

## **Platino/5Fluoracilo en escenario recurrente y/o metastásico en carcinoma de cabeza y cuello**

Platinum/ 5 Fluoracil in recurrent and/or metastatic disease in head and neck carcinoma

Lázara Yaniet Martínez Espinosa<sup>1\*</sup> <http://orcid.org/0000-0002-2837-4149>

Víctor Manuel Medina Torres<sup>1</sup> <http://orcid.org/0000-0003-0044-0615>

Braulio Francisco Mestre Fernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6218-3653>

Edelberto Gámez Perez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2831-3215>

Ramón Ropero Toirac<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9613-983x>

Maykel Pérez Valerino<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-2369-5274>

Laura Selis Pomares Durruty<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0471-5527>

Daniel Martínez Avila<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3987-1191>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR). La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [martinezyaniet76@gmail.com](mailto:martinezyaniet76@gmail.com)

## RESUMEN

**Introducción:** Entre todas las neoplasias, las de cabeza y cuello representan el 4 % de todos los procesos malignos. Más de la mitad de los pacientes con enfermedad loco regional avanzada recaerán o tendrán fallo al tratamiento. La supervivencia global se encuentra entre los 6-9 meses cuando son tratados con quimioterapia.

**Objetivo:** Determinar la supervivencia global, tasas de respuesta y toxicidades del esquema de tratamiento platino/ 5-fluorouracilo en el escenario recurrente o metastásico de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en el Instituto de Oncología y Radiobiología. El universo se conformó por todos los pacientes inscritos desde 2015 al 2017 con diagnóstico de carcinoma escamosos del área de cabeza y cuello que se encontraban en el escenario recurrente y/o metastásico, la muestra quedó constituida por 69 pacientes que recibieron la combinación sales de platino/ 5-fluorouracilo en primera línea.

**Resultados:** Los pacientes entre los 50-69 años representaron el 73,9 %, la laringe fue el sitio anatómico más frecuente 40,6 %, el 71 % de los pacientes se diagnosticaron en etapa avanzada, el 48 % presentó persistencia de la enfermedad y predominó la recaída local. La respuesta objetiva fue del 23,4 %. Las toxicidades más frecuentes fueron las hematológicas y la mediana de supervivencia global se situó en 10 meses con intervalo de confianza IC 95 % (9,33-10,66).

**Conclusiones:** La combinación Platino/5Fluoracilo se mantiene como estándar de tratamiento en primera línea en este escenario.

**Palabras clave:** tumores de cabeza y cuello; platino /5FU; recurrente; metastásico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Among all neoplasms, those of the head and neck represent 4 % of all malignant processes. More than half of patients with advanced loco regional

disease will relapse or have treatment failure. Overall survival is between 6-9 months when treated with chemotherapy.

**Objective:** To determine the overall survival, response rates, and toxicities of the platinum/5-fluorouracil treatment scheme in the recurrent or metastatic scenario of patients with head and neck carcinoma.

**Methods:** A descriptive, cross-sectional and retrospective study was carried out at the Institute of Oncology and Radiobiology. The universe was made up of all patients enrolled from 2015 to 2017 with a diagnosis of squamous cell carcinoma of the head and neck area who were in the recurrent and/or metastatic stage, the sample was made up of 69 patients who received the combination of platinum salts. / 5-fluorouracil in the first line.

**Results:** Patients between 50-69 years represented 73.9 %, the larynx was the most frequent anatomical site 40.6 %, 71 % of the patients were diagnosed in an advanced stage, 48 % presented persistence of the disease and predominated local relapse. The objective response was 23.4 %. The most frequent toxicities were hematological and the median overall survival was 10 months with a 95 % CI confidence interval (9.33-10.66).

**Conclusions:** The Platinum/5Fluoracil combination remains the first-line treatment standard in this setting.

**Keywords:** head and neck tumors; platinum/5FU; recurrent; metastatic.

Recibido: 04/05/2023

Aceptado: 04/07/2023

## Introducción

Las neoplasias malignas constituyen una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el mundo.<sup>(1,2)</sup> El cáncer de cabeza y cuello (CyC) comprende el séptimo cáncer más frecuente en el mundo.<sup>(3,4,5)</sup> El carcinoma de cavidad oral y faringe dan cuenta del 75 % de todo el cáncer en esta localización.<sup>(6,7)</sup> Su incidencia continúa en ascenso y se espera un incremento de un 30 % para el año 2030.<sup>(8)</sup> La supervivencia ha mejorado modestamente en las últimas tres décadas, la misma a los 5 años se ha incrementado de un 55 % durante el periodo 1992-1996 a un 66 % durante el periodo 2002- 2006.<sup>(9)</sup> Un análisis por subgrupos mostró mejoras en la supervivencia en todos los grupos de edades excepto para los mayores de 75 años y en todos los sitios anatómicos excepto en la laringe donde la supervivencia se mantuvo sin cambios este incremento en la supervivencia es parcialmente atribuible a la infección por virus del papiloma viral humano (VPH) como etiología en cáncer de mesofaringe.<sup>(10)</sup>

