

ESTUDIO RETROSPECTIVO DE EVALUACIÓN DE FACTORES PRONÓSTICOS EN PACIENTES TRATADOS DE CÁNCER RECURRENTE O METASTÁSICO DE CABEZA Y CUELLO

Análisis de los factores pronósticos en estos pacientes en el HUC de 2009-2019.

Autor: *Carlos Jiménez Iglesias*

Tutores: *Marta Llanos Muñoz*
Isaac Ceballos Lenza

Resumen

Introducción: El cáncer de células escamosas de cabeza y cuello es la sexta neoplasia a nivel mundial. Tiene una mayor incidencia en los hombres y especialmente en fumadores. El VPH ha demostrado un papel importante y con mejor pronóstico. La primera línea de quimioterapia paliativa es la basada en el platino y 5-fluorouracilo asociada a un anti-EGFR. Otros fármacos han demostrado eficacia contra estos tumores tales como los taxanos (paclitaxel, docetaxel) siendo una alternativa válida a las terapias con platino.

Pacientes y métodos: A partir de una base de datos de 222 pacientes tratados con Cetuximab entre los años 2009 y 2019 se han seleccionado aquellos pacientes cumplidores de criterios. Una vez excluidos aquellos que no cumplían criterios nos quedamos con un total de 90 pacientes. La recogida de datos se realizó asegurando la privacidad de datos personales, recopilando los parámetros necesarios a partir de la historia clínica electrónica tal y como se aprobó por el Comité Ético del CHUC. El análisis estadístico fue realizado mediante funciones de supervivencia Kaplan-Meier y de regresión de Cox.

Resultados: La supervivencia global (SG) de los pacientes fue de 10.9 meses y la supervivencia libre de progresión (SLP) de 6.9 meses. Los pacientes tratados con platino presentan una SG de 13.6 meses y SLP de 7.3 meses. Aquellos tratados con taxol una SG de 7.2 meses y SLP de 5.6 meses. La supervivencia de los pacientes tratados con taxol fue peor coeficiente beta HR=1.895 (p=0.008) que la de aquellos con platino. En todos los grupos la respuesta al tratamiento mejora el pronóstico: (HR) respuesta completa (RC): 0.04, respuesta parcial (RP): 0.15, enfermedad estable (EE): 0.2 (p<0.001). Los pacientes que presentaron progresión previa en menos de seis meses a platino tienen un pronóstico 3 veces peor [HR=3.082 (p=0.059)] que aquellos que reciben taxol por ECOG 1.

Conclusiones: Los pacientes tratados con platino presentan una mejor SG y SLP que los tratados con taxanos. EL principal facto pronóstico para la SLP y la SG es la respuesta al tratamiento. Los pacientes que han progresado previamente a platino en seis meses presentan un peor pronóstico que los intolerantes a platino por ECOG 1.

Palabras clave: Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, CCECC, factores de riesgo, cetuximab, taxanos, platino, supervivencia global, supervivencia libre de progresión.

Abstract

Introduction: Head and neck squamous cell carcinoma is the 6th tumour worldwide. It has a larger incidence amongst men than women, especially with smokers. The HPV has shown a relevant role in the disease, with better prognosis. The first line of palliative chemotherapy is based on platinum and 5-fluorouracil associated to an anti-EGFR antibody. Other drugs have shown efficacy such as taxanos (paclitaxel, docetaxel) being a valid alternative to platinum-based therapies.

Patients and methods: From a 222 patient data base treated with Cetuximab from 2009 to 2019, patients meeting the criteria were chosen for this study. Once excluded those that didn't meet the criteria we obtained 90 patients. Data collection was performed assuring privacy of personal data, compiling parameters needed from the patient's electronic clinical history as the Ethics Comité of the CHUC approved. Data analysis was performed by Kaplan-Meier survival functions and Cox regression functions.

Results Overall survival (OS) was 10.9 months and progression free survival (PFS) was 6.9 months. Those treated with platinum showed a OS of 13.6 months and a PFS of 7.3 months. Those treated with taxol showed a OS of 7.2 months and a PFS of 5.6 months. It is relevant that taxol increases risk by 1.895 ($p=0.008$) and that all groups showed a better prognosis following response level (HR): Complete response (CR): 0.04, Partial response (PR): 0.15 and Stable Disease (SD): 0.2 ($p<0.001$). Platinum-resistant presented a 3 times [HR=3.082 ($p=0.059$)] worse prognosis that didn't receive platinum due to ECOG 1.

Conclusions: Patients treated with platinum showed a better prognosis overall (OS and PFS) than those treated with taxanes. The main prognosis risk factor for both OS and PFS was the response to treatment. Those patients that showed progression to platinum prior 6 months of treatment showed worse prognosis than platinum-intolerant patients due to ECOG 1.

Key words: Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC, risk factors, cetuximab, taxanes, platinum, overall survival, progression free survival.

Introducción

Se plantea un estudio observacional retrospectivo con la intención de valorar la existencia de factores significativos a la hora de establecer un pronóstico en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio metastásico o localmente recurrente.

