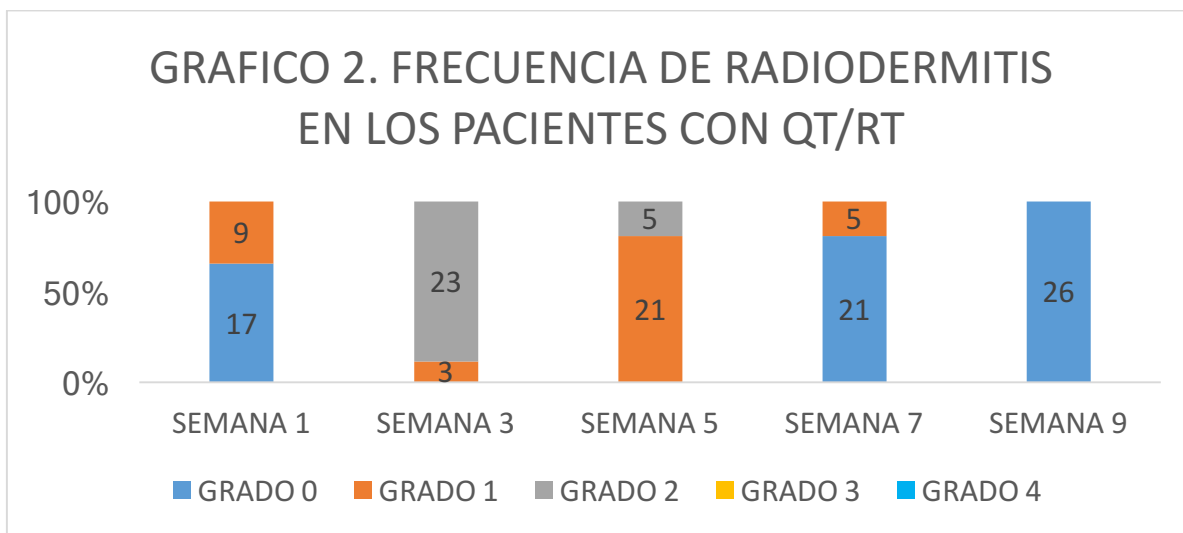
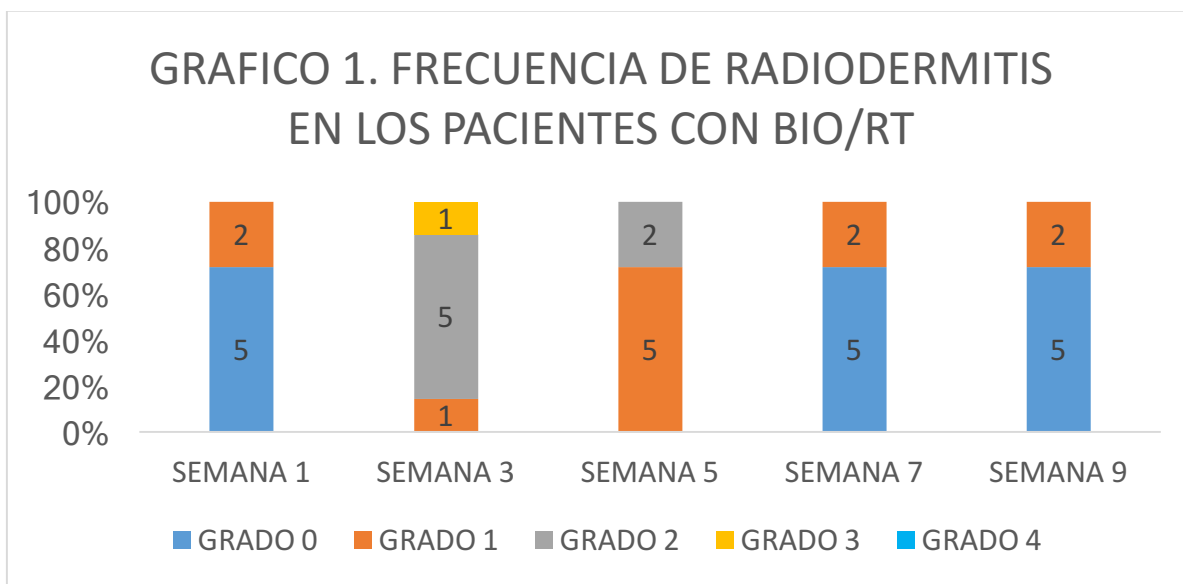
Se revisaron 36 expedientes clínicos físicos y electrónicos (mediante el sistema Medzin) de pacientes con diagnóstico de cáncer epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado de los cuales 33 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión, posteriormente se dividieron en 2 grupos, el primer grupo, conformados por 7 pacientes, recibió Bio Radioterapia y el segundo grupo, quimioterapia a base de cisplatino y radioterapia con 26 pacientes. De los cuales 26 son sexo masculino y 7 sexo femenino, en rango de edad de 18 a 82 años, con una media de 58 años. En cuanto a la localización del cáncer el 71% corresponde a cavidad oral en el grupo de Bio Radioterapia y un 46% en el grupo de quimio radioterapia, hipofaringe un 3% en el grupo de quimio radioterapia, laringe supra glótico en un 28% en el grupo de bio radioterapia y un 19% en el grupo de quimio radioterapia, orofaringe en un 3% en el grupo de quimio radioterapia, un 26% corresponde a otros tipos de cáncer de cáncer de cabeza y cuello solo en el grupo de quimio radioterapia.