Según el Anuario Estadístico Cubano del 2021 en la incidencia, la cavidad oral y faringe ocuparon el cuarto lugar mientras que la laringe el sexto en el sexo masculino con 1577 y 1310 casos por ese orden, en las féminas las neoplasias de cabeza y cuello no se encuentran entre las diez primeras causa de incidencia.<sup>(11)</sup> En cuanto a la mortalidad en el sexo masculino la laringe y cavidad bucal estuvieron en el cuarto y quinto lugar con 788 y 722 defunciones, en el sexo femenino la cavidad oral y faringe ocuparon el lugar catorce y dieciséis.<sup>(12)</sup>

Más de la mitad de los pacientes con enfermedad loco regional avanzada recaerán o tendrán fallo al tratamiento, la mayoría loco regional dentro de los 2 primeros años de haber completado el tratamiento.<sup>(13)</sup> En el escenario recurrente /metastásico la supervivencia media se encuentra entre los 6-9 meses y la tasa de supervivencia al año se sitúa entre 20 % - 40 % cuando son tratados con quimioterapia. La supervivencia más allá de los 2 años es infrecuente y la curación es anecdótica.<sup>(14)</sup>

El Metotrexate ha sido el citostático histórico empleado en este escenario, la utilización de MTX como agente único tiene la misma supervivencia que la poliquimioterapia con Cisplatino /5fu la diferencia están dadas en las tasas de respuestas demostrado en ensayos aleatorizados, la tasa de respuesta de Cisplatino/5fu 32 %, Carbo/Fu 21 % y Metotrexato 10 % y la SV en meses Cisplatino/5fu 6,6 meses, Carbo/Fu 5,0 meses y Metotrexato 5,6 meses .

El Instituto de Oncología no cuenta con un estudio que evalué los pacientes en este escenario, lo cual es importante dado el elevado porcentaje de recaída y letalidad en Cuba. El objetivo de este estudio fue determinar la supervivencia global, tasas de respuesta y toxicidades del esquema de tratamiento platino/ 5-fluorouracilo en el escenario recurrente o metastásico de pacientes con carcinoma de cabeza y cuello.

## Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo en el Instituto de Oncología y Radiobiología (INOR) en el período comprendido entre enero del 2015 a diciembre del 2017.

El universo estuvo conformado por todos los pacientes inscritos en el INOR en la fecha ya mencionada, con diagnóstico histológico de carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) que se encontraban en el escenario recurrente y/o metastásico. En el estudio se incluyeron 69 pacientes, los cuales presentaban enfermedad medible por tomografía axial computarizada (TAC) de C y C a corte de 3 mm e imágenes de tórax y abdomen como estudio de extensión, además de un examen físico por el especialista en otorrino laringología.

Para la prescripción del esquema de tratamiento platino/5fluorouracilo en primera línea y presentaban una historia clínica que ofrecía todos los datos.

El cisplatino se prescribió a  $100\text{mg}/\text{m}^2$  si filtrado glomerular mayor o igual a 60 ml/minuto y no trastornos auditivos. Los pacientes que presentaron estas contraindicaciones se les prescribió carboplatino a 5 área bajo la curva, el 5 fluoracilo se planificó a  $1000\text{ mg}/\text{m}^2$  por 4 días en infusión continua de 24 horas, el esquema se administró cada 21 días. Se realizó evaluación de respuesta intermedia al finalizar el tercer ciclo mediante los criterios de evaluación de respuesta al tratamiento en tumores sólidos (RECIST por sus siglas en inglés) en su versión 1.1 y por examen físico de su médico otorrinolaringólogo. Los pacientes que lograron respuesta objetiva la cual comprendió respuesta completa (RC) o respuesta parcial (RP) completaron los 6 ciclos de tratamiento y posterior evaluación final del tratamiento de la misma forma en que se evaluó la respuesta intermedia, aquellos pacientes con enfermedad estable (EE) o enfermedad en progresión (EP) y que presentaban buen estado general pasaron a una segunda línea de tratamiento. Los eventos adversos se registraron según criterios comunes de terminología para eventos adversos (CTCAE por sus siglas en inglés) en su versión 4.0.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistical Program for the Social Sciences Inc., Chicago, IL), versión 25.0 para Windows®. Para todos los análisis estadísticos se definió un nivel de significación  $p = 0.05$ .

Con todas las variables involucradas se estimaron en el caso de las cualitativas, las distribuciones de frecuencias y en el caso de las cuantitativas, las medidas de tendencia central y dispersión (media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico y valores mínimos y máximos).