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECC; HNSCC por sus siglas en inglés) es la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial representando un 6% de todas las causas de cáncer. En Europa su incidencia y mortalidad son más altos que en EEUU con 140 000 nuevos casos en 2014 correspondiendo una incidencia de 43/100 000 habitantes.⁽¹⁾

En cuanto a los factores que inducen a la aparición de este tipo de neoplasia destacamos los siguientes: la asociación de VPH especialmente en neoplasia de orofaringe, el consumo de tabaco y/o alcohol, género masculino y VEB para cáncer de senos paranasales.⁽¹⁾

El VPH serotipo 16 es responsable del 90% de los carcinomas de orofaringe positivos para VPH. Estos tumores se presentan con un estadio T más temprano⁽¹⁾, aunque con afectación nodal extensa. Pese a esto presentan un pronóstico más favorable que los consumidores de tabaco.⁽¹⁾

Los hombres tienen hasta cinco veces más riesgo de padecer CCECC que las mujeres. Este riesgo aumenta también con la edad.⁽¹⁾

A la hora del pronóstico, el factor más importante para valorarlo es el estadiaje TNM al diagnóstico.⁽¹⁾ La localización tumoral también es relevante a la hora de establecer un pronóstico, otorgándose el peor para aquellos cuyo primario se establece en la hipofaringe.⁽¹⁻²⁾

Existen factores relacionados con el paciente que tienen relevancia en cuanto a la supervivencia tales como el ECOG – Status Performance, la edad avanzada al diagnóstico, tabaquismo y estado inmunológico.⁽¹⁾

Por otra parte, los carcinomas de orofaringe positivos para VPH presentan una mejor respuesta al tratamiento y por tanto una supervivencia mejor. Para determinar si el VPH está involucrado en la etiología tumoral se realiza una prueba de inmunohistoquímica para la sobreexpresión del antígeno P16 que, de resultar positivo, confirmaría la relación etiológica con este patógeno. ⁽¹⁾

Los CCECC presentan un comportamiento común en cuanto a la sobreexpresión del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que aparece sobre expresado en el 80%-100% de los CCECC. La dimerización del EGFR provoca la activación de un receptor ligado a la tirosin kinasa (TK). ⁽¹⁾

Esto implica que se abre una diana terapéutica importante por esta vía. Se puede atacar este punto mediante anticuerpos monoclonales (Cetuximab - ERBITUX®, Panitumumab – VECTIBIX) o inhibidores de la tirosin kinasa (Gefitinib - IRESSA®). ⁽¹⁾

A partir de esto, se sustituyó el tratamiento del CCECC en monoterapia con quimioterápicos por un tratamiento en combinación con Cetuximab demostrando un aumento en la supervivencia global. La concomitancia de cetuximab con cisplatino-5-fluoracilo se demostró un aumento de 2.7 meses en la supervivencia global (SG) hasta 10.1 meses; y de 2.3 meses en la supervivencia libre de progresión (SLP) hasta 5.6 meses. ⁽¹⁾

Es por esto que el tratamiento actual estándar como primera línea de tratamiento del CCECC metastásico o recurrente es el esquema: Cisplatino+5-Fluoruracilo+Cetuximab también llamado esquema EXTREME. ⁽¹⁻⁶⁾

En cuanto a la segunda línea de tratamiento, la capacidad de respuesta se establece en torno al 20%.

La terapia más adecuada debe ser elegida en función del perfil del paciente, valorando los cuidados paliativos como una opción válida en estos pacientes. Son tratamientos válidos aquellos basados en paclitaxel, coetaxel, capecitabina, cetuximab, pembrolizumab y nivolumab.

Aquellos pacientes cuya progresión de la enfermedad se produce relativamente temprano tras el tratamiento con platino, en los siguientes seis meses como regla general, se les denomina como “resistentes” a platino. En estos casos se ha demostrado que la reintroducción de platino aumenta a toxicidad sin mejorar los resultados. Para estos

pacientes, se ha demostrado eficacia en el uso de taxanos (paclitaxel, docetaxel) en combinación con cetuximab (ERBITAX) obteniendo ratios de respuesta del 38-55% y una mediana de supervivencia de entre 7.6 y 10 meses. ⁽¹⁾

Hitt et al. en su estudio fase II demostraron la utilidad de Paclitaxel más Cetuximab como primera línea de tratamiento en aquellos pacientes que presentaban contraindicación para ser tratados con platino. ⁽⁴⁾

Por su parte, Tomohiro E. et al., en un estudio retrospectivo en Japón, encontraron que la combinación de paclitaxel y cetuximab es una alternativa válida en pacientes refractarios al tratamiento basado en platino. Realizaron sus observaciones en base a pacientes que habían presentado recurrencia o metástasis a menos de seis meses del tratamiento quimio-radioterápico. ⁽²⁾

En este estudio retrospectivo observacional intentamos dilucidar los factores que llevan más comúnmente a decidir tratar a un paciente con un taxol más cetuximab frente a terapia basada en platino más cetuximab y cómo se comportan estos pacientes en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión. Evaluaremos los factores pronósticos propios de la enfermedad, del paciente y del tratamiento.

Hipótesis de trabajo y objetivos

El CCECC es una neoplasia con una mortalidad elevada que gracias al tratamiento combinado ha conseguido aumentar su supervivencia hasta los 10.1 meses (1). Pese a que la opción terapéutica que sigue dando mejores resultados son los tratamientos basados en platino, varios estudios han avalado que los taxanos asociados a anti-EGFR (Cetuximab) como alternativas válidas en primera línea en aquellos que presentan una contraindicación al platino. A partir de estas premisas, nuestros objetivos son:

- Analizar las características clínicas, antropológicas y epidemiológicas de los pacientes tratados en el HUC de CCECC metastásico o localmente avanzado entre el año 2009 y 2019.

