

Carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado en pacientes ancianos no aptos para Quimioterapia/Radioterapia, en INOR

Advanced-stage Head-and-neck Carcinoma in Elderly Patients Not Eligible for Chemotherapy/Radiotherapy at the National Institute of Oncology and Radiobiology

Lázara Yaniet Martínez Espinosa^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-2837-4149>

Daniel Ricardo Martínez Avila¹ <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

Víctor Manuel Medina Torres¹ <http://orcid.org/0000-0003-0044-0615>

Braulio Francisco Mestre Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-6218-3653>

Johannes René Mestre Cabello¹ <https://orcid.org/0000-0003-1462-2807>

Carlos Frómata Neira¹ <https://orcid.org/0000-0001-6080-2767>

Edelberto Gámez Pérez¹ <http://orcid.org/0000-0002-2831-3215>

Mónica Lisandra Carbajal Aballe¹ <https://orcid.org/0000-0002-1453-0526>

Ramón Roperó Toirac¹ <http://orcid.org/0000-0001-9613-983>

Ivonne Chong Rivas¹ <https://orcid.org/0000-0001-6377-0166>

Nélido Enrique González Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0002-9466-7601>

¹Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

*Autora para la correspondencia: yani@inor.sld.cu

RESUMEN

Introducción: No existe una definición universal de paciente anciano, por lo que muchos términos son usados. Ellos, tienen un incremento del riesgo relacionado con las toxicidades asociado a los tratamientos oncoespecíficos.

Objetivo: Caracterizar a pacientes ancianos con diagnóstico de carcinoma escamoso del área de cabeza y cuello, no aptos para recibir la combinación de quimioterapia/radioterapia tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en el período comprendido entre los años 2016 y 2018.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo. La muestra de trabajo estuvo constituida por 26 pacientes. Se revisaron las historias clínicas para analizar un grupo de variables.

Resultados: La media de edad fue de 73,5 años, el 42,3 % fumaban e ingerían bebidas alcohólicas con frecuencia. Predominaron los pacientes delgados (46,2 %) y la etapa clínica al diagnóstico más frecuente fue la III con el 42,3 %. La respuesta completa se registró en el 57,7 %, con una supervivencia global a los 6, 12 y 24 meses del 96 %, 85 % y del 68 % respectivamente. La media de la supervivencia fue de 33,5 meses con intervalo de confianza del 95 % (26,9-40,2). Los pacientes en etapa III aún no alcanzan la media al publicar este estudio.

Conclusiones: La combinación de radioterapia y el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab es segura en este grupo de pacientes y se obtienen resultados comparables con otras estrategias terapéuticas.

Palabras claves: tumores de cabeza y cuello; ancianos; nimotuzumab.

ABSTRACT

Introduction: There is no universal definition of *elderly patient*, a reason why many terms are used. This population is defined to present elevated risk associated to toxicities for oncospecific treatments.

Objective: To characterize elderly patients with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck area and not eligible to receive the chemotherapy/radiotherapy combination, under treatment at the National Institute of Oncology and Radiobiology, in the period between 2016 and 2018.

Methods: A descriptive and retrospective study was carried out. The working sample consisted of 26 patients. Medical records were reviewed to analyze a group of variables.

Results: The mean age was 73.5 years. 42.3% smoked and drank alcoholic beverages frequently. Thin patients predominated (46.2%), while the clinical stage at the most frequent diagnosis was III, accounting for 42.3%. Complete response was registered in 57.7%, with an overall survival at 6, 12 and 24 months, accounting for 96%, 85%, and 68%, respectively. The average survival was 33.5 months, with a 95% confidence interval (26.9-40.2). The patients in stage III have not yet reached the mean when this study is published.

Conclusions: The combination of radiotherapy and the monoclonal antibody nimotuzumab is safe for this group of patients. The results obtained are comparable with other therapeutic strategies.

Keywords: head-and-neck tumor; elderly patients; nimotuzumab.