Al valorar etapa clínica fue más frecuente etapa clínica IVA con un 42% en el grupo de Bio Radioterapia y un 42% en el grupo de quimio radioterapia, etapa clínica III en un 28% en el grupo de bio radioterapia y un 38% en el grupo de quimio radioterapia, en etapa Clínica IVB un 28% en el grupo de Bio Radioterapia y un 19% en el grupo de Quimio radioterapia.

En cuanto al tratamiento de radioterapia las dosis que recibieron tuvieron como limitante los constrains de los órganos de riesgo, dada la modalidad de tratamiento (3D) que es con la que se cuenta en nuestra unidad, otorgando dosis de 60 – 70 Gy en ambos grupos, la dosis de cetuximab de 200 mg- 680 mg ajustado en base a toxicidad, dosis de cisplatino de 100 mg – 200 mg ajustado en base a toxicidad o dosis semanal o trisemanal.

Se evaluó la toxicidad dermatológica (radio dermatitis) en la semana 1,3,5 y 7 con la escala CTCAE v4.0, radio dermatitis en la semana 1 en el grupo de cetuximab se presentan 5 pacientes (71%) con grado 0 y 2 pacientes (29%) grado I, 17 pacientes

(65%) en el grupo de cisplatino presentan grado 0 y 9 pacientes (35%) grado I, en la semana 3, 1 paciente (14%) del grupo de cetuximab presenta grado I, 5 pacientes (71%) grado 2 y un paciente (14%) grado 3, en el grupo de cisplatino 3 pacientes (12%) presentan grado 1 y 23 pacientes (88%) grado 2, en la semana 5 en el grupo de cetuximab 5 pacientes (71%) presentan grado 1 y 2 pacientes (29%) grado 2, en el grupo de cisplatino 21 pacientes (81%) presentan grado 1 y 5 pacientes (19%) grado 2, en la semana 7, 5 pacientes (71%) del grupo cetuximab presentan grado 0 y 2 pacientes (29%) grado 1, en el grupo de cisplatino 21 pacientes (81%) presentan grado 0 y 5 pacientes (19%) grado 1. (Grafica 1,2)



Al comparar las características demográficas, comorbilidades, localización etapa y tratamiento con radioterapia en ambos grupos (Tabla 1) Se encontró:

En cuanto sexo es más frecuente sin ser estadísticamente significativo, sexo masculino en un 71% en el grupo de bio radioterapia vs 80% en el grupo de quimio-radioterapia,

En cuanto a la edad los pacientes se distribuyeron en 3 grupos:

Menores de 50 años en un 28% en el grupo de Bio Radioterapia vs 15% en el grupo de quimio-radioterapia, en el segundo grupo de 51-70 años 71% grupo Bio Radioterapia vs 50% grupo de quimio radioterapia. En mayores de 70 años 34% en el grupo de quimio radioterapia sin ser esto estadísticamente significativo.