- Establecer la supervivencia global y supervivencia libre de progresión ante la primera línea de quimioterapia paliativa que deberá ser una línea basada en platino o una basada en taxanos combinadas con cetuximab.

Material y métodos

Para realizar este estudio observacional retrospectivo, hemos seleccionado a aquellos pacientes que cumplieran las características de nuestro estudio a partir de una base de datos de 222 pacientes tratados con Cetuximab en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (HUC) entre los años 2009 y 2019.

Los pacientes debían haber padecido cáncer de cabeza y cuello y ser este el tumor que progresara. Aquellos pacientes con más de un tumor fueron excluidos por tratarse de un factor importante en la progresión y expectativa de supervivencia de estos pacientes.

Los sujetos aptos debían haber presentado progresión tumoral tanto locorregionalmente como a distancia y, por tanto, haber recibido quimioterapia además de radioterapia en los casos que fuera necesaria.

La mayor parte de los pacientes excluidos fue debido a que recibieron sólo radioterapia más cetuximab y no requirieron de quimioterapia en la progresión tanto por falta de la misma o por exitus de estos pacientes. Otros pacientes fueron excluidos al presentar tumores primarios de piel (carcinoma epidermoide cutáneo), colon (adenocarcinoma de colon), carcinoma epidermoide de esófago o carcinoma epidermoide de pulmón.

Una vez seleccionados los pacientes del grupo inicial de 222, resultan un total (n) de 90 pacientes aptos para el estudio.

Los parámetros clínicos necesarios para estudiar esta población fueron extraídos de su historia clínica en la base de datos hospitalaria SAP. Se realizó una disociación de los datos clínicos de los personales identificativos para garantizar así la privacidad de todos los pacientes involucrados. Los datos recogidos fueron transferidos a una base de datos codificada para su análisis. Este estudio fue aprobado por el Comité Ético del CHUC.

Los parámetros registrados para cada paciente fueron los siguientes:

- Número de historia clínica.
- Sexo.
- Fecha de Nacimiento.
- Fecha de Diagnóstico.
- Tipo Histológico del tumor.
- Localización del tumor.
 - Nasofaringe, Orofaringe, Laringe, Oral, Nasal (senos paranasales) e Hipofaringe.
- T, N y M de la clasificación TNM tumoral estableciendo un valor independiente para la T, la N y la M.
- Estadio tumoral según la “*American Academy of Otolaryngology – Head and neck Surgery*” en su “*TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification; 4th edition*”. (5)
- P16. Marcador de VPH, si se hubiera realizado.
- Hipomagnesemia. Se valora si el paciente padeció o no hipomagnesemia durante algún episodio de quimioterapia.
- Primer Tratamiento:
 - Cirugía, radioterapia o ambas.
 - Quimioterapia si la hubiera recibido.
 - Número de recidivas no sugestivas de quimioterapia.
 - Fecha del fin del primer tratamiento.
 - Respuesta al tratamiento (Respuesta completa, parcial, enfermedad estable o progresión).
- Primera Progresión:
 - Fecha de primera progresión.
 - Si fue localregional, a distancia o ambas.
 - Quimioterapia (esquema Al-Sarraf, platino, cetuximab, Taxol, Gemcitabina, Nivolumab, Metotrexate, Pemetrexed, Erotinib, sus combinaciones o ninguna).
 - Fecha del fin de Quimioterapia.

- Suspensión de tratamiento por toxicidad o efectos adversos graves.
- Motivo por el cual no se le ha tratado con platino (ECOG 1 o 2, que haya progresado con platino previamente o en menos de 6 meses, insuficiencia renal, hepática, respiratoria o EPOC u otras).
- Respuesta al tratamiento.
- Segunda y tercera progresión evaluando los mismos parámetros que para la primera progresión citados anteriormente.
- Número total de líneas de tratamiento quimioterápico.
- Si el paciente ha fallecido o no en el momento de realización del estudio.
- Fecha de éxitus, si la hubiera.

El registro de estos datos se realizó en una plantilla en papel con anotaciones individuales ya que cada caso presenta características individuales. Estas anotaciones valdrían para añadir nuevos parámetros posteriormente como es el caso de la localización en hipofaringe que no fue añadida en un principio, pero dada la aparición repetida de esta localización se añadió como parámetro separado.

Posteriormente los datos recogidos en esta ficha fueron transferidos a una hoja de cálculo de Microsoft Excel ® con un código numérico para cada parámetro para su análisis y para su exportación al programa de análisis estadístico SPSS.

Analizamos por una parte todos los pacientes obtenidos y describiremos las características poblacionales mediante el método analítico descriptivo de frecuencia de casos. Posteriormente pasaremos a centrarnos en los pacientes tratados con las dos líneas de quimioterapia principales y analizaremos detalladamente su SG y SLP utilizando el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Para comparar los parámetros que influyan en la supervivencia de estas dos poblaciones utilizaremos el método de regresión de Cox, pruebas ómnibus de coeficientes de modelo univariados y multivariados.