Recibido: 31/01/20

Aceptado: 13/02/20

Introducción

No existe una definición universal de paciente anciano, por lo que muchos términos son usados entre los que se encuentran adultos mayores, pacientes en edad geriátrica o pacientes con una edad avanzada. La Organización Europea de Investigación y Tratamiento del cáncer (EORTC según siglas en inglés) toma el límite de 70 años para definir este grupo de pacientes, mientras Porceddu y la Agencia de Medicina Europea define este grupo como los pacientes igual o mayores de 65 años.^(1,2)

Los pacientes con cáncer en el área de cabeza y cuello a menudo, sufren de múltiples comorbilidades y tiene un alto riesgo de complicaciones por la malnutrición relacionada con la enfermedad, sumado al riesgo adicional que implica el consumo de alcohol y la adicción de fumar.⁽¹⁾ Los ancianos tienen además, incrementado el riesgo de toxicidades asociadas al tratamiento debido a alteraciones de la farmacocinética y de la farmacodinamia resultante de los cambios fisiológicos relacionado con la edad.⁽³⁾

Aunque la mayor incidencia de este cáncer se registra entre la 5ta y 6ta década de la vida, aproximadamente el 25-60 % de estos pacientes, son mayores de 70 años, lo cual constituye un problema de salud dado el aumento en la esperanza de vida en los países desarrollados. En los Estados Unidos en el 2014 la incidencia fue 11 veces más alta, en la población mayor de 65 años que en la población menor de esta edad, diagnosticándose ese año 42 400 nuevos casos de cáncer de cavidad oral y de laringe, de los cuales cerca del 50 % correspondió a la población envejecida.⁽⁴⁾

Hay evidencia que estos pacientes pudieran recibir tratamientos menos agresivos y sub óptimos cuando se compara con pacientes jóvenes con el mismo estadio de la enfermedad,⁽⁵⁾ pero no está claro si ellos, pudieran beneficiarse de terapias más agresivas. Un metanálisis

que evalúa el impacto de la adición de quimioterapia a la radioterapia o el empleo de regímenes fraccionados, no muestra ventajas para los pacientes mayores de 70 años.^(6,7) Otra serie retrospectiva sugiere que con una adecuada selección, estos pacientes pudieran alcanzar similares resultados a los pacientes jóvenes, aunque con una alta carga de toxicidades. Acorde a un análisis que reunió 93 estudios sólo el 5 % de los pacientes ancianos fueron incluidos en ensayos clínicos prospectivos.⁽⁷⁾

Pignon y otros⁽⁶⁾ encontraron que el beneficio de la adición de quimioterapia a la radioterapia disminuyó con el incremento de la edad ($p= 0,003$), el beneficio absoluto fue de 9,8 % a los 5 años para los pacientes menores de 50 años, de 7,8 % para los pacientes entre 51- 60 años, de un 3 % para las edades comprendidas entre 61-70 años y de sólo -0,77

$\pm 3,9$ de desviación estándar para los pacientes \geq de 71 años pero es importante destacar que sólo el 7,5 % del total de pacientes analizados en este meta análisis eran ancianos. Un análisis secundario de tres ensayos del grupo oncológico de terapia radiante (RTOG por sus siglas en inglés) en donde se adicionó cisplatino a la radioterapia, evidenció que esta combinación incrementó el riesgo de toxicidad renal y medular en los pacientes ancianos, con peor supervivencia debido a un gran número de muerte por causas no oncológicas.⁽⁸⁾ Los regímenes de desescalado de dosis pueden ser especialmente importantes, para reducir la morbilidad en los pacientes que son más propensos a eventos adversos relacionados con los tratamientos. *Bonner* y otros⁽⁹⁾ reportaron que la combinación del Cetuximab a la radioterapia mejoraba la supervivencia en etapas avanzadas, pues el carcinoma epidermoide tiene una alta expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico, (EGFR por sus siglas en inglés) de aproximadamente el 90 %, lo cual se ha correlacionado con peor supervivencia global (SG), pero en el análisis realizado los pacientes mayores de 65 años no se beneficiaron de esta combinación. El estudio retrospectivo publicado por *Zumsteg*⁽¹⁰⁾ en pacientes mayores de 70 años con carcinoma de orofaringe la supervivencia fue más baja en quienes recibieron la concurrencia con Cetuximab, que en el grupo que recibió cisplatino. Otro estudio retrospectivo de pacientes mayores de 70 años se toleró bien este régimen de tratamiento con similar toxicidad y eficacia que la publicada en los pacientes jóvenes.⁽¹¹⁾