El análisis de la supervivencia global se determinó por el tiempo transcurrido entre la fecha del diagnóstico inicial de la enfermedad hasta la fecha de la última noticia (última fecha que se recoge información del paciente en la historia clínica o en los casos de los fallecidos la fecha de defunción verificada en el registro de mortalidad nacional)

Se construyó la curva de supervivencia global según variables seleccionadas mediante el método de Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958)

## Resultados

Las características basales se muestran en la tabla 1. El sexo masculino estuvo representado por el 91,3 % de los pacientes. Con respecto a la edad el 39,1 % de los pacientes se encontró entre los 50-59 años y el 34,8 % entre 60-69 años entre los dos grupos etarios se acumuló el 73,9 %. El estado general más frecuente fue el 1

representado por el 78,2 % del total de casos estudiados. La laringe con 40,6 % de los casos, fue el sitio que agrupó a la mayor cantidad de pacientes seguido por la mesofaringe 24,6 % y cavidad oral con el 21,7 %. Con respecto al grado de diferenciación, 38 pacientes presentaron tumores bien diferenciados lo que representa el 50,1 % del total. El 71 % de los pacientes se diagnosticó en etapa clínica avanzada, siendo la más frecuente la IVA representada en el 55,1 % de los pacientes estudiados. En relación al tiempo de recaída el 48 % presentó una persistencia de la enfermedad predominando la recaída local con el 76 % de los pacientes. El órgano más afecto por las metástasis fue el pulmón con un 13 %, el 2,9 % se encontró en el escenario metastásico al debut. Con respecto al número de ciclos recibido con este esquema de tratamiento el 63,7 % recibió el esquema por solo 3 ciclos, solo 4 pacientes culminaron los 6 ciclos lo que representa el 5,8 %.

**Tabla 1- Características basales de los pacientes**

| Característica                  | N  | %    |
|---------------------------------|----|------|
| <b>Pacientes con CECC n(69)</b> |    |      |
| <b>Sexo</b>                     |    |      |
| Masculino                       | 63 | 91,3 |
| Femenino                        | 6  | 8,6  |
| <b>Edad</b>                     |    |      |
| 40-49                           | 10 | 14,5 |
| 50-59                           | 27 | 39,1 |
| 60-69                           | 24 | 34,8 |
| +70                             | 8  | 11,6 |
| <b>Performance Status</b>       |    |      |
| 0- 1                            | 64 | 78,2 |
| 2                               | 5  | 7,2  |
| <b>Localización primaria</b>    |    |      |
| Cavidad oral                    | 15 | 21,7 |
| Mesofaringe                     | 17 | 24,6 |
| Laringe                         | 28 | 40,6 |
| Hipofaringe                     | 9  | 13,1 |

|                                                |    |      |
|------------------------------------------------|----|------|
| <b>Grado histológico</b>                       |    |      |
| G1                                             | 38 | 55,1 |
| G2                                             | 24 | 34,8 |
| G3                                             | 6  | 8,7  |
| G4                                             | 1  | 1,4  |
| <b>Etapas Clínicas</b>                         |    |      |
| I                                              | 3  | 4,3  |
| II                                             | 2  | 2,9  |
| III                                            | 15 | 21,7 |
| IV A                                           | 38 | 55,1 |
| IV B                                           | 9  | 13,1 |
| IV C                                           | 2  | 2,9  |
| <b>Tiempo de recaída</b>                       |    |      |
| Menor de 6 meses                               | 24 | 48   |
| Entre 6 meses y 1 año                          | 21 | 42   |
| Más de 1 año                                   | 9  | 18   |
| <b>Localización de la recaída</b>              |    |      |
| Local                                          | 38 | 76   |
| Regional                                       | 20 | 40   |
| Distancia                                      | 19 | 27,5 |
| <b>Localización de la metástasis por sitio</b> |    |      |
| Pulmón                                         | 9  | 13   |
| Hueso                                          | 6  | 8,6  |
| Hígado                                         | 4  | 5,7  |
| <b>Ciclos recibidos</b>                        |    |      |
| 1-3                                            | 44 | 63,7 |
| 4-5                                            | 25 | 36,2 |

CECC: carcinoma escamoso de cabeza y cuello

En la tabla 2 se muestra la evaluación de la respuesta según criterios RECIST. Se halló respuesta objetiva en el 23,4 % de los pacientes (CP y RP) mientras que el 75 % obtuvo beneficio clínico de la enfermedad (RC, RP, EE) con el tratamiento indicado