Resultados

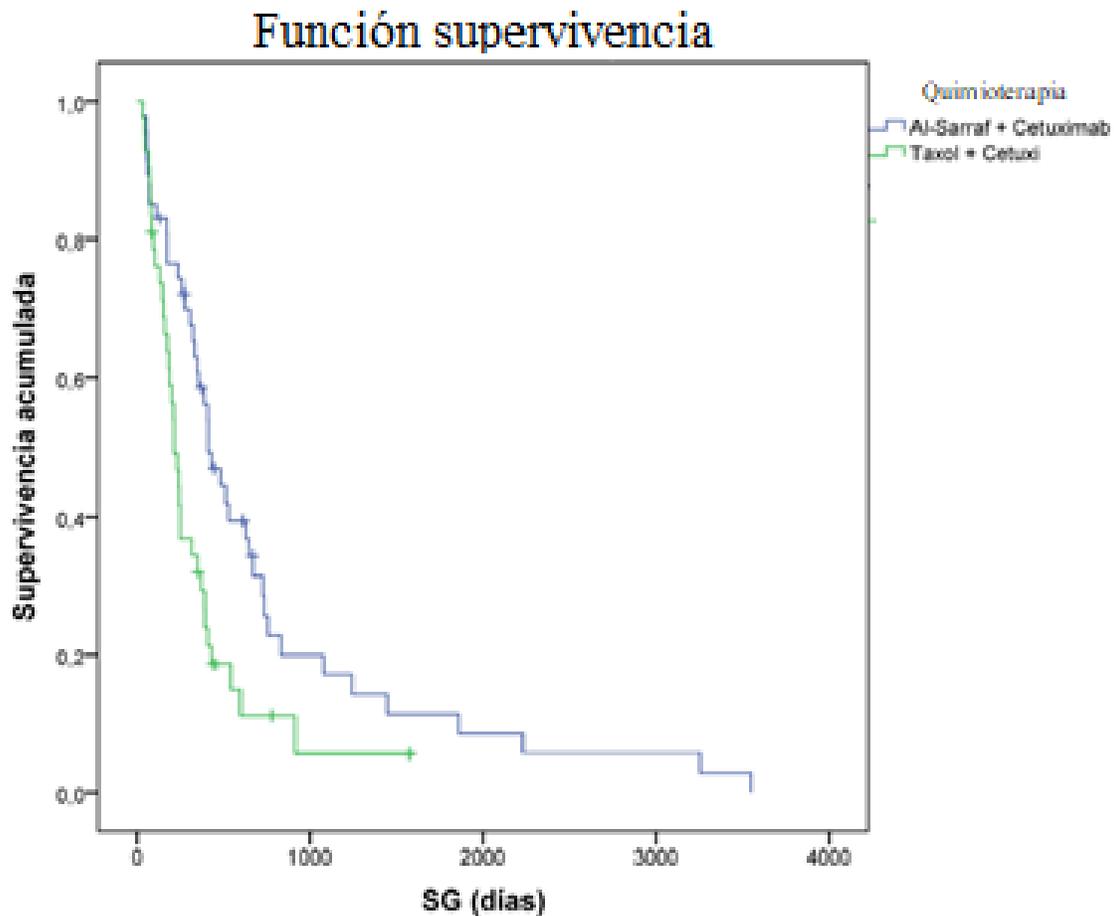
Se han revisado un total de 222 historias clínicas de los pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de cabeza y cuello entre los años 2001-2018 en el Hospital Universitario de Canarias, 90 cumplieron criterios para el estudio.

Las características de esta población eran las siguientes:

Variable	Valores	N	Porcentaje (%)
Sexo	Masculino	80	88.9
	Femenino	10	11.1
Tipo Histológico	Epidermoide	89	98.9
	Indeterminado	1	1.1
Localización tumoral	Orofaringe	20	22.2
	Laringe	35	38.9
	Oral	22	24.4
	Nasal (senos)	3	3.3
	Hipofaringe	4	4.4
	Desconocida	6	6.7
	T	1	6
	2	38	42.2
	3	16	17.8
	4	23	25.6
	Desconocido	7	7.8
N	0	28	31.1
	1	18	20.0
	2	40	44.4
	3	4	4.4
M	0	73	81.1
	1	17	18.9
Estadio tumoral	I	2	2.2
	II	18	20.0
	III	21	23.3
	IVA	33	36.7
	IVB	2	2.2
	IVC	14	15.6
IHQ VPH	No realizada	90	100
Tratamiento radical	Ninguno	10	11.1

	Cirugía	11	12.2
	Radioterapia	22	24.4
	Ambas	47	52.2
Quimioterapia durante tratamiento radical	Al-Sarraf	10	11.1
	Platino	26	28.9
	Cetuximab	7	7.8
	EXTREME	5	5.6
	Platino + Cetuximab	1	1.1
	Ninguna	41	54.4
Recidivas no sugestivas de quimioterapia	0	54	60.0
	1	21	23.3
	2	11	12.2
	3	1	1.1
	4	1	1.1
Lugar de progresión	Locorregional	24	26.7
	Distancia	49	54.4
	Ambas	15	16.7
Primera línea quimioterapia paliativa	EXTREME	48	53.3
	Taxol + Cetuximab	42	46.7
Suspensión por toxicidad	Si	29	35.8
	No	52	64.2
	ECOG1	26	28.9
	ECOG2	2	2.2
	Resistente a platino	15	16.7
	Otras	2	2.2
Respuesta a primera línea de tratamiento	RC	2	2.2
	RP	30	33.3
	EE	18	20.0
	Progresión	40	44.4
Nº total de líneas de tratamiento	1	35	38.9
	2	22	24.4
	3	18	20.0
	4	9	10.0
	5	5	5.6
	6	1	1.1