Desde 1998 el Nimotuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra (Por sus siglas en inglés EGFR) ha demostrado eficacia en varios tumores epiteliales. En Cuba, ha sido aprobado para el uso en neoplasias de cabeza y cuello en combinación con la quimioradioterapia o radioterapia sola. En un ensayo fase II⁽¹²⁾ no aleatorizado se describió su tolerabilidad (no reacciones adversas) y un aumento de la supervivencia con el incremento

de la dosis, subsecuentemente se realizó un ensayo⁽¹³⁾ aleatorizado controlado que agrupó 106 pacientes en escenario locorregional avanzado. El régimen Nimotuzumab/Radioterapia mostró una alta tasa de respuesta y sin incremento de la toxicidad asociada a la radioterapia, los pacientes que expresaron alto niveles del EGFR tuvieron una mejor supervivencia que el grupo placebo con resultados estadísticamente significativos. No existe evidencia de algún estudio que evalúe la efectividad de la combinación Nimotuzumab/Radioterapia en pacientes ancianos - frágiles en estadio avanzado por lo que se decidió como objetivo caracterizar a pacientes ancianos con diagnóstico de carcinoma escamoso del área de cabeza y cuello en aquellos no aptos para recibir la combinación de quimioterapia/radioterapia tratados en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR), en el período comprendido entre los años 2016 y 2018.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo en el INOR. Se tomó como muestra 26 pacientes inscritos en este centro, desde enero 2016 hasta diciembre de 2018 con diagnóstico histológico de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello de cualquier localización excepto, los carcinomas de nasofaringe, senos sinusoidales y metástasis a ganglios linfáticos, sin primario conocido; mayores de 65 años, considerados no aptos para tratamiento quirúrgico por estado general no adecuado o irresecabilidad de la lesión, o no aptos para tratamiento combinado con radiaciones y sales de platino.

Los criterios a tener en cuenta fueron:

- Comorbilidades (insuficiencia renal con filtrado glomerular menor de 15 ml/min, infarto del miocardio de menos de 3 meses, insuficiencia cardiaca, polineuropatía.
- Estado general según la Escala del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG por sus siglas en ingles) de 2 o 3 puntos
- Índice de masa corporal (menor de 18.5 puntos)
- No apoyo familiar
- Pérdida de la audición

La dosis total de radioterapia estuvo comprendida entre 60-70 Gy, el Nimotuzumab se administró a la dosis de 200mg en 250 ml de cloro sodio en 30 minutos de forma semanal aunque el paciente estuviese suspendido de las radiaciones.

Las toxicidades agudas por el tratamiento fueron evaluadas empleando la escala (CTCAE versión 4.0).

El seguimiento de los pacientes se realizó cada 10 dosis de radioterapia y la evaluación final fue realizada mediante examen físico al mes de finalizado el tratamiento radiante y mediante imágenes (tomografía contrastada) entre la semana 8-12 de finalizado el mismo. El seguimiento se realizó cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses en el 2 año y posterior 1 vez al año.

El método estadístico empleado fue el de Kaplan-Meier para el cálculo de la SG. El test de log-rank se utilizó para comparar la supervivencia entre las distintas etapas en que se diagnosticaron a los pacientes, el valor de la $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo, se empleó el paquete estadístico SSP versión 20.0

Resultados

Un total de 26 pacientes fueron tratados en el INOR, con la combinación de radioterapia asociado al anticuerpo monoclonal Nimotuzumab en etapa avanzada de carcinoma epidermoide en la localización de cabeza y cuello en pacientes ancianos no aptos para el tratamiento con sales de platino.