**Tabla 2-** Evaluación de la respuesta

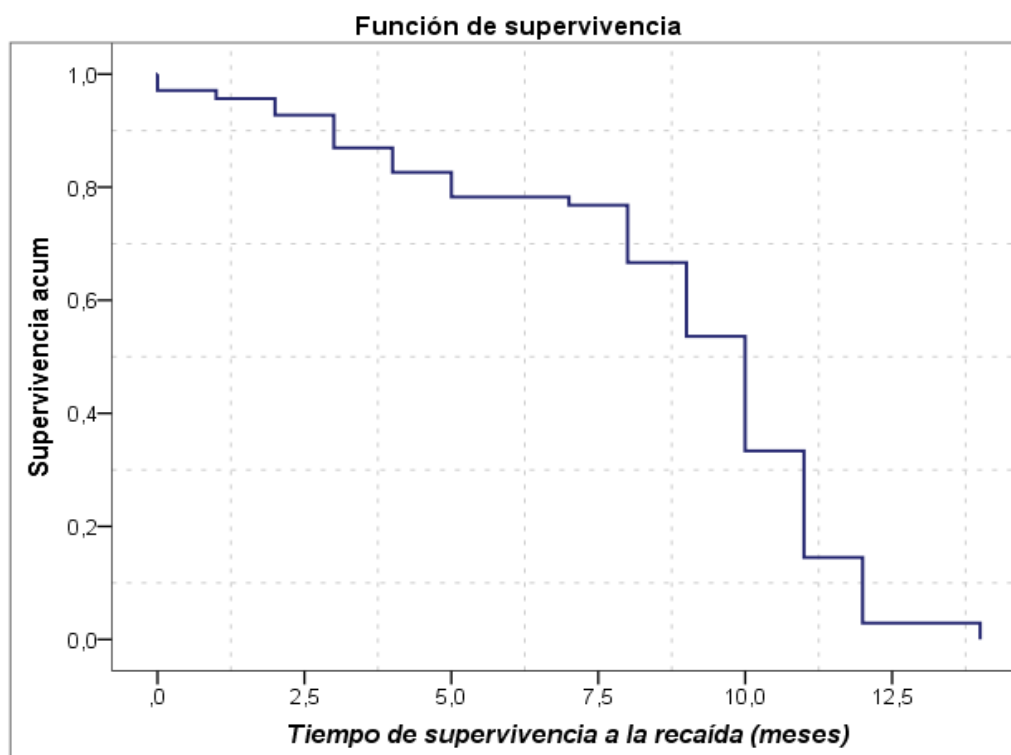
| Respuesta al tratamiento | N  | %    |
|--------------------------|----|------|
| RC                       | 6  | 9,3  |
| RP                       | 9  | 14,1 |
| Respuesta objetiva       | 15 | 21,7 |
| EE                       | 33 | 51,6 |
| EP                       | 16 | 25   |
| Beneficio clínico        | 48 | 75   |

Las toxicidades más frecuentes y el grado en que se presentaron se muestran en la tabla 3, los eventos adversos hematológicos estuvieron presentes en el 71 % de los pacientes. La anemia fue la reacción adversa más frecuente con el 59,4 %, le continúa las toxicidades gastrointestinales siendo el vómito el que registró mayor porcentaje con el 18,8 % mientras que la neutropenia (grado 5) reportada en 3 pacientes

**Tabla 3-** Eventos adversos encontrado durante el tratamiento

| Evento adverso                 | N (%)    |           |         |
|--------------------------------|----------|-----------|---------|
|                                | Todos    | Grado 3-4 | Grado 5 |
| Nauseas                        | 16(23,2) | 1(1,4)    | 0       |
| Vómitos                        | 13(18,8) | 1(1,4)    | 0       |
| Mucositis                      | 4(5,8)   | 2(2,9)    | 0       |
| anemia                         | 41(59,4) | 3(4,3)    | 0       |
| Neutropenia                    | 6(8,7)   | 0         | 3(4,3)  |
| Trombocitopenia                | 2(2,9)   | 1(1,4)    | 0       |
| Dolor precordial               | 3(4,3)   | 1(1,4)    | 0       |
| Afectación filtrado glomerular | 3(4,3)   | 1(1,4)    | 0       |

En la figura 1 se muestra el análisis de la supervivencia global de los pacientes desde el diagnóstico de la recaída metástasis independientemente de la sal de platino empleada, la mediana se situó en 10 meses con intervalo de confianza IC 95 % (9,33-10,66).



**Fig. 1-** Análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global.

## Discusión

El escenario recurrente/metastásico en el cáncer de cabeza y cuello conlleva a pobre pronóstico con una supervivencia media reportada en meses para los pacientes que no tengan la posibilidad de rescate quirúrgico o re-irradiación. La quimioterapia tiene el objetivo de alcanzar una regresión del tumor con la esperanza de un incremento modesto de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y paliación de los síntomas existentes siempre que la toxicidad no supere el beneficio de la quimioterapia.<sup>(13,14)</sup>

Se evidenció que los hombres son más afectados que las mujeres lo cual coincide con lo expuesto en varios estudios<sup>(10,15,16)</sup> en general los hombres tienen un riesgo entre 2 a 4 veces más alto que las mujeres en desarrollar cáncer de C y C.