En cuanto a la supervivencia global se estimó para los dos grupos juntos mediante una función de supervivencia Kaplan-Meier obteniendo una mediana de 334.00 días (91.09; 230.56 - 437.43) o 10.97 (2.9; 7.58 – 14.37) meses. La media fue de 579.62 días (52.77; 401.07 – 758.17) o 19.04 meses (1.73; 13.18 – 24.91). Al separarlos obtuvimos que aquellos tratados con EXTREME presentaban una mediana de 13.6 meses (2; 9.69 – 17.51). La media fue de 23.7 meses (133; 461.20 – 982.94 días). Por otro lado, los tratados con ERBITAX obtuvieron una SG mediana de 7.2 meses (0.84; 5.56 – 8.83) y una media de 349,2 días (62,77; 226,19 - 472,25) o 11.4 meses.



Comparando estos tratamientos obtenemos que el tratamiento con ERBITAX implica un peor pronóstico que el tratamiento con EXTREME. Coeficiente Beta HR = 1.895; $p = 0.008$ (IC 95% = 1,182 - 3,037).

Los pacientes que no presentaron complicaciones o toxicidad al fármaco tuvieron mejor supervivencia, con una tasa de riesgo (TR) de $=0.817$ (IC 95%= 0.497 – 1.343) sin significación estadística

Individualmente, cada una de las variables del TNM al diagnóstico afectan de la siguiente manera:

T (comparando con T1)

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
T 2	,283	,615	,253	1,493
T 3	,614	,779	,295	2,056
T 4	,721	1,183	,471	2,968

N (Comparando con N0)

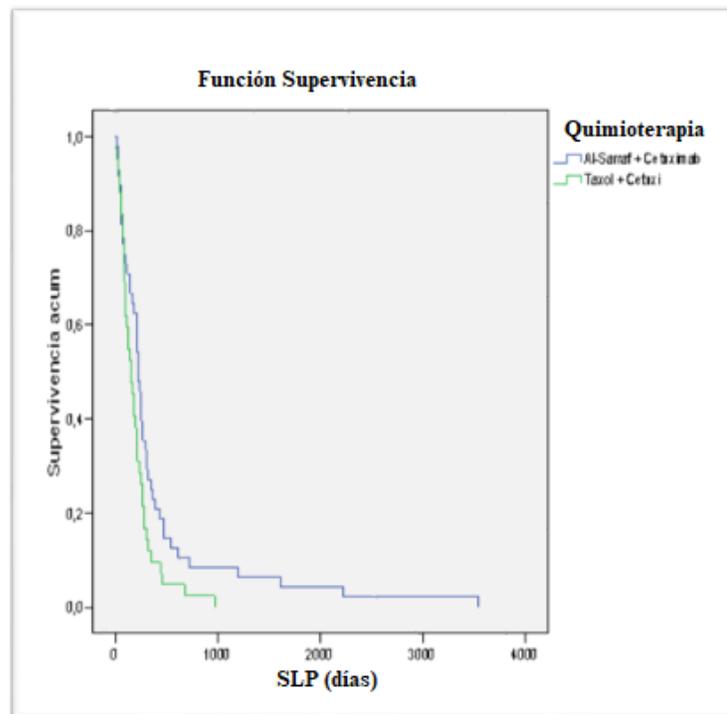
	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
N 1	,824	,928	,478	1,798
N 2	,540	,851	,508	1,425
N 3	,351	2,005	,465	8,649

M (comparando con M0)

	Sig.	Exp(B)	95,0% CI para Exp(B)	
			Inferior	Superior
M 1	,742	,901	,485	1,675

Comparando el Estadio tumoral al diagnóstico no obtenemos significación estadística para llegar a ninguna conclusión.

Estimamos la supervivencia libre de progresión (SLP) desde la primera progresión a la segunda obteniendo: una mediana de SLP de 6.9 meses (0.73; 5.46 – 8.34). La media de SLP global fue 9.98 meses (1.64; 6.76 – 13.19).



Por subgrupos, aquellos tratados con EXTREME presentan una mediana de SLP de 7.3 meses (0.59; 6.21 – 8.51). Su media de SLP fue de 12.9 meses (2.92; 7.18 – 18.61).

Por su parte, los pacientes tratados con ERBITAX presentaron una mediana de SLP de 5.16 meses (1.1; 3 – 7.31). Su media de SLP fue de 6.64 meses (0.92; 4.83 – 8.45).