La media de edad fue de 73,5 años (65–89), predominó el sexo masculino 22 pacientes (84,6 %) para una relación hombre/mujer 5:1. El color de piel blanco fue el más frecuente 21 casos (80,8 %), solo 7 pacientes (26,9 %) no presentaron comorbilidades, el 42,3 % fumaba e ingería bebidas alcohólicas. Sólo un tercio de los pacientes se encontró en el rango de normopeso, mientras que el 69,3 % estaban entre delgado y desnutrido. El 53,8 % presentó un estado general según escala ECOG de 1 punto, seguido por el 42,3 % con ECOG en 2 puntos. En cuanto a la localización anatómica la orofaringe y la cavidad oral registraron el mayor por ciento de pacientes con el 34,6 % cada una. La etapa III fue la más frecuente con el 42,3 %, seguida de la etapa IVA (38,5 %). El 38,5 % de los casos recibió 7 ciclos de Nimotuzumab y el 30,7 % registró toxicidad al mismo clasificado como grado I (escalofríos y/o rash maculo - papilar) según la CTCAE, no se registró interrupción de la administración del anticuerpo monoclonal, todos los pacientes concluyeron el tratamiento radiante. La respuesta completa se alcanzó en 15 pacientes para el 57,7 % (Tabla).

Tabla - Características clínicas generales de los pacientes

Característica	N (%)
<i>Sexo</i>	
Masculino	22 (84,6)
Femenino	4 (15,4)
<i>Color de la piel</i>	
Blanca	21 (80,8)
Negra	5 (19,2)
<i>Hábitos tóxicos</i>	
Tabaquismo	10 (38,5)
Alcoholismo	3 (11,5)
Ambos	11 (42,3)
Ninguno	2 (7,7)
<i>Valoración nutricional</i>	
Delgado	12 (46,2)
Desnutrido	6 (23,1)
Normopeso	8 (30,8)
<i>Estado General</i>	
0	1 (3,8)
1	14 (53,8)
2	11 (42,3)
<i>Localización anatómica</i>	
Laringe	7 (26,9)
Cavidad oral	10 (38,5)
Orofaringe	9 (34,6)
<i>Etapa clínica</i>	
III	11 (42,3)
IVA	10 (38,5)
IVB	5 (19,2)
<i>Número de ciclos de Nimotuzumab</i>	
1-6	12 (46,2)
7	10 (38,5)
> 7	4 (15,4)
<i>Evaluación de la respuesta</i>	
Respuesta completa	15 (57,7)
Respuesta parcial	10 (38,5)
Enfermedad estable	1 (3,8)

La supervivencia global a los 6, 12 y 24 meses fue de 96 %, 85 % y del 68 % respectivamente. La media fue de 33,5 meses con intervalo de confianza del 95 % (26,940,22) (Fig. 1).

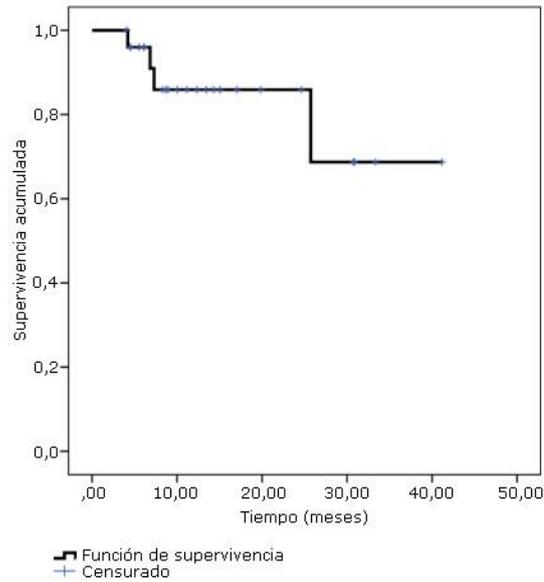


Fig. 1- Supervivencia global de pacientes ancianos tratados con Nimotuzumab/radioterapia por tumores de cabeza y cuello.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el estado general 1 o 2 de los pacientes con relación a la SG la mediana, para ambos grupos fue de 11,9 meses con 95 % de intervalo de confianza 6,34-17,52 y una $p = 0,143$ (Fig. 2).

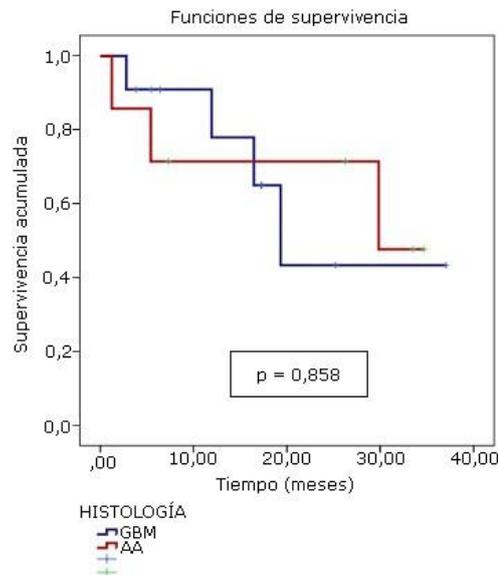


Fig. 2- Supervivencia global según estado general por escala ECOG.

Los pacientes en etapa III aún no ha alcanzado la media al publicar este estudio mientras que los pacientes etapa IVA y IVB alcanzaron una media de 25,7 meses y 7,3 meses respectivamente con una tendencia a ser significativa cuando se compara la etapa III con la etapa IVB (Fig. 3).

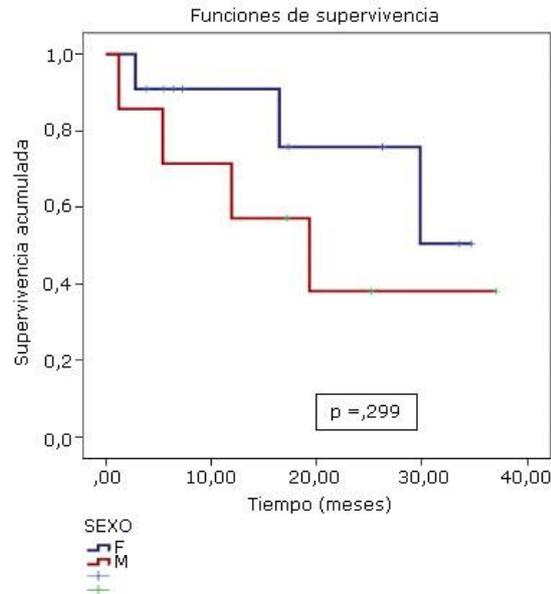


Fig. 3- Supervivencia global según etapa clínica.

Discusión

El estadio avanzado en cabeza y cuello requiere un tratamiento combinado donde la concurrencia con quimio/radioterapia constituye uno de las modalidades de tratamiento estándar, obteniéndose resultados equivalentes a la cirugía y radioterapia adyuvante asociada o no a quimioterapia según factores de alto riesgo para la recaída. La edad aunque induce cambios en los distintos sistemas de órganos que puede afectar la reserva funcional, con interrupción del tratamiento que puede comprometer el resultado final y la pérdida de la calidad de vida, no debe ser el único criterio para determinar la intensidad del tratamiento. El estado general y las comorbilidades juegan un importante papel en este tipo de paciente a los cuales es necesario aplicar la evaluación geriátrica.

La media de edad y la relación hombre/mujer coincide con las características de los pacientes de otras series,^(2,3,14,15) las comorbilidades (Hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras) están presentes en este grupo poblacional, se plantea que el 90 % de los ancianos presenta una enfermedad y entre el 30 -

40 % se consideran severas, lo cual hace difícil no presentar toxicidades a los tratamientos con medicamentos citostáticos y entre un 30 - 50 % tiene riesgo de malnutrición o son, francamente desnutridos por lo que este estudio no entra en contradicción con lo descrito en la literatura. La cavidad oral y la orofaringe son los sitios más frecuentes afectados, agrupándose a más del 70 % de los pacientes en diferentes ensayos clínicos.⁽¹⁷⁾ *Srinivasalu*⁽¹³⁾ reportara que la pérdida de peso mayor de 3 kilos durante el tratamiento incrementó el riesgo de muerte de forma estadísticamente significativa y en el estudio no existió diferencias en relación con el índice de masa corporal y la SG. Muchos pacientes experimentan mucositis grado III o IV (según CTCAE) que les obliga a realizar cambios en sus hábitos alimenticios y a diferencias de otros estudios^(10,11,13) los pacientes analizados en esta serie no presentaron toxicidades grado III o IV como se reporta en los que utilizan quimioterapia (sales de platino) que les obliga a discontinuar el tratamiento quimioterapéutico en un 39 %.⁽¹⁶⁾

La supervivencia alcanzada en la serie es superior a la mostrada por *Hosokawa*⁽¹⁸⁾ en su estudio de 78 casos de pacientes mayores de 60 años a los que solamente se trató con mejores cuidados de soporte, la SG los 24 meses fue de 40 % para los que se encontraban en el rango de edad de 60-69 años y de 18 % para los pacientes con 80 y más años. En un estudio fase II/III realizado en Cuba, para pacientes en estadios avanzados no candidatos para el tratamiento con sales de platino más radioterapia se comparó el grupo que recibió radiaciones/ Nimotuzumab vs Radioterapia / placebo, la media de edad fue de 59,48 años. La combinación con el anticuerpo monoclonal alcanzó el 59,5 % respuesta completa por solo el 34,2 % $p = 0,028$ para el grupo del placebo.⁽¹²⁾ Estos resultados fueron similares a los obtenidos en la serie a pesar de que nuestros pacientes eran no aptos para quimioterapia y ancianos lo que demuestra que el Nimotuzumab es efectivo también este tipo de población. El único estudio que compara un anticuerpo monoclonal con radiaciones fue realizado por *Bonner*⁽⁹⁾ a 424 pacientes con un mediana de seguimiento de 54 meses, obteniéndose una mediana de SG de 49 meses entre los pacientes tratados con la combinación Cetuximab/RTP vs 29,3 meses para el grupo que utilizó RTP como único tratamiento, resultado superior a los obtenidos en la serie pero los pacientes incluidos en este ensayo fueron menores de 60 años y sin el criterio de fragilidad de los pacientes de esta investigación. En otro estudio que evaluó la eficacia clínica del Cetuximab en la práctica diaria, se incluyeron 20 pacientes con una mediana de edad de 61 años, se obtuvo una respuesta completa en el 45 % de los pacientes y después de 33 meses de seguimiento la mediana de supervivencia fue de 14

meses, siendo los resultados del presente estudio superiores a pesar que nuestro grupo de pacientes fueron todos mayores de 70 años.⁽¹⁹⁾ En comparación con el Cetuximab, el Nimotuzumab no produce hipo magnesemia, ni severa toxicidad en la piel,⁽²⁰⁾ la ausencia de eventos adversos serios ha permitido la no interrupción de la radioterapia de los pacientes tratados en el INOR. La supervivencia global alcanzada en los pacientes que reciben tratamiento con cisplatino asociada a la radioterapia es superior a la supervivencia alcanzada con Nimotuzumab/RTP, en un ensayo fase III donde se comparó cisplatino a altas dosis vs cisplatino semanal se incluyeron 43 pacientes mayores de 70 años, los que tuvieron una mediana de supervivencia global de 42,1 meses vs 58,3 meses. No existe diferencias estadísticamente significativa entre estos dos esquemas de tratamiento con tasa de respuesta completa de 56,7 % y de 35,9 % de respuesta parcial, las cuales fueron superior a la lograda en este estudio, pero con altas tasas de ingresos hospitalarios e interrupción del tratamiento por toxicidad al tratamiento, más del 70 % de los pacientes presentaron eventos adversos grado 3 y fundamentalmente en los ancianos.⁽²¹⁾ El régimen de tratamiento estándar cisplatino a altas dosis/RTP produce altas tasas de respuesta 90,7 % pero el 84,6 % de los pacientes presenta eventos adversos serios grado 3 o 4 y el 31,1 % requirió hospitalización además, se registró 5 muertes por neumonía por aspiración,⁽²²⁾ en esta serie no se presentaron reacciones adversas serias, hospitalización, ni ocurrencia de fallecimiento de pacientes durante el tratamiento.

Grüny y otros⁽¹⁷⁾ encontraron en su serie de 135 pacientes en el análisis multivariable que un mal estado general según la escala ECOG (2-3 vs 0-1) fue asociado a pobre SG ($p= 0,005$), en estudio⁽¹⁴⁾ que incluyó 57 pacientes mayores de 70 años el ECOG (1 vs 2) ($p = 0,031$) fue uno de los factores que predijo la supervivencia libre de enfermedad. En este estudio no se encontró diferencia entre el estado general según el ECOG, cual puede deberse al número pequeño casos y a la poca toxicidad que exhibieron con el empleo del Nimotuzumab además, de la no interrupción del tratamiento radiante en esta serie. Las principales limitaciones del presente estudio es que se trata de un estudio retrospectivo con una pequeña muestra.

Los pacientes mayores de 65 años deben ser evaluados según su edad biológica y no cronológica para decidir el tratamiento oncoespecífico. La combinación de radioterapia y el anticuerpo monoclonal Nimotuzumab es segura en este grupo de pacientes y se obtienen resultados comparables con otras estrategias terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Porceddu SV, Haddad RI. Management of elderly patients with locoregionally confined head and neck cancer. *Lancet Oncol* May. 2017;18(5):e274–83.
2. Iqbal MS, Dua D, Kelly C, Bossi P. Managing older patients with head and neck cancer: The non-surgical curative approach. *Journal of Geriatric Oncology* 9; 2018. p. 411–7.
3. Sarris EG, Harrington KJ, Saif MW, Syrigos KN. Multimodal treatment strategies for elderly patients with head and neck cancer. *Cancer Treat Rev* Apr. 2014;40(3):465–75.
4. US Census Bureau. Table 2. Projections of the population by selected age groups and sex for the United States: 2015 to 2060 (NP2012-T2). 2012 [acceso 23/11/2016]. Disponible en: <https://www.census.gov/population/projections/files/summary/NP2012-T2.xls>
5. Juarez JE, Choi J, St John M, Abemayor E, TenNapel M, Chen AM, *et al.* Patterns of care for elderly patients with locally advanced head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Jul 15 2017;98(4):767–74.
6. Pignon JP, le Maitre A, Maillard E, Bourhis J. MACH-NC Collaborative Group. Metaanalysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol*. Jul 2009;92(1):4–14.
7. Lacas B, Bourhis J, Overgaard J, Zhang Q, Gregoire V, Nankivell M, *et al.* Role of radiotherapy fractionation in head and neck cancers (MARCH): an updated meta-analysis. *Lancet Oncol*. Sep 2017;18(9):1221–37.
8. Kish JA, Zhang O, Langer C J, Nguyen-Tan F, Rosenthal DI, Weber RS, *et al.* The effect of age on outcome in prospective, phase III NRG Oncology/ RTOG trials of radiotherapy (XRT) +/- chemotherapy in locally advanced (LA) head and neck cancer (HNC). *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl 6003).
9. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, Jones CU, Sur RK, *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*. Jan 2010;11(1):21–8.
10. Zumsteg ZS, Lok BH, Ho AS, Drill E, Zhang Z, Riaz N, *et al.* The toxicity and efficacy of concomitant chemoradiotherapy in patients aged 70 years and older with

oropharyngeal carcinoma in the intensity-modulated radiotherapy era. *Cancer*. 2017;123(8):1345–53.

11. Boudabous H, Belhabib G, Chouchene N, Boussen H. Cetuximab plus radiotherapy in elderly patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of head and neck region. *J Geriatr Oncol*. 2013 [acceso 23/12/2019];4(1). Disponible en: [https://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068\(13\)00146-X/fulltext](https://www.geriatriconcology.net/article/S1879-4068(13)00146-X/fulltext)

12. Crombet T, Osorio M, Cruz T, Roca C, del Castillo R, Mon R, *et al*. Use of the humanized anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody h-R3 in combination with radiotherapy in the treatment of locally advanced head and neck cancer patients. *J Clin Oncol*. 2004;22:1646-54.

13. Rodríguez MO, Rivero TC, del Castillo BR, Muchuli CR, Bilbao MA, Vinageras EN, *et al*. Nimotuzumab plus radioterapia for unresectable squamous –cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Biol Ther*. 2010;9(5):343-9.

14. Srinivasalu V, Narayana S, Balasubramanian D, Kumar N, Philip A, Susan A, *et al*. Concurrent chemotherapy for head and neck cancer in older patient: Outcomes and their determinants. *Indian Journal of Cancer*. 2019 [acceso 23/12/2019];56(3). Disponible en: <https://www.semanticscholar.org/paper/Concurrent-chemoradiotherapy-for-head-andneck-in-Srinivasalu-Subramaniam/6749f35557318b2f92184073a582621ce62ed3ca>

15. Kataria T, Gupta D, Bisht S, Goyal S , Basu T, Srivastava A, *et al*. Chemoradiation in elderly patients with head and neck cancer:a single institution experience. *American Journal of Otolaryngology head and neck Medicine and Surgery*. 2015;36:117-121.

16. Extermann M. Cancer in the elderly: Moving the needle toward evidence –based personalized oncology. *International Journal of Radiation Oncology*. 2017 [acceso 23/12/2019];98(4). Disponible en: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(16\)33427-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(16)33427-7/fulltext)

17. von der Grün JM, Martin D, Stöver T, Ghanaati S, Rödel C, Balermphas P, *et al*. Chemoradiotherapy as Definitive Treatment for Elderly Patients with Head and Neck Cancer *BioMed Research International*. 2018;3508795:9.

18. Hosokawa S, Takahashi G, Okamura J, Imai A, Mochizuki D, Ishikawa R, *et al*. Management of elderly with head and neck carcinoma: analysis of outcomes for radical versus palliative treatment. *International Journal of Clinical Oncology*. 2019 [acceso 23/12/2019]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-019-01531-w>

19. Dequanter D, Shahla Paulus P, Lothaire P. Cetuximab in the treatment of head and neck cancer: preliminary results outside clinical trials. *Cancer Management and Research*. 2010;2:165-168.
20. Ramakrishnan MS, Eswaraiah A, Crombet T, Piedra P, Saurez G, Iyer H, *et al.* Nimotuzumab, a promising therapeutic monoclonal for treatment of tumor of epithelial origin. *mAbs*. 2009;1(1):41-8.
21. Lee SY, Choi YC, Song I, Park SG, Keam B, Yang YJ, *et al.* Comparison of standard dose 3-weekly cisplatin and low-dose weekly cisplatin for concurrent chemoradiation of patients with locally advanced head and neck squamous cell cancer. *Medicine*. 2018;97:21(e10778).
22. Noronha V, Joshi A, Patil V, Agarwal J, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, *et al.* Once-a-Week Versus Once-Every-3-Weeks Cisplatin Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer: A Phase III Randomized Non inferiority Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2018 [acceso 23/12/2019];36(11). Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2017.74.9457>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Lázara Yaniet Martínez Espinosa: Idea original, recolección de datos, análisis estadístico, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Daniel Ricardo Martínez Ávila: Recolección de datos, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Víctor Manuel Medina Pérez: Recolección de datos, interpretación de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Braulio Francisco Mestre Fernández: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Johannes René Mestre Cabello: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Carlos Frómeta Neira: Recolección de datos, preparación y aprobación del artículo final.

Edelberto Gámez Pérez: Revisión patológica, preparación y aprobación del artículo final.

Ramón Ropero Toirac: Análisis estadístico, preparación y aprobación del artículo final.

Ivonne Chong Rivas: Preparación y aprobación del artículo final.

Nélido Enrique González Fernández: Preparación y aprobación del artículo final.