La edad constituye un importante factor pronóstico para este tipo de neoplasia, pues se conoce que el beneficio obtenido con la quimioterapia concurrente a la radioterapia disminuye con la edad, así tenemos que los pacientes entre 51-61 años obtienen un beneficio de 7,8 % a los 5 años de esta combinación, por lo que a mayor edad existe un incremento del fallo al tratamiento inicial con aumento de la toxicidad renal, lo que sitúa a estos pacientes en mayor riesgo para recaer o presentar persistencia de la enfermedad.<sup>(17,18)</sup>

La mediana de edad al diagnóstico es de 66 años para los pacientes de etiología no viral mientras que para el cáncer de mesofaringe relacionado con el virus del VPH es de 53 años, en este trabajo el 73 % de los pacientes se encontraba en el rango mencionado, resultados que coinciden con la literatura internacional.<sup>(19,20)</sup>

La laringe fue la localización más frecuente resultado que no coincide con los datos que ofrecen el registro de cáncer de Cuba, el cual tiene la particularidad que suma todos los casos reportados de labio/cavidad oral y faringe mientras que la laringe se cuenta como otra localización.<sup>(10)</sup> Argiris y colaboradores en su ensayo clínico fase III encontró que el sitio más común fue la mesofaringe con el 40 % seguido por la laringe 22,6 % y cavidad oral 21,1 %.<sup>(21)</sup> Otro estudio francés en este mismo escenario describe que en el 34 % de los pacientes el tumor se localiza en la mesofaringe, la hipofaringe aporta el 26 %, cavidad oral 23 % mientras que la laringe solo el 16 %<sup>(22)</sup> sin embargo Robles Santos y colaboradores<sup>(23)</sup> publicaron en su investigación que la laringe ocupa el 70,6 % de los casos estudiados, siendo

más frecuente además los carcinomas epidermoides bien diferenciados este último resultado es similar a nuestra investigación, esta diferencia entre los diferentes estudios pudiera corresponder a la región donde se realizaran los mismos pues se sabe que en Asia la cavidad oral es más frecuente y sin embargo en los Estados Unidos la mesofaringe está teniendo una alta incidencia debido a la disminución del hábito de fumar y al aumento de la infección por el virus VPH.<sup>(14,25)</sup>

Se ha observado que la diferenciación está estrechamente asociada con la etiología, los tumores VPH negativo son por lo general moderadamente o bien diferenciado mientras que los tumores VPH positivo son pobremente diferenciado o con morfología basaliode<sup>(18,20,24)</sup> por lo que este porcentaje va estar en correspondencia a la cantidad de tumores VPH positivo. En la investigación la laringe fue el sitio que prevaleció por lo que era de esperar un predominio de tumores bien y moderadamente diferenciado. Argiris y colaboradores<sup>(21)</sup> encuentran que el 49,8 % de los casos eran moderadamente o bien diferenciado a pesar de que el 40 % de los pacientes el tumor se encontraba en mesofaringe. Robles Santos y colaboradores realizaron<sup>(23)</sup> un estudio retrospectivo de 1080 casos con diagnóstico de carcinoma de mesofaringe donde el 78,6 % de tumores fueron bien diferenciados y un 61 % de moderadamente diferenciados resultado que coincide con esta investigación.

Desafortunadamente entre el 60 – 70 % de los pacientes se les realiza el diagnóstico de este tipo de cáncer en etapa avanzada.<sup>(23-25)</sup> Resultados similares fueron obtenidos en este estudio donde el 71,1 % de los pacientes se encontraban en etapa III-IV predominando la etapa IVA por lo que era de esperar que presentaran

un pobre control loco regional y alta probabilidad de pasar al escenario recurrente /metastásico.

El estado funcional según ECOG, es uno de los factores pronósticos, más importante en este escenario de él dependerá que esquema se escogerá para el paciente, Vermorken y colaboradores<sup>(25)</sup> en un análisis multivariable identificaron que esta variable tenía gran relevancia pronóstica para la supervivencia global, un ECOG 0 o 1 reduce el riesgo de muerte en un 49 % cuando se comparó con ECOG 2 con una  $p < 0.001$ . En otra investigación<sup>(28)</sup> los modelos de riesgos proporcionales de Cox indicaron que solo el estado funcional se asoció significativamente con la supervivencia. En este estudio a diferencia del ensayo Extreme y del estudio realizado por Forastiere AA<sup>(27)</sup> los pacientes tuvieron el ECOG más bajo.

Tanto la persistencia como las recidivas son factores pronósticos negativos. En el caso de la persistencia el pronóstico se ensombrece más pues se considera un tumor radio resistente y se ha visto su asociación con la sobre expresión del receptor del factor de crecimiento y se ha asociado su sobre expresión a menor tasa de respuesta a las radiaciones y menor supervivencia global.<sup>(28)</sup> Este estudio incluye a diferencia de otros<sup>(24,25)</sup> un mayor por ciento de pacientes en persistencia que los incluidos en el estudio de Argiris y colaboradores<sup>(21)</sup> en el cual el porcentaje de persistencia fue de tan solo el 21 %.