KM – SG por respuesta al tratamiento paliativo. Población general

Medianas del tiempo de supervivencia

Respuesta2	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
respuesta completa	1863,000	.	.	.
respuesta parcial	486,000	150,076	191,851	780,149
enfermedad estable	414,000	35,750	343,930	484,070
progresión	178,000	39,861	99,873	256,127
Global	350,000	47,721	256,466	443,534

Kaplan-Meier – SG para ERBITAX según motivo No Platino

Medianas del tiempo de supervivencia

MOTIVONOPLATINO2	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
ECOG 1	246,000	35,350	176,714	315,286
ECOG 2	88,000	.	.	.
Platino en 6 meses previos o Progresión con Platino previamente	219,000	40,249	140,112	297,888
Otras	432,000	.	.	.
Global	238,000	26,288	186,475	289,525

Kaplan-Meier - SG para EXTREME según lugar de progresión

Medianas del tiempo de supervivencia

LOCOREG/DISTANCIA	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
locorregional	243,000	253,421	,000	739,705
distancia	518,000	163,106	198,313	837,687
ambas	307,000	56,130	196,984	417,016
Global	414,000	65,719	285,191	542,809

Kaplan-Meier SG para ERBITAX según lugar de progresión

Medianas del tiempo de supervivencia

LOCOREG/DISTANCIA	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
locorregional	249,000	29,185	191,797	306,203
distancia	219,000	51,430	118,198	319,802
ambas	246,000	63,536	121,470	370,530
Global	238,000	19,841	199,111	276,889

Kaplan-Meier –SG para EXTREME según estadio al diagnóstico

Medianas del tiempo de supervivencia

Estadio tumoral al Dx	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
1	1863,000	.	.	.
2	325,000	90,125	148,355	501,645
3	414,000	53,947	308,263	519,737
4A	486,000	91,575	306,514	665,486
4B	73,000	.	.	.
4C	737,000	248,859	249,236	1224,764
Global	414,000	65,719	285,191	542,809

Kaplan-Meier –SG para ERBITAX según estadio al diagnóstico

Medianas del tiempo de supervivencia

Estadio tumoral al Dx	Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior
1	84,000	.	.	.
2	255,000	4,108	246,948	263,052
3	238,000	176,910	,000	584,744
4A	206,000	21,039	164,764	247,236
4B	916,000	.	.	.
4C	151,000	51,439	50,179	251,821
Global	219,000	25,449	169,120	268,880

Regresión de Cox –SG para población general

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Quimioterapia	EXTREME vs Taxol+Cetuximab
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
QT2	,023	1,839	1,086	3,115
Nombre de variable LOCOREGDISTANCIA(2)	,005	,377	,191	,742
Nombre de variable Respuesta2(1)	,007	,056	,007	,452
Nombre de variable Respuesta2(2)	,000	,214	,113	,405
Nombre de variable Respuesta2(3)	,015	,434	,221	,853

Regresión de Cox SG para ERBITAX

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Motivo No Platino	ECOG2, Platino-resistente, otras vs ECOG1
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Nombre de variable Respuesta2(2)	,005	,223	,079	,633
Nombre de variable Respuesta2(3)	,085	,339	,099	1,160
Nombre de variable MOTIVONOPLATINO2(2)	,059	3,082	,957	9,923

Regresión de Cox –SG para EXTREME

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Respuesta2	,001			
Nombre de variable Respuesta2(1)	,041	,098	,011	,911
Nombre de variable Respuesta2(2)	,000	,132	,050	,345
Nombre de variable Respuesta2(3)	,038	,394	,163	,952
Nombre de variable LOCOREGDISTANCIA(2)	,016	,352	,150	,825

Regresión de Cox -SLP para población general

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Quimioterapia	EXTREME vs Taxol+Cetuximab
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
QT2	,012	1,873	1,147	3,059
Nombre de variable Respuesta2(1)	,000	,040	,008	,195
Nombre de variable Respuesta2(2)	,000	,115	,060	,221
Nombre de variable Respuesta2(3)	,000	,203	,102	,402

Regresión de Cox –SLP para EXTREME

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Nombre de variable Respuesta2(1)	,006	,044	,005	,411
Nombre de variable Respuesta2(2)	,000	,127	,055	,294
Nombre de variable Respuesta2(3)	,001	,226	,094	,547

Regresión de Cox -SLP para ERBITAX

Codificaciones de variables categóricas

VARIABLE	
Lugar de Progresión	Locorregional y a distancia comparados con progresión en ambas
Respuesta	RC, RP y EE vs progresión
SuspensionToxicidadcomplicacion3(a)	Sí vs No

Variables en la ecuación

	Sig.	Exp(B)	95,0% IC para Exp(B)	
	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Nombre de variable Respuesta2(1)	,006	,044	,005	,411
Nombre de variable Respuesta2(2)	,000	,127	,055	,294
Nombre de variable Respuesta2(3)	,001	,226	,094	,547

Observando los dos grupos en conjunto obtenemos como la supervivencia global mediana disminuye según empeora el resultado de la quimioterapia. Respuesta Parcial con 15.9 meses, enfermedad estable con 13.6 meses y progresión don 5.85 meses. La respuesta completa no es valorable por los pocos casos presentes.

El motivo principal para tratar con ERBITAX a los pacientes era un ECOG 1 (n= 26). Estos pacientes presentaban una SG de 8.08 meses (± 35 días). Por otra parte, los pacientes calificados como resistentes a platino (n=9) nos indican una SG menor, con 7.2 meses (± 40 días).

Valoramos el lugar de progresión de la enfermedad. Si los pacientes progresan locorregionalmente, a distancia o ambas. Obtenemos que para los tratados con esquema EXTREME existe un mejor pronóstico si progresa solo a distancia. Los resultados son 8.45 meses (IC 95%: 0 – 739.7) en progresión local, si progresa localmente y a distancia conjuntamente serían 10.9 meses (IC95%: 196.98 – 417.01) y si lo hace solo a distancia son 17.02 meses (IC95%: 198.3 – 837.68).