Al comparar el grupo de hipertensión en bio radioterapia 85% de los pacientes no son portadores de esta patología y 92% en el grupo de quimio radioterapia vs un 14% portador de hipertensión en el grupo de bio radioterapia vs 7% en el grupo de quimio radioterapia sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto a diabetes mellitus tipo 2 el 85% de los pacientes no son portadores en el grupo de Bio Radioterapia vs 88% en el grupo de quimio radioterapia, solo el 14% en el grupo de Bio Radioterapia son portadores de diabetes mellitus tipo 2 y un 11% en el grupo de quimio radioterapia, sin ser estadísticamente significativos.

En cuanto a localización de cáncer fue más frecuente cavidad oral en ambos grupos con un 71% en el grupo de bio radioterapia y un 46% en el grupo de quimio radioterapia, en segundo lugar de frecuencia laringe supra glótico con un 28% en el grupo de bio radioterapia y un 19% en el grupo de quimio radioterapia, oro e hipo faringe solo estuvieron presentes en el grupo de quimio radioterapia con un 3.85%, sin ser estadísticamente significativos.

En ambos grupos la etapa clínica más frecuente fue IVA con un 42%, en segundo lugar Etapa Clínica III con un 28% en el grupo de Bio Radioterapia y un 38% en el grupo de quimio radioterapia, en la Etapa Clínica IVB un 28% en el grupo de Bio Radioterapia y un 19% en el grupo de Quimio radioterapia, esto sin ser estadísticamente significativo.

En cuanto a la dosis recibida se agrupo en rango de dosis de 60-66 Gy en el grupo de Bio Radioterapia 28% y 76% en el grupo de quimio radioterapia, en el rango de

dosis de 66.6-70 Gy, fue más frecuente en grupo de Bio Radioterapia con 71% y 23% en el grupo de Quimio radioterapia sin ser estadísticamente significativo.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, COOMORBILIDADES, LOCALIZACION, ETAPA Y DOSIS DE RADIOTERAPIA ENTRE LOS 2 GRUPOS					
VARIABLE	BIO/RT(n=7)	%	QT/RT(N=26)	%	SIGNIFICANCIA
<b>SEXO</b>					
FEMENINO	2	28.57	5	19.23	p= 0.32*
MASCULINO	5	71.43	21	80.77	
<b>EDAD AL DIAGNOSTICO</b>					
< 50	2	28.48	4	15.40	p=0.22*
51-70	5	71.19	13	50.05	
>70	0	0.00	9	34.65	
<b>HAS</b>					
NO	6	85.71	24	92.31	p=0.41*
SI	1	14.29	2	7.69	
<b>DM2</b>					
NO	6	85.71	23	88.46	p= 0.44*
SI	1	14.29	3	11.54	
<b>LOCALIZACION CANCER</b>					
CAVIDAD ORAL	5	71.43	12	46.15	P=0.50*
HIPOFARINGE	0	0.00	1	3.85	
LARINGE SUPRAGLOTICO	2	28.57	5	19.23	
OROFARINGE	0	0.00	1	3.85	
OTRO	0	0.00	7	26.92	
<b>ETAPA CLINICA</b>					
III	2	28.57	10	38.46	p=0.82*
IVA	3	42.86	11	42.31	
IVB	2	28.57	5	19.23	
<b>DOSIS RECIBIDA Gy</b>					
60-66	2	28.58	20	76.90	p=0.05*
66.6-70	5	71.45	6	23.10	
<b>HAS: Hipertensión Arterial Sistémica; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; * : chi cuadrada o prueba de Fisher</b>					