Siguiendo el tratamiento radical la tasa de supervivencia a los cinco años para el estadio III-IV está en el rango de 30 % - 50 %, el fallo loco regional constituye un significativo problema pues el 50 % de los pacientes que mueren por este cáncer tienen enfermedad local o regional y cerca del 90 % de los pacientes que desarrollan metástasis a distancia tienen persistencia de la enfermedad local o

regional.<sup>(28)</sup> En el estudio Extreme<sup>(25)</sup> el 53 % de los pacientes presentó recaída loco regional mientras que se comprobó la metástasis en el 47 %, en este estudio se encontró un porcentaje más bajo de metástasis a distancia sin embargo en el estudio de Forastiere y colaboradores<sup>(26)</sup> la recurrencia loco regional se presentó en el 90 % de los pacientes por lo que este resultado se encuentra acorde a lo descrito de estos dos estudios. La enfermedad metastásica en este tipo de tumor se presenta en alrededor del 10 % de los pacientes al debut en este estudio fue más baja esta presentación lo cual pudiera deberse al pequeño porcentaje de pacientes incluido y el aumento en la recaída loco regional se pudiera explicarse por la tardanza entre el comienzo y el inicio del tratamiento combinado de radioterapia asociado a quimioterapia o en el inicio del tratamiento adyuvante ante factores mayores de riesgo.

Las guías internacionales aconsejan basado en los resultados publicados por Ferris y colaboradores<sup>(27)</sup> y a los resultados del estudio KEYNOTE -040<sup>(28)</sup> la utilización de inmunoterapia, la cual es recomendada sin necesidad de realizar el puntaje positivo combinado (CPS) por sus siglas en inglés independientemente del estatus de HVP en los pacientes con enfermedad persistente después del tratamiento concurrente cisplatino/radioterapia o emplear otros esquemas de tratamiento libre de sales de platino desde el 2016, en Cuba no contamos con inhibidores del punto de control y en las guías de actuación cubana en este escenario no estaba establecido en pacientes con PS 0-1 indicar monoquimioterapia.

En relación al porcentaje de pacientes con metástasis, la incidencia reportada en muchos estudios retrospectivos es baja entre 2,8 % - 26 % resultados que son iguales a los encontrados en este estudio, mientras que en la autopsia se eleva un poco el porcentaje entre 37 % - 57 %.<sup>(29,30)</sup> Los sitios más comunes de las mismas

son el pulmón y hueso, seguido por hígado, cerebro y piel, de igual forma, se encontró en esta investigación. El riesgo para las metástasis dependerá del sitio del tumor, estadio de la T y N, diferenciación histológica, enfermedad residual y extensión extracapsular. Así tenemos que, la tasa se incrementa de un 25-30 % para los N3 a solo un 18-20 % para los N2. El porcentaje de metástasis a distancia para los estadios I,II,III,IVa y IVb son 1 %,14 %,15 %,20 % y 24 %, y se reporta 11,9 % y 32 % con ausencia o presencia de extensión extracapsular.<sup>(30,31)</sup>

El empleo de cisplatino o carboplatino no supone cambio en la supervivencia global, solo en el perfil de toxicidad. En el estudio de Forastiere<sup>(26)</sup> y de Vermorken<sup>(25)</sup> se utilizaron indistintamente. La media del número de ciclos recibido por pacientes en el estudio de Forastiere<sup>(26)</sup> fue de 4 ciclos para el cisplatino y de 2 para el carboplatino mientras que en el estudio de Vermorken<sup>(25)</sup> el grupo que utilizó el anticuerpo fue de 5 contra 4 ciclos para los que solo recibieron quimioterapia, igual número de ciclos recibieron los pacientes de este estudio.

En cuanto a la respuesta objetiva al tratamiento se observó resultados muy similares, 20 % en este estudio retrospectivo vs 23 % por Vermorken<sup>(25)</sup> mientras que Forastiere AA<sup>(26)</sup> encontró 21 % en el grupo que empleó el carboplatino, en relación al control de la enfermedad obtenido fue muy parecido al encontrado por Vermorken<sup>(25)</sup> con un control de la enfermedad entre 60 al 81 %, la cual fue más alta para el grupo que se le adicionó el cetuximab.

Los eventos adversos hematológicos también fueron los más frecuentemente encontrados en el ensayo clínico conducido por Vermorken<sup>(25)</sup> mientras que en el ensayo de Forastiere AA<sup>(26)</sup> fueron los gastrointestinales quizás debido a la introducción de nuevos fármacos más eficientes para el control de náuseas y

vómitos sin embargo estos no fueron los más frecuentes en este estudio ni en el de Vermorken. En los ensayos clínicos ya mencionados no se registraron defunciones por neutropenia febril pero si por sepsis tumoral, complicación que no ocurrió en este grupo de pacientes.