Por su parte, en los tratados con ERBITAX obtenemos valores de supervivencia muy similares para las tres variables: 8.18 meses (± 29.1 días), 7.2 meses (± 51.4 días) y 8.08 meses (± 63.5 días) meses para la progresión local, diseminada o ambas respectivamente.

Al analizar los resultados de los pacientes tratados con el esquema EXTREME según el estadio al diagnóstico nos encontramos que aquellos pacientes que debutan con un estadio IVC obtienen una mediana de supervivencia de 24.2 meses (± 249 días). La supervivencia es mejor en los estadios IVA y va empeorando según disminuye el estadio inicial.

La misma evaluación fue realizada para los tratados con ERBITAX. En estos pacientes observamos como el pronóstico es peor según aumenta el grado de estadio al diagnóstico, obteniendo una mayor supervivencia en estadio II con 8.38 meses (± 4 días) empeorando progresivamente hasta 4.9 meses ($\pm 51,4$ días) en estadio.

Cabe destacar que en ningún análisis encontramos que la suspensión del tratamiento por toxicidad al mismo tuviera relevancia a la hora de evaluar una SG y una SLP mayor o menor.

Encontramos que el hecho de llevar ERBITAX presenta un peor pronóstico respecto a EXTREME con HR=1,839 (p=0.023). Es significativo también cómo la RC, RP y EE son factores protectores en frente a aquellos que hacen progresión como respuesta. Encontramos que aquellos que progresan solo a distancia tienen mejor pronóstico que los que progresan de manera tanto local como a distancia (HR=0,377; p=0,005). Esto puede deberse a que por la peculiaridad del tumor una progresión local precisa una respuesta rápida dado que el tumor puede estar comprimiendo estructuras vitales y por tanto precisar una actuación urgente que en ocasiones no se consigue. Por otro lado, la enfermedad a distancia no precisa esta respuesta rápida pese a los síntomas que produce.

Respecto a la supervivencia global de los pacientes tratados con ERBITAX encontramos de manera significativa que los pacientes que obtienen una respuesta parcial (RP) al tratamiento

presentan un menor riesgo que los que presentan progresión, con un HR = 0.223 (p=0.005). También es significativo el factor protector de la enfermedad estable (EE) con un HR = 0.339 (p=0.085). Al evaluar el motivo por el cual no se administra tratamiento con platino encontramos una tendencia estadística (p=0.059) que indica que ser resistente a platino implica un riesgo aumentado con HR=3.082 a tener una menor SG respecto a los otros motivos de elegir este tratamiento.

Para la SG de los pacientes tratados con EXTREME obtenemos los mismos resultados con significancia estadística que para el conjunto de los pacientes.

Analizando los factores de confusión que influyen en la SLP observamos que los pacientes tratados con ERBITUX presentan peor SLP con HR= 1,873 (p=0.012) con respecto a aquellos tratados con EXTREME. Por otro lado, la respuesta al tratamiento es muy relevante ya que comparando los pacientes que hacen RC, RP y EE con los que progresan encontramos que todos tienen una p<0.001 y que el riesgo aumente según se empeora con la respuesta de HR=0.04 a HR=0.20 con RC y EE respectivamente.

DISCUSIÓN

La mediana de supervivencia comparada entre los pacientes tratados con ERBITAX y EXTREME nos muestra que es un factor pronóstico favorable haber sido tratado con el esquema con platino. La diferencia en la supervivencia global fue de 6.4 meses (13.6 con EXTREME a 7.2 con ERBITAX).

En cuanto a la supervivencia libre de progresión, estos dos grupos también demostraron el beneficio de que ser tratados con platino con 7.3 meses versus los 5.6 meses del esquema con taxol; observándose por tanto una diferencia de 1.7 meses.

La comparación de los resultados de nuestro trabajo con los del estudio pivotal del esquema EXTREME de VermorKen et al. ⁽⁶⁾, publicados en el 2008. Este estudio obtuvo una supervivencia global para pacientes tratados con platino (Al-Sarraf + Cetuximab) de 10.1 meses y nosotros obtuvimos 13.6 meses. Asimismo, para la SLP este artículo obtuvo una SLP de 5.6 meses mientras que nosotros de 7.3. Esto quizá sea debido a las características de nuestros pacientes respecto a los de Vermorken et al. de más de 200 pacientes comparada con nuestra muestra mucho más pequeña.

Los resultados que obtuvimos con los pacientes tratados con Taxol + Cetuximab, por otro lado, son similares a los obtenidos por Hitt et al. en 2012 ⁽⁴⁾ en el cual estudiaron esta línea de tratamiento en pacientes resistentes a platino y/o intolerantes al mismo donde obtuvieron una SG de 8.1 meses y nosotros obtuvimos una de 7.2 meses. La SLP suya fue de

4.2 meses mientras que la nuestra fue mejor con 5.6 meses. Las diferencias en la supervivencia global podrían deberse al impacto de las segundas líneas de tratamiento.

Sin embargo, un estudio más reciente publicado por Enokida T. et al. en 2018 en población asiática mostraba unos resultados muy favorables para los pacientes tratados con paclitaxel y cetuximab en primera línea con una SG de 16.3 meses y una SLP de 7.0 meses. Ellos comparaban estos resultados a los mencionados en el estudio previo (Hitt et al.)⁽⁴⁾ achacando la diferencia a que Enokida et al. habían más pacientes platinosensibles y con buen estado general ECOG 0-1 y es por esto que obtiene mejores resultados para una primera línea basada en ERBITUX.⁽²⁾

Nosotros incluimos también los pacientes intolerantes a platino en nuestro estudio por lo que observamos resultados más similares a los obtenidos por Hitt et al. en 2008.

Otra opción a considerar es que el estudio de Enokida et al. como hemos citado, fue realizado en Japón mientras que tanto el de Hitt et al. y el nuestro fue realizado en España. Una variable etnográfica podría estar jugando un papel no evaluado en este caso. Además, al igual que nuestro estudio, se trata de un estudio observacional retrospectivo.

Ahora pasamos a analizar qué variables son significativas o tienen valor a la hora de aumentar o disminuir la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión.

Respecto a las variables de confusión, ninguno de los estudios encontrados había analizado estos parámetros por lo que esta parte es innovadora por nuestra parte. Esto es porque los estudios previos⁽⁴⁻⁶⁾ estaban centrados en clarificar la viabilidad de una línea alternativa al platino basada en los taxanos.

Como planteábamos anteriormente, los pacientes resistentes a platino, es decir, que hayan progresado a menos de 6 meses de su tratamiento anterior con platino presentan un peor pronóstico que aquellos que reciben ERBITUX por otro motivo (ECOG 1). Estos resultados nos sugieren que el pronóstico de estos pacientes (resistentes a platino) es muy malo ya que tampoco el ERBITUX puede mejorar su pronóstico.

Limitaciones del estudio

- La principal limitación es que se trata de un estudio unicéntrico y retrospectivo.
- Solo se evaluó un motivo, el principal, por el cual se decide no tratar con platino y pueden actuar de confusores.
- El tamaño de la muestra no permite evaluar adecuadamente algunos parámetros estadísticos o la significancia de estos es muy pequeña. Las variables no incluidas en

las regresiones multivariadas de Cox se eliminaron ya que no convergían. Esto se debió mayormente a que el número de casos que cumplían esos criterios era demasiado bajo.

- No se analizan variables posteriores a las implicadas en la primera progresión de la enfermedad por la complejidad estadística y la falta de población para obtener resultados relevantes.

CONCLUSIÓN

En el Hospital Universitario de Canarias la primera línea de tratamiento con mejores resultados del CCECC sigue siendo la basada en el platino (EXTREME: platino, 5-fluorouracilo y cetuximab).

Los taxanos son una alternativa válida y que mejoran el pronóstico de los pacientes intolerantes al platino o resistentes al mismo. La supervivencia en estos casos sigue siendo peor que la presentada en los pacientes que reciben platino.

La respuesta al tratamiento es el mejor factor pronóstico en la evolución, siendo mejor cuanto mejor sea la respuesta. Esto es aplicable para todos los pacientes y tanto para la SG como para la SLP.

Aquellos pacientes tratados con taxanos a causa de su ECOG tienen un mejor pronóstico que aquellos cuya enfermedad es resistente al platino.

La suspensión del tratamiento por toxicidad grave no influye en la evolución de la enfermedad.

¿Qué he aprendido realizando el TFG?

1. Analizar la literatura existente y actualizada sobre la patología que concierne a este trabajo siendo capaz de discernir las diferencias en los diferentes artículos publicados, características poblacionales y resultados obtenidos.
2. Utilización del sistema informático SPSS para obtener resultados estadísticos congruentes y ser capaz de interpretar estos resultados para obtener unas conclusiones.
3. Respetar y preservar la intimidad de los pacientes que se integran en estudios de este tipo.
4. Llevar a cabo búsquedas bibliográficas en sitios web de publicación científica como *Pub Med*, *Up To Date*, o *ScienceDirect*.
5. Redactar un trabajo científico siguiendo una estructura internacional estandarizada de manera que resulte comprensible y fiable además de permitir al lector comprobar mis resultados.
6. Ser capaz de defender ante un tribunal el resultado de mi trabajo explicando cómo fue llevado a cabo en detalle además de discutir los resultados con los estudios pivotaes de referencia.

Bibliografía

1. Licitra L, Karamouzis MV. Head & Neck Cancers Essentials for Clinicians© 2017 European Society for Medical Oncology. Printed through s|s|media limited, Rickmansworth, Hertfordshire, UK. ESMO, Viganello-Lugano, Switzerland.
2. Enokida T, Okano S, Fujisawa T, Ueda Y, Uozumi S and Tahara M (2018) Paclitaxel Plus Cetuximab as 1st Line Chemotherapy in Platinum-Based Chemoradiotherapy-Refractory Patients With Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front. Oncol.* 8:339. doi: 10.3389/fonc.2018.00339.
3. Elvira del Barco Morillo, Ricard Mesía, Juan Carlos Adansa Klain, et al. Phase II study of panitumumab and paclitaxel as first-line treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer. TTCC-2009-03/VECTITAX study. *Oral Oncology* 62 (2016) 54-59.
4. Hitt, R. Irigoyen, A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernandez JJ, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol.* (2012) 23:1016–22. doi: 10.1093/annonc/mdr367.
5. Deschler DG, Moore MG, Smith RV, eds. Quick Reference Guide to TNM Staging of Head and Neck Cancer and Neck Dissection Classification, 4th ed. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery Foundation, 2014.
6. Jan B. Vermorken, M.D., Ph.D., Ricard Mesia, M.D., et al. Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N ENGL J MED* 359;11. September 11, 2008.