Tabla 2 al comparar la frecuencia de presentación de mucositis y radio dermatitis no se encontró una diferencia estadísticamente significativa

En cuanto a la variable radio dermatitis esta se evaluó semanalmente en la 1er semana se encontró en un 71% que no desarrollaron radio dermatitis los pacientes

con Bio radioterapia y un 65% los pacientes con quimio radioterapia, presentándose en un 29% radio dermatitis grado 1 en el grupo de Bio radioterapia y un 35% en el grupo de Quimio Radioterapia sin ser estadísticamente significativo.

En la semana 3 se identificaron 3 grados de radio dermatitis grado 1 en un 14% en el grupo de Bio Radioterapia y un 12% en el grupo de quimio radioterapia, grado 2 fue la más frecuente en un 71% en el grupo de Bio Radioterapia y un 88% en el grupo de Quimio Radioterapia, grado 3 solo en el grupo de Bio Radioterapia en un 14%, esto sin ser estadísticamente significativo.

En la semana 5 se identificó radio dermatitis grado 1 en el 71% de los pacientes tratados con Bio Radioterapia y un 81% en el grupo de quimio radioterapia, grado 2 en el 29% de los pacientes con Bio radioterapia y un 19% en el grupo de Quimio radioterapia sin ser estadísticamente significativo,

En la semana 7 no se evidencio radio dermatitis en el grupo de Bio radioterapia en un 71% y en un 81% en el grupo de quimio radioterapia, grado 1 en un 29% en el grupo de Bio Radioterapia y un 19% en el grupo de quimio radioterapia sin ser estadísticamente significativo.

TABLA 2. FRECUENCIA DE RADIODERMITIS Y MUCOSITIS EN LOS GRUPOS DE TRATAMIENTO					
VARIABLE	BIO RT (n=7)	%	QT/RT (n=26)	%	SIGNIFICANCIA
<b>radio dermatitis semana 1</b>					
0	5	71.00	17	65.00	<b>p=0.33*</b>
1	2	29.00	9	35.00	
<b>Radio dermatitis semana 3</b>					
1	1	14.50	3	12.00	<b>p=0.38*</b>
2	5	71.00	23	88.00	
3	1	14.50	0	0.00	
<b>Radio dermatitis semana 5</b>					
1	5	71.00	21	81.00	<b>p=0.32*</b>
2	2	29.00	5	19.00	
<b>Radio dermatitis semana 7</b>					
0	5	71.00	21	81.00	<b>p=0.32*</b>
1	2	29.00	5	19.00	
<b>MUCOSITIS</b>					
I	3	42.86	9	34.62	<b>p=0.11*</b>
II	3	42.86	17	65.38	
III	1	14.29	0	0.00	
<b>*con las pruebas de Chi Cuadrada o Prueba exacta de Fisher</b>					

En los 2 tratamientos se encontró una frecuencia similar de mucositis por lo que se comparó el tiempo de presentación con la prueba de Kruskal Wallis, el cual no fue estadísticamente diferente entre los 2 grupos (Bio RT 30 días) y (QT/RT 21.5 días) con una  $p= 0.11$ .



## Discusión

La quimio-radioterapia es el tratamiento estándar en cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado, la mucositis es la toxicidad más común de este tratamiento, condicionando dolor intenso y dificultad para la deglución lo cual lleva frecuentemente a interrumpir el tratamiento o retrasarlo, condicionando efectos adversos en los resultados oncológicos.

La toxicidad aguda evaluada en los pacientes con tratamiento con bio radioterapia a base de cetuximab vs quimioterapia a base de platino concomitante con radioterapia ha sido evaluada con un perfil de toxicidad favorable teniendo un mejor perfil de toxicidad en los pacientes tratados con bio radioterapia considerándose una opción viable para los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello localmente avanzado que no son candidatos a recibir tratamiento con quimioterapia por edad o comorbilidades.<sup>(37)</sup>

En cuanto a la evaluación hematológica en nuestro estudio no se observa toxicidad hematológica grado 3 en ambos grupos, sin embargo en estudios prospectivos se encuentra reportada toxicidad hematológica asociada a quimioterapia a base de cisplatino el 11.5% neutropenia grado 3 y un 5.7 % grado 4.<sup>(37)</sup>

Sin embargo en cuanto a la toxicidad hematológica grado 3, asociada a cetuximab más radioterapia en el estudio de Kao; se observó que el 18% de los pacientes desarrollaron anemia, 18% leucopenia, neutropenia en un 12% y trombocitopenia en un 3%.<sup>(34)</sup>

En el análisis de Magrini estudio fase II que evaluó toxicidad en cuanto cetuximab mas radioterapia vs Cisplatino más radioterapia reportó toxicidad cutánea severa en el grupo de cetuximab, y la toxicidad hematológica Grado 3 más frecuente en el grupo de cisplatino, no hubo diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la mucositis presentándose grado 3 en 59% en grupo de cetuximab y 53% en el grupo de cisplatino.<sup>(38)</sup>

En la evaluación de la mucositis en nuestro estudio no hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la comparación en ambos grupos sin embargo dentro de la literatura en el estudio de Walsh una revisión retrospectiva en

pacientes tratados con cetuximab más radioterapia comparado con pacientes tratados con cisplatino más radioterapia, el grupo de cetuximab presentó mayor mucositis grado 3 comparado con el grupo de cisplatino, siendo estadísticamente significativo.<sup>(39)</sup>

En el estudio de Homma et al, las tasas de mucositis fueron del 39.6% en el grupo de cisplatino.<sup>(40)</sup>

En el estudio de Sakashita evaluó la toxicidad aguda en pacientes con bio radioterapia vs quimio radioterapia encontrando que las toxicidades agudas grado 3, la leucopenia grado 3 es significativamente mayor en el grupo de Bio RT vs Quimio Radioterapia 0% vs 52% estadísticamente significativo, radiodermatitis grado 3 fue mayor en el grupo de Bio radioterapia 43% vs 3% siendo esto estadísticamente significativo, la incidencia de mucositis/estomatitis grado 3 en el grupo de Bio radioterapia fue 64.3% vs el grupo de quimio-radioterapia 41.4% sin diferencia estadísticamente significativa, sin embargo el número de días al inicio de la mucositis grado 3 fue de 38 – 38.5 días del inicio de la radioterapia respectivamente, la mediana de duración de mucositis grado 3 en el grupo de bio radioterapia fue de 21 días la cual fue igual que el grupo de quimio radioterapia.<sup>(41)</sup>

La precisión de los datos debe estudiarse con cautela por la muestra pequeña sin embargo la tendencia es más frecuente la mucositis grado 2 en la semana 2 de la concomitancia con quimioterapia a base de cisplatino vs bio radioterapia, se realizó la prueba estadística no paramétrica de Kruskal Wallis comparado el tiempo del evento (mucositis) en la concomitancia de tratamiento con radioterapia con una  $p=0.11$  no siendo estadísticamente significativo, por lo tanto este reporte es solo un avance preliminar ya que recientemente se autorizó en este hospital el uso de cetuximab en este tipo de pacientes por lo que se realizarán próximos reportes con mayor seguimiento e inclusión de pacientes con cetuximab.

## **Conclusión**

No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la presencia de radio dermatitis y mucositis entre los grupos de tratamiento, difiriendo de lo reportado en la literatura esto probablemente secundario a la muestra pequeña de pacientes no siendo posible concluir al respecto.

Desde el punto de vista clínico cabe relatar que la aparición de mucositis en el grupo de quimio-radioterapia (21.5 días) se presenta más temprana al iniciar la concomitancia que en el grupo de Bio-radioterapia (30 días) considerando esto mejor tolerancia al tratamiento concomitante en grupos seleccionados.

Se sugiere continuar la línea de estudio con una mayor población para buscar la correlación con la literatura.

## Bibliografia

1. Eleni M. Rettig, MD Gypsyamber D'Souza et al. Epidemiology of Head and Neck Cancer, *Sur Oncol Clin N Am* 24 (2015) 379-396.
2. Russi EG, et al. Acute skin toxicity management in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and chemotherapy or EGFR inhibitors: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2015; 96(1):167-82.
3. Wendt TG Grabenbauer GG, Rodel CM, et al, Simultaneous radio chemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer; a randomized multicenter study, *J Clin Oncol* 1998;16:1318-24
4. Bourhis J Lapeyre M Tortochaux J et al Phase III randomized trial of very accelerated radiation therapy compared with conventional radiation therapy in squamous cell head and neck cancer; a GORTEC trial, *J Clin Oncol* 2006; 24:2873-8
5. Driessen, C. M. L., Janssens, G. O., van der Graaf, W. T. A., Takes, R. P., Merks, T. A. W., Melchers, W. J. G., Kaanders, H. A. M. and van Herpen, C. M. L. Toxicity and efficacy of accelerated radiotherapy with concurrent weekly cisplatin for locally advanced head and neck carcinoma. *Head Neck*, 2016; 38: E559–E565,
6. Ye AY, Hay JH, Laskin JJ, et al: Toxicity and outcomes in combined modality treatment of head and neck squamous cell carcinoma: Cisplatin versus cetuximab. *J Cancer Res Ther* 2013; 9:607-612.
7. Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Allen C, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol* 2017; 3:524.
8. Johnson N.W., Amarasinghe H.K. Epidemiology and Aetiology of Head and Neck Cancers. In: Bernier J. (eds) *Head and Neck Cancer*. 2011 Springer, New York, NY

9. Organización Mundial de la Salud Cáncer 2014 (<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/es/>)
10. International Agency For Research on Cancer/World Health Organization GLOBOCAN Project 2012.
11. DGE. SSA, Registro Histopatológico de las Neoplasias en México, 2003.
12. Olshan A: Epidemiology, pathogenesis and prevention of head and neck cancer Springer, 2010 : 65-85.
13. Temam S, Kawaguchi H, El-Naggar Wyss A, Hashibe M, Chuang SC, et al. Cigarette, cigar, and pipe smoking and the risk of head and neck cancers: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Am J Epidemiol* 2013; 178:679.
14. Gillison ML ; prevalence of oral HPV infection in the United States: 2009-2010 *JAMA* 2012 ; 307:369-703
15. Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-Associated Head and Neck Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107:344.
16. Increased epidermal growth factor receptor gene copy numbers associated with poor prognosis in head and neck squamous cell carcinomas. *J Clin Oncol* 2006; 24:4170-6.
17. Rubin Grandis J, Melhem MF, Gooding WE, et al. Levels of TGF- $\alpha$  and EGFR protein in head and neck squamous cell carcinoma and patient survival. *J Natl Cancer Inst* 1998 ;90:824-32.
18. V. Gregoire, et al EHNS-ESMO-ESTRO Clinical practice Guidelines diagnosis, treatment and follow up Squamous cell carcinoma of the head and neck cancer *Annals of Oncology*, Volume 21, Issue suppl\_5, 1 May 2010: Pages v184–v186,
19. Garden AS, Asper JA, Morrison WH, et al: Is concurrent chemo radiation the treatment of choice for all patients with stage III or IV head and neck carcinoma? *Cancer* 2004: 100:1171-1178.
20. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a

- phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21-28.
21. Bentzen SM, Trotti A; Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials, *J Clin Oncol* 2007; 25:4096-103.
  22. Vissink A, Jansma J, Spijkervet FK, et al: Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:199-212
  23. Bensadoun RN, Magne Nicolas, Pierre Chemotherapy- and radiotherapy – induced mucositis in head and neck cancer patients: new trends in pathophysiology, prevention and treatment, Springer, 2001: 258:481-487
  24. Dodd MJ, Larson PJ, Dibble SL, Miaskowski C, Greenspan, Randomized clinical trial of chlorhexidine versus placebo for prevention of oral mucositis in patients receiving chemotherapy. *Oncol Nurs Forum* 1996; 23:921-927.
  25. Meredith R Salter M, Kim, R Spencer, S. Weppelman B, Rodu B, Smith J, Lee J, Sucralfate for radiation mucositis; results of a double-blind randomized trial. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1997; 13:275-279.
  26. Agero AL, Dusza SW, Andrade CB et al. Dermatologic side effects associated with the epidermal growth factor receptor inhibitor. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:657–670.
  27. Segaert S, Van Cutsem E. Clinical Signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. *Ann Oncol* 2005;16:1425–1433.
  28. Carmine Pinto et. Al Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. *The Oncologist* 2011;16:228–238
  29. Lacouture ME, Maitland ML, Segaert S, Setser A, Baran R, Fox LP, et al: A proposed AGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. *Support Care Cancer* 2010;18:509-522
  30. Fox LP. Nail toxicity associated with epidermal growth factor receptor inhibitor therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56:460–465

31. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC) v. 4. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, May 28, 2009.  
[http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010\\_06\\_14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010_06_14_QuickReference_5x7.pdf)
32. Bensadoun RJ, Etienne et. Al. Concomitant B.I.D. radiotherapy and chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil in unresectable squamous-cell carcinoma of the pharynx: clinical and pharmacological data of a French multicenter phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:237–245
33. Tsan DL et al. The comparison between weekly and threeweekly Cisplatin delivered concurrently with radiotherapy for patients with postoperative high-risk squamous cell carcinoma of the oral cavity. *Radiat Oncol*, 2012; 7:215
34. Kao J, Genden EM, Gupta V, et al. Phase 2 trial of concurrent 5-fluorouracil, hydroxyurea, cetuximab, and hyperfractionated intensity modulated radiation therapy for locally advanced head and neck cancer. *Cancer*. 2011;117(2):318–326.
35. Bentzen SM, Trotti A; Evaluation of early and late toxicities in chemoradiation trials, *J Clin Oncol* 2007; 25:4096-103.
36. Argiris A, Heron DE, Smith rp, Kim S, Gibson MK, et. Al: Induction Docetaxel, cisplatin, and cetuximab followed by concurrent radiotherapy, cisplatin, and cetuximab and maintenance cetuximab in patients with locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2010;28;5294-5300.
37. Ang KK Zhang Q Rosenthal di Nguyen Tan PF Sherman EJ Randomized phase III trial of concurrent accelerated radiation plus cisplatin with or without cetuximab for stage III to IV head and neck carcinoma: RTOG 0522. *J Clin Oncol* 2014 Sep 20;32(27):2940-50
38. Magrini et al. Cetuximab and Radiotherapy versus Cisplatin and Radiotherapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer; A randomized Phase II Trial, *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 5 (February 2016) :427-435

39. Walsh L, Gillham C, Dunne M, et al. Toxicity of cetuximab versus cisplatin concurrent with radiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell cancer (LAHNSCC). *Radiother Oncol*. 2011;98(1): 38–41
40. Homma A et al Concomitant weekly Cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2011; 41(8):980–986
41. Sakashita Tomohiro, Homma Akihiro, Hatakeyama Hiromitsu, Furusawa Jun. Comparison of acute toxicities associated with cetuximab-based bioradiotherapy and platinum-based chemoradiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: A single – institution retrospective study in Japon *Acta Oto-Laryngologica* 2015; 135:853-858