



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCIÓN DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD DE PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB EN  
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y  
CUELLO RECURRENTE O METASTÁSICO  
ONCOSALUD 2017-2018**

PRESENTADA POR  
**ALONSO GONZALO DIAZ SHEEN**

ASESOR  
**DR. JOSE SANDOVAL PAREDES**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA  
MÉDICA**

**LIMA – PERÚ  
2019**



**Reconocimiento - No comercial**

**CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
SECCION DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD DE PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB EN  
TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA  
Y CUELLO RECURRENTE O METASTÁSICO  
ONCOSALUD 2017-2018**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTADO POR  
ALONSO GONZALO DIAZ SHEEN**

**ASESOR  
DR. JOSÉ SANDOVAL PAREDES**

**LIMA, PERÚ  
2019**

## ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	2
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
<b>CAPÍTULO: II MARCO TEÓRICO</b>	
2.1 Antecedentes	6
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	25
<b>CAPÍTULO III: VARIABLES</b>	
3.1 Variables y su operacionalización	30
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA</b>	
4.1 Tipo de diseño	32
4.2 Diseño muestral	32
4.3 Técnicas y procesamiento de recolección de datos.	33
4.4 Procesamiento y análisis de datos	34
4.5 Aspectos éticos	34
<b>CRONOGRAMA</b>	35
<b>PRESUPUESTO</b>	36
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN</b>	37

## **ANEXOS**

1. Matriz de consistencia
2. Instrumento de recolección de datos

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción del problema**

El cáncer de cabeza y cuello constituye una de las neoplasias con mayor incidencia en el Perú en los últimos años. Entre los años 2000 y 2017, el INEN reportó 4502 casos nuevos de cáncer de cavidad oral, con lo cual se situó en el décimo lugar de incidencia. Sin embargo, si se considerara solo la incidencia en el grupo masculino, se hallaría en el noveno lugar.

El cáncer de cabeza y cuello comprende neoplasias heterogéneas en su patogénesis, comportamiento y pronóstico, pero que comparten las siguientes características: tener como principal tipo histológico al carcinoma escamoso o epidermoide y presentar sensibilidad al tratamiento con radioterapia.

En nuestro medio, la mayor parte de las neoplasias de cabeza y cuello se diagnostican en estadio localmente avanzado, el cual es tributario de tratamiento con quimioterapia y radioterapia concurrente. Sin embargo, ante la recurrencia o el progreso de la enfermedad las opciones terapéuticas quedan muy restringidas, más aun considerando el estado general del paciente, el cual muchas veces limita el empleo de tratamientos más intensos.

La inmunoterapia representa, hoy, uno de los avances más prometedores de la oncología. Aporta mejores tasas de respuesta y sobrevida, así como mejor perfil de toxicidad que otros tratamientos para estadios avanzados. Una de las modalidades de inmunoterapia con mayor uso en tumores sólidos es la inhibición de los puntos de control inmunitario o checkpoints inmunes, PD-1/PD-L1 y CTLA-4, mediante fármacos como pembrolizumab, nivolumab e ipilimumab, los cuales están aprobados en las guías oncológicas internacionales para el tratamiento del cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer urotelial, melanoma, linfoma de hodgkin y cáncer de cabeza y cuello.

El empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello avanzado se inició el año 2016 con la aprobación por la FDA de los inhibidores de checkpoints inmunes: pembrolizumab y nivolumab. Hasta el momento son pocos los estudios que nos muestran su impacto a nivel de control de la enfermedad y de sobrevida, así como lo concerniente al perfil de toxicidad que presentan.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la efectividad en respuesta y sobrevida del pembrolizumab versus nivolumab en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresaron al platino y que fueron atendidos en Oncosalud durante los años 2017 y 2018?

## **1.3 Objetivos**

### **Objetivo general**

Comparar la efectividad en respuesta y sobrevida del pembrolizumab versus nivolumab en tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que hayan progresado a un régimen de quimioterapia basada en platino.

### **Objetivos específicos**

Determinar la sobrevida libre de progresión media de los pacientes que recibieron pembrolizumab luego de progresar a un régimen basado en platino.

Determinar la sobrevida libre de progresión media de los pacientes que recibieron nivolumab luego de progresar a un régimen basado en platino.

Comparar la supervivencia libre de progresión media obtenida con el pembrolizumab y con el nivolumab.

Determinar la tasa de respuesta objetiva a los tres meses de tratamiento con pembrolizumab luego de progresar a un régimen basado en platino.