La supervivencia obtenida fue superior a la registrada por Vermorken<sup>(25)</sup> donde el grupo que solo empleó la quimioterapia obtuvo una mediana de 7,4 meses, también fue superior a la mostrada en el ensayo clínico de Forastiere AA<sup>(26)</sup> con una supervivencia de 6,6 meses y 5,0 meses para los pacientes que utilizaron cisplatino y carboplatino seguido por ese orden asociado a 5 fluorouracilo, este aumento de la supervivencia pudiera ser explicado porque el 56 % de los pacientes presentaron una recaída después de los 6 meses de haber concluido el tratamiento concurrente por lo que se consideran no resistente a platino. La experiencia acumulada en la institución referente nacional para el manejo de este tipo de neoplasias con un equipo multidisciplinario en la atención a los pacientes desde el diagnóstico y la inserción temprana de los cuidados paliativos también pudiera influir en estos resultados favorables.

A pesar de ser un estudio retrospectivo, con una muestra discreta de pacientes que resultan las principales deficiencias del mismo, consideramos que los resultados son favorables y ratifican la combinación de platinos 5 Fluorouracilo como primera línea en el Instituto de Oncología.

## Referencias Bibliográficas

1. Cramer J, Burtneess B, Thu Lee Q Ferris L. The changing therapeutic landscape of head and neck cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 2019; 16,669-683.

2. Chaudhary S, Ganguly K, Muniyan S, Pothuraju R, Sayed Z, Jones D, *et al.* Immunometabolic Alterations by HPV Infection: New Dimensions to Head and Neck Cancer Disparity. JNCI J Natl Cancer Inst, 2019;11(3). <https://10.1093/jnci/djy207>.
3. McDermott JD, Bowles DW. Epidemiology of Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Impact on Staging and Prevention Strategies. Curr Treat Options Oncol. 2019; 20 (5): 43. <https://10.1007/s11864-019-0650-5>
4. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin 2021; 71:7. <https://10.3322/caac.21654>
5. Dong H, Shu X, Xu Q, Zhu CH, Kaufmann A, Zheng Z *et al.* Current Status of Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer: From Viral Genome to Patient Care. Virologica Sinica (2021) 36:1284–1302. <https://doi.org/10.1007/s12250-021-00413-8>.
6. Konings H, Stappers S, Geens M, Winter B, Lamote K, Meerbeeck J, *et al.* A literature review of the potential diagnostic biomarkers of head and neck neoplasms. Frontiers in Oncology June 2020 | Volume 10 | Article 1020. <https://10.3389/fonc.2020.01020>.
7. García San JC, Salas Rodríguez M, Gil Milá J. Some considerations on etiology and pathophysiology of oral epidermoid carcinoma. Medisur. 2018 ; 16( 1 ): 63-75. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2018000100010&lng=es).
8. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R, Torre L, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Cancer J Clin. 2018;68:394-424. <https://10.3322/caac.21492>

9. Pulte D, Brenner H. Changes in survival in head and neck cancers in the late 20th and early 21st century: a period analysis. *The Oncologist* 2010; 15:994–1001. <https://10.1634/theoncologist.2009-0289>
10. Johnson D E, Burtneß B, Leemans C R, Yan Lui V W, Bauman J E , Grandis J R. Head and neck squamous cell carcinoma. *NATURE REVIEWS | Disease Primers*. 2020; 6:92. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00224-3>
11. Cuadro 42 y 43 mortalidad por tumores malignos en el sexo masculino y femenino según localización y grupo de edad 2019. Anuario Estadístico de Salud. 2021. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
12. <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>. 2021 ISSN: versión electrónica 1561-4433. Cuadro 78 incidencia de cáncer según sexo y principales localizaciones, 2018.
13. Mages T, Egle A, Greil R, Melchardt T. Update on squamous cell carcinoma of the head and neck: ASCO annual meeting 2017. *Memo* 2017; 10: 220–23. <https://10.1007/s12254-017-0358-9>
14. DeVita T, Lawrence Th S, Rosenberg S A. DeVita, Hellman, and Rosenbergs cancer: principles & practice of oncology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
15. 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*. Vol 56(3):261-266. July-September 2019. [https://10.4103/ijc.ijc\\_725\\_18](https://10.4103/ijc.ijc_725_18)

16. Lop J, Valero C, García J, Quer M, Ganly I, Shah J, *et al.* Does age influence disease-specific survival in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Surg Oncol.* 2020 June; 121(7): 1058–1066. <https://10.1002/jso.25895>.
17. Lacas B, Carmel A, Landais C, Wong S, Licitra L, Tobia J, *et al.* Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACHNC): An update on 107 randomized trials and 19,805 patients, on behalf of MACH-NC Group. *Radiother Oncol.* 2021 March; 156: 281–293. <https://10.1016/j.radonc.2021.01.013>.
18. Kish JA. 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 ClinOncol* 2015;33(Suppl.; abstr 6003. <https://10.1200/jco.2015.33.15>
19. Jiang H, Livingston M, Room R, Gan Y, English D, Chenhall R. Can public health policies on alcohol and tobacco reduce a cancer epidemic? Australia's experience. *BMC Medicine* (2019) 17: 213. <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1453-z>.
20. Del Mistro A, rayle H, Menegaldo A, favaretto N, Gori S, nicolai P, *et al.* Age-independent increasing prevalence of Human papillomavirus-driven oropharyngeal carcinomas in north-east italy. *Scientific RepoRtS* | (2020) 10:9320 | <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66323-z>
21. Argiris A, Li S, Savvides P, James P, Gilbert J, Levine M, *et al.* Phase III Radomised trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with recurrent or metastatic head and neck. *J Clin Oncol* 2019;37(34):3266-3274. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00555>

22. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auperin A, Herrera-Gomez G, *et al.* Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitor in patient with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *European Journal of cancer* 121(2019) 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.08.026>
23. Robles Santos J, Pérez García T, Iznaga Marín N, Contreras PJ. Caracterización clínica del cáncer de cabeza y cuello. *Rev Cubana OtorrinolaringolCirug Cabeza Cuello.* 2020; 4 (1). Disponible en: <https://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/128>
24. Mahal BA, Catalano PJ, Haddad RI, Hanna GJ, Kass JI, Schoenfeld JD, *et al.* Incidence and Demographic Burden of HPV-Associated Oropharyngeal Head and Neck Cancers in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019; 28 (10): 1660-1667. <https://10.1158/1055-9965.EPI-19-0038>.
25. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008; 359 (11): 1116-27. <https://10.1056/NEJMoa0802656>.
26. Marur S, Forastiere AA. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo ClinProc.* 2016; 91 (3): 386-96. <https://10.1016/j.mayocp.2015.12.017>.
27. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, *et al.* Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* .2016 November 10; 375(19): 1856–1867. <https://10.1056/NEJMoa1602252>.
28. Cohen W, Soulières D, Tourneau Le, Dinis J, Licitra L, Ju Ahn M, *et al.* Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a

randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. [https://10.1016/S0140-6736\(18\)31999-8](https://10.1016/S0140-6736(18)31999-8).

29. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, Maor MH, Goepfer H, Pajak TE *et al*. Long term results of RTOG 91-11: A comparison of three non-surgical strategies to preserve the Larynx in patients with locally advanced larynx cancer. J. ClinOncol 2012;31:845-852. <https://10.1200/JCO.2012.43.6097>

30. Mirabile A, Miceli R, Calderone RG, Locati L, Bossi P, Bergamini C, *et al*. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Head Neck. 2019; 41 (6): 1895-1902. <https://10.1002/hed.25636>

31. Alsahafi E, Begg K, Amelio I, Raulf N, Lucarelli P, Sauter TH, Tavassoli M. Clinical update on head and neck cancer: molecular biology and ongoing challenges. Official journal of the Cell Death Differentiation Association. <https://doi.org/10.1038/s41419-019-1769-9>.

32. Leon X, Quer R, Orus C., del Prado Venegas M, Lopez M. Distant metastases in head and neck cancer patients who achieved loco-regional control .head neck 2000;22:680-6. [https://doi.org/10.1002/1097-0347\(200010\)22:7](https://doi.org/10.1002/1097-0347(200010)22:7) <680:aid-hed7>3.0c0:2-j.

33. Ghosh S, Shah P, Johnson F, Novel Systemic Treatment Modalities Including Immunotherapy and Molecular Targeted Therapy for Recurrent and Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. Int. J. Mol. Sci. 2022, 23, 7889. <https://doi.org/10.3390/ijms23147889>.

34. Pisani P, Airolidi M, Allais A, Valletti P, Battista M, Benazzo M, *et al*. Metastatic disease in head & neck oncology. ACTA OTORHINOLARYNGOLOGICA ITALICA 2020;40(SUPPL.1):S1-S86; <https://10.14639/0392-100X-suppl.1-40-2020>

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

### Contribución de los autores

*Conceptualización:* Lazara Yaniet Martienez Espinosa, Víctor Manuel Medina Torres, Braulio Francisco Mestre Fernández

*Curación de datos:* Lazara Yaniet Martienez Espinosa

*Análisis formal:* Lazara Yaniet Martienez Espinosa, Daniel Ricardo Martínez Ávila, Braulio Francisco Mestre Fernández

*Adquisición de fondos:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Investigación:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa, Víctor Manuel Medina Torres, Braulio Francisco Mestre Fernández, Edelberto Gamez Pérez, Ramon de J Roperro Toirac, Maykel Perez Valerino, Laura Selis Pomares Durruty, Daniel Ricardo Martínez Avila

*Metodología:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa, Víctor Manuel Medina Torres

*Administración de proyecto:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Recursos:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Software:* Braulio Francisco Mestre Fernández

*Supervisión:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Validación:* Víctor Manuel Medina Torres, Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Visualización:* Víctor Manuel Medina Torres, Braulio Francisco Mestre Fernández

*Redacción del borrador original:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa

*Redacción, revisión y edición:* Lazara Yaniet Martínez Espinosa, Víctor Manuel Medina Torres, Braulio Francisco Mestre Fernández, Edelberto Gámez Pérez, Ramon de J Roperro Toirac, Maykel Perez Valerino, Laura Selis Pomares Durruty, Daniel Ricardo Martínez Ávila