Determinar la tasa de respuesta objetiva a los tres meses de tratamiento con nivolumab luego de progresar a un régimen basado en platino.

Comparar la tasa de respuesta objetiva obtenida con el pembrolizumab y con el nivolumab a los tres meses de tratamiento.

Determinar en la población de estudio los efectos adversos más frecuentes relacionados con la administración de pembrolizumab y nivolumab.

Determinar la prevalencia de infección por el VPH en la población de estudio.

#### **1.4 Justificación**

Los agentes con mayor actividad en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) recurrente o metastásico son los compuestos derivados del platino y el anticuerpo monoclonal cetuximab. Sin embargo las tasas de respuesta y supervivencia continúan siendo bajas. La inmunoterapia constituye una de las estrategias terapéuticas más novedosas en oncología, la misma comprende diferentes familias terapéuticas, entre ellas: inhibidores de checkpoints o de puntos de control inmunitario, como los agentes anti PD-1, pembrolizumab y nivolumab, los anti PD-L1 como el atezolizumab, durvalumab y avelumab, y los anti CTLA-4 como el ipilimumab. Dichos agentes cuentan con aprobación para el tratamiento de tumores sólidos en primera línea o líneas sucesivas, incluido el CECC.

Tanto el pembrolizumab como el nivolumab son inhibidores de checkpoints, de tipo anti PD-1, con actividad demostrada principalmente en adenocarcinoma de pulmón y melanoma maligno. La evidencia actual muestra también un beneficio en respuesta y supervivencia de ambos inmunoterápicos en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Sin embargo, dicha evidencia no se obtuvo mediante estudios que incluyeran a poblaciones como la nuestra, por lo que el presente trabajo, a pesar de su naturaleza retrospectiva, contribuiría a evaluarlo.

En lo concerniente a efectos adversos, los ensayos clínicos han demostrado un mejor perfil de toxicidad de los inhibidores de checkpoints con respecto a la quimioterapia, sin embargo, como se mencionó anteriormente, las conclusiones referentes a toxicidad no han sido derivadas de la exposición de nuestra población a dichos agentes, por lo que estudios como el presente son necesarios.

Este estudio permitirá comparar directamente los resultados obtenidos con los de otros estudios retrospectivos, y en forma indirecta con estudios prospectivos randomizados realizados en el mismo escenario clínico.

Tanto el pembrolizumab como el nivolumab son inmunoterápicos de muy alto costo. Determinar su efectividad en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello avanzado en nuestra población permitiría sustentar el empleo de dichos agentes en nuestro medio a pesar de sus costos.

### **1.5 Viabilidad y factibilidad**

El presente estudio será realizado en la institución de salud especializada en cáncer Oncosalud. El autor del estudio cuenta con la autorización administrativa respectiva para la revisión de las historias clínicas del centro en mención.

El autor realizará la recolección de datos mediante el acceso a la historia clínica electrónica de los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello que

recibieron tratamiento con pembrolizumab o nivolumab entre enero 2017 y diciembre 2018.

El diseño del presente trabajo se ha estructurado en base a diseños de estudios retrospectivos y prospectivos que evalúan tratamientos en estadios avanzados del carcinoma escamoso de cabeza y cuello.

Dada la baja complejidad del estudio, no se requieren mayores recursos humanos para su realización. Las características del diseño del estudio le confieren un bajo costo para su realización, el cual será afrontado únicamente por el autor.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Antes del advenimiento de la inmunoterapia para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico el estándar de tratamiento en dicho escenario era la combinación del anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento epidérmico, cetuximab, con la quimioterapia basada en platino. Tal régimen obtuvo su aprobación con el estudio de Vermorken J. de 2008 (1).

Seiwert T publicó, en 2016, el estudio fase 1b KEYNOTE-012, el cual evaluó el pembrolizumab en el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico. El estudio enroló 60 pacientes PD-L1 positivos (expresión en el tejido tumoral de PD-L1  $\geq$  1% detectado por inmunohistoquímica), de los cuales 23 (38%) eran VPH positivos y 37 (62%) eran VPH negativos. Se empleó como tratamiento pembrolizumab 10 mg/kg cada 2 semanas.

El trabajo encontró una tasa de respuesta tumoral de 18%: 2% (1 paciente) con respuesta completa y 16% (7 pacientes) con respuesta parcial la tratamiento. La sobrevida libre de progresión (SLP) fue de 2 meses promedio. Sin embargo, el análisis de la SLP según el estatus VPH mostró una SLP de 4 meses para el subgrupo VPH positivo y una SLP de 2 meses para el subgrupo VPH negativo. La sobrevida global (SG) media fue de 13 meses para toda la población.

El estudio concluyó que el pembrolizumab es bien tolerado y tiene una actividad antitumoral clínicamente significativa en el escenario del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (2).

Ferris R publicó en 2016 el estudio fase 3 CheckMate 141, que evaluó el beneficio de nivolumab en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que hayan progresado a un régimen basado en platino. Se randomizaron 361 pacientes en dos brazos: nivolumab (n = 240) y terapia estándar consistente en un agente único, ya sea quimioterapia o cetuximab (n = 121).

El trabajo encontró una SLP media de 2 y 2.3 meses para los grupos de nivolumab y terapia estándar, respectivamente (HR de 0.89; IC 95% 0.70 a 1.13; P=0.32). La SG, por su parte, fue de 7.5 meses para el brazo de nivolumab y de 5.1 meses para el brazo de terapia estándar (HR de 0.70; IC 97.73% 0.51 a 0.96; P=0.01). La tasa de respuesta objetiva fue de 13.3% en el grupo de nivolumab y de 5.8% en el grupo de terapia estándar.

La incidencia de efectos adversos de cualquier grado fue similar en ambos grupos. Sin embargo, los efectos adversos gastrointestinales (náusea, vómitos, diarrea) fueron más frecuentes en el grupo de terapia estándar y los efectos adversos a nivel endocrino y de piel fueron más frecuentes en el grupo de nivolumab. El estudio concluyó que en el escenario del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico platino refractario, el tratamiento con nivolumab confiere una mayor sobrevida global que el tratamiento estándar (7).

Bauml J publicó, en 2017, un estudio fase 2 que evaluó el beneficio del pembrolizumab en pacientes con cáncer de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresaron al tratamiento con platino y cetuximab. Se enrolaron 171 pacientes que recibieron pembrolizumab 200 mg cada tres semanas hasta la progresión o toxicidad intolerable. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al status VPH, positivo o negativo, según la expresión de p16. Asimismo, fueron categorizados también según el status del PD-L1: PD-L1 positivo (score combinado positivo  $\geq 1\%$ ) y PD-L1 negativo (score combinado positivo  $< 1\%$ ).

La tasa de respuesta objetiva fue de 16%, siendo dicha respuesta similar entre los grupos VPH positivo y VPH negativo. La SLP media y la SG media fueron de 2.1 meses y de 8 meses, respectivamente. Ambos resultados sin importar el status VPH. Tomando como base el status PD-L1, las tasas de respuesta objetiva fueron de 18% y 12% en los grupos PD-L1 positivo y PD-L1 negativo, respectivamente. Los autores concluyeron que el pembrolizumab muestra una actividad antitumoral clínicamente significativa en el escenario del carcinoma escamoso de cabeza y cuello avanzado previamente tratado con cetuximab y platino (5).

Burtneess B publicó, en 2018, el estudio fase 3 KEYNOTE-048 que analizó el pembrolizumab como primera línea de tratamiento para pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico. Se incluyeron 882 pacientes, los cuales fueron randomizados en tres brazos. El primero (n = 301) recibió pembrolizumab en monoterapia, el segundo (n = 281), pembrolizumab en combinación con un agente derivado del platino (cisplatino o carboplatino) y con 5-fluorouracilo, y el tercero (n = 300) cetuximab en combinación con cisplatino o carboplatino más 5-fluorouracilo.

Los resultados mostraron que el pembrolizumab en monoterapia logró una superioridad estadísticamente significativa sobre la combinación cetuximab más quimioterapia en lo concerniente a sobrevida global, tanto en el grupo con mayor expresión de PD-L1 (Score Positivo Combinado (CPS)  $\geq 20$ ): 14.9 meses versus 10.7 meses (HR de 0.61; IC 95% 0.45 a 0.83; P = 0.0007), como en el grupo con menor expresión de PD-L1 (CPS  $\geq 1$ ): 12.3 meses versus 10.3 meses (HR de 0.78; IC 95% 0.64 a 0.96; P = 0.0086). La conclusión fue que el pembrolizumab incrementa significativamente la sobrevida global por sobre el cetuximab más quimioterapia (3).

Cohen E publicó, en 2018, el ensayo clínico fase 2 KEYNOTE-040 que evaluó al pembrolizumab en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico luego de fallar a quimioterapia basada en platino. Se reclutó 495 pacientes que fueron randomizados a recibir pembrolizumab (n = 247) o alguno de los siguientes tratamientos estándar (n = 248): metotrexate, docetaxel o cetuximab.

La sobrevida global (SG) media fue ligeramente superior en el grupo de pembrolizumab en comparación con el brazo de tratamiento estándar (8.4 versus 7.1 meses, HR de 0.81, IC 95% 0.66-0.99, P= .0204). Entre los pacientes con expresión de PD-L1 mayor o igual a 1%, la SG media fue de 8.7 meses con pembrolizumab y 7.1 meses con los tratamientos estándar (HR de 0.75; IC 95% 0.59 a 0.95; P=.0078), mientras que entre los pacientes con expresión de PD-L1 mayor a 50%, la SG media fue de 11.6 versus 7.9 meses, para el brazo de pembrolizumab y de quimioterapia estándar, respectivamente (HR de 0.54; IC 95% 0.35 a 0.82; P=.0017). La conclusión

consistió en que el pembrolizumab prolonga en forma significativa la supervivencia global a comparación de la quimioterapia estándar (4).

El pembrolizumab viene siendo también evaluado en enfermedad localmente avanzada. El estudio de Machiels JP es un estudio fase 3 denominado KEYNOTE 412, el cual compara pembrolizumab más quimiorradioterapia basada en cisplatino con quimiorradioterapia sola (6).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Definición de cáncer de cabeza y cuello**

El cáncer de cabeza y cuello corresponde a una neoplasia maligna que afecta principalmente al tracto aéreo digestivo superior y se subdivide según la región anatómica comprometida, clasificándose en cáncer de: labio, cavidad oral (mucosa bucal, piso de la boca, dos tercios anteriores de la lengua, reborde alveolar, triángulo retromolar y paladar duro), faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), laringe (glótica, supraglótica e infraglótica), glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales. El cáncer de cavidad oral representa el subtipo más frecuente (55%) a nivel mundial, seguido del cáncer de laringe (25%) y del cáncer de orofaringe (10%) (11).

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es una enfermedad heterogénea, debido a los siguientes factores: complejidad de las estructuras anatómicas en el cual se desarrolla, posee diferentes etiologías dependiendo de la región anatómica asiento del tumor primario, gran variedad de alteraciones moleculares que participan en la carcinogénesis (12).

El carcinoma nasofaríngeo constituye una entidad patológica distinta desde el punto de vista etiológico, epidemiológico, histológico, de su evolución natural y de su tratamiento (12).

## **Epidemiología**

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello es el séptimo tipo de cáncer más frecuente a nivel mundial. Su incidencia anual es de aproximadamente 600 000 casos en el mundo, con una tasa de mortalidad del 40 al 50% (11). Es más frecuente en población masculina, con ratios hombre mujer que van de 2:1 a 15:1 dependiendo de la localización del tumor primario (13).

Este tipo de cáncer constituye una de las neoplasias con mayor incidencia en el Perú en los últimos años. Entre los años 2000 y 2017 el INEN reportó que el cáncer de cavidad oral se situó en el décimo lugar de incidencia. Sin embargo, si se considerara solo la incidencia en el grupo masculino, se hallaría en el noveno lugar.

En el mundo, se observa una incidencia elevada de carcinoma escamoso de cabeza y cuello en la India, Australia, Francia, Brasil, y Sudáfrica. Regiones de alto riesgo de cáncer de cavidad oral se encuentran en la zona sur y central de Asia, la Melanesia, Europa del sur y occidental, y la zona sur de África. Regiones de mayor riesgo de cáncer laríngeo son el sur y el oriente de Europa, Sudamérica, y Asia occidental. El carcinoma nasofaríngeo es endémico en el norte de África, el sureste de Asia y otras regiones orientales, y son raros los casos reportados en Europa occidental, América del norte y América del sur. La incidencia de cáncer de cavidad oral, laringe, y otros relacionados con el tabaquismo, está disminuyendo en norteamérica y Europa occidental (14).

La mayor parte de pacientes se diagnostica en estadios avanzados de la enfermedad (estadio III al IVB). Dejando de lado la agresividad y la terapia multimodal específica, un gran porcentaje de pacientes desarrollarán recurrencia: 60% en forma de recurrencia local y 30% en forma de recurrencia a distancia. La enfermedad recurrente o metastásica se asocia con pobre pronóstico, siendo la supervivencia global media en este escenario menos de un año (15).

## **Factores de riesgo**

### **Tabaco**

El hábito de fumar se asocia con un incremento de 4 a 5 veces del riesgo de cáncer de cavidad oral, orofaringe e hipofaringe, y con un incremento de 10 veces el riesgo de padecer cáncer de laringe. La carcinogénesis relacionada al tabaco es dosis dependiente. Existe un efecto sinérgico del tabaco junto con el alcohol en el desarrollo del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (16).

### **Alcohol**

Su consumo aumenta dos veces el riesgo de carcinoma escamoso de cabeza y cuello en pacientes no fumadores. El riesgo es mayor para cáncer de hipofaringe. Sin embargo, el mayor efecto carcinogénico del alcohol es observado cuando se consume en forma concomitante con el tabaco (16).

### **Lesiones premalignas**

La eritroplaquia y la leucoplaquia son lesiones premalignas comunes. La leucoplaquia es la lesión precursora del carcinoma escamoso de cabeza y cuello más común. Se estima una prevalencia mundial de esta lesión en 2% (16).

### **Condiciones premalignas**

Múltiples condiciones heredadas están asociadas con el incremento del riesgo de CECC. Entre ellas se incluyen: anemia de Fanconi, ataxia telangiectasia, síndrome de Li Fraumeni y síndrome de Bloom (16).

### **Virus del papiloma humano**

El cáncer de cabeza y cuello VPH positivo está causado por la infección a nivel oral con el virus del papiloma humano, siendo el serotipo VPH16 el que más frecuentemente causa dicha infección (90%). Kreimer et al. reportaron que el ADN del VPH16 fue detectado en 34.8% de pacientes con cáncer de orofaringe (16).

## **Patogenia**

### **Microambiente tumoral del carcinoma escamoso de cabeza y cuello**

El microambiente tumoral del carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC) está compuesto por células inflamatorias, fibroblastos asociados al cáncer y otras células de soporte. Alteraciones genéticas en las células tumorales contribuyen a desarreglos a nivel de las mismas y de su microambiente, como: incremento de las especies reactivas de oxígeno, sobreproducción de citoquinas y transición de epitelio a mesénquima. Los fibroblastos asociados al cáncer son los elementos más críticos del microambiente tumoral, ya que contribuyen a la proliferación, invasión y metástasis (17).

### **Angiogénesis, inflamación e hipoxia**

El CECC, frecuentemente, presenta extensas áreas hipóxicas de necrosis tumoral en donde el crecimiento excede a la angiogénesis. La hipoxia y la inflamación son condiciones impulsoras de la angiogénesis. El factor de crecimiento vascular del endotelio (VEGF) se liga a su receptor VEGFR1 en las células tumorales e induce la expresión de Bcl-2, lo cual favorece; asimismo, la expresión de quimiocinas como CXCL1 y CXCL8. CXCL1 y CXCL8 promueven la proliferación y supervivencia de las células endoteliales (17).

La inflamación crónica del microambiente tumoral contribuye a la progresión del cáncer a través de varios mecanismos que incluyen la producción de especies reactivas de oxígeno y factores angiogénicos. La vía del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF-  $\kappa\beta$ ) es una señal inflamatoria que juega un rol importante en la invasión, proliferación y angiogénesis. La activación constitutiva del NF-  $\kappa\beta$  resulta en la sobreexpresión de factores angiogénicos como IL-6, IL-8 y VEGF (17).

### **Transición de epitelio a mesénquima**

Un subconjunto de células tumorales del CECC presenta características de transición de epitelio a mesénquima. La transición de epitelio a mesénquima es un proceso que posibilita la invasión metastásica. En dicho proceso, las células epiteliales pierden sus uniones intercelulares y polaridad, y ganan propiedades migratorias e invasivas. Estas células tienen baja expresión de cadherina E y alta expresión de vimentina (18). Las propiedades de transición de epitelio a mesénquima están asociadas con una pobre sensibilidad a la radioterapia y a la quimioterapia (19).

### **Vías oncogénicas activadas en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello**

La alta carga mutacional en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello origina la expresión de muchos neoantígenos en la membrana de las células malignas, que pueden emplearse como biomarcadores y son blancos altamente específicos de la actividad antitumoral de los linfocitos T (6).

El EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico) es la proteína con mayor regulación al alza en el CECC (90%), con una tasa de amplificación que va del 10 al 30%. El gen del fosfatidilinositol 3 kinasa (PIK3CA) es el que tiene mayor grado de amplificación (40%), y su expresión se asocia a pobre pronóstico. Las mutaciones del PIK3CA predominan en el carcinoma relacionado con infección por el VPH. El gen TP53 es el que se encuentra mutado con mayor frecuencia (41%), y predomina en los tumores no inducidos por el VPH. La pérdida del gen supresor tumoral PTEN también es frecuente (30%) y confiere peor pronóstico. Otros genes que se hallan amplificados en el CECC son: genes de regulación del ciclo celular como CCND1 (27%) y CDK6 (21%), genes relacionados con la angiogénesis como PGF (30%) y VEGFA (14%), y receptores de tirosina kinasa como MET (18%) (6).

En el CECC, los linfocitos T citotóxicos CD8+ intratumorales muestran un incremento de la expresión del receptor de muerte programada 1 (PD-1), una molécula inhibitoria integrante de los puntos de control Inmunitario o checkpoints inmunes. Su ligando, PD-L1, es una proteína de superficie que bloquea la función de los linfocitos T y se expresa

en las células tumorales así como también en los fibroblastos asociados al cáncer (17). Se ha reportado una expresión de PD-L1 en las células tumorales del CECC en 45 a 80% (20).

La expresión de PD-L1 en la membrana de las células tumorales del CECC resulta del efecto de la inmunidad adaptativa o de eventos oncogénicos intrínsecos. Varios mecanismos oncogénicos se han asociado con la expresión de PD-L1: mutación o delección del gen PTEN, la activación de la vía PI3K, la disregulación de vías como AKT/mTOR, NF- $\kappa$ B y MAPK.

Se han encontrado mutaciones en el gen del PD-L1 en 28% del CECC. Cuando la expresión del PD-L1 es dependiente de la activación de algunas vías oncogénicas e independiente de la infiltración de linfocitos T se considera un factor de mal pronóstico. La expresión de PD-L1 en el CECC puede resultar también de la activación de la vía PKD2 y de la vía JAK2/STAT1 inducida por interferón  $\gamma$ , el cual es secretado por los linfocitos T activados PD-1 positivos. La expresión de PD-L1 es más frecuente en las áreas del tumor en contacto con el infiltrado de linfocitos T secretores de IFN- $\gamma$  (6).

### **Rol patogénico del virus del papiloma humano**

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena. Su genoma codifica genes tempranos (E1 a E7) y genes estructurales tardíos (L1 y L2). Más de 100 genotipos de VPH han sido identificados, los cuales se pueden clasificar en alto y bajo riesgo según su potencial para inducir transformación maligna. El VPH de alto riesgo incluye los genotipos 16, 18, 31 y 33, de los cuales el 16 representa más del 90% de los casos de CECC. El VPH ingresa al hospedero mediante abrasiones en la mucosa e infecta las células del epitelio basal, en donde la maquinaria de replicación del ADN del hospedero es empleada, a su vez, para la replicación viral. La proteína E6 interactúa con la proteína asociada a E6, lo que resulta en la rápida degradación del supresor tumoral p53 mediante la vía ubiquitina-proteosoma. La proteína E7 compete con el factor de transcripción E2F para ligar al supresor tumoral pRb, desplazando a E2F. E2F activa genes responsables (ciclina A, ciclina E y ADN polimerasa) para la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la fase S. pRb es un regulador negativo del

inhibidor de la ciclina dependiente de quinasa p16; por lo mismo, la inactivación de pRb resulta en una regulación al alta de p16 (21).

## **Síntomas y signos**

### **Cáncer de labio**

Los carcinomas labiales se presentan como una lesión hiperqueratósica y ulcerada. Las lesiones más avanzadas se muestran como una lesión exofítica, verrucosa o ulcerada con induración en la base. El 90% de los tumores se originan en el labio inferior mientras que el 7% se desarrollan en el labio superior. Un 3% nace en la comisura labial. Se evidencian metástasis linfáticas cervicales en el momento del diagnóstico en el 8 a 10% de los casos (hasta en un 20% de las lesiones en comisura) (23).

### **Cáncer de cavidad oral**

Los tumores de la mucosa bucal pueden presentarse como una úlcera con bordes indurados elevados o como una lesión con crecimiento exofítico. El carcinoma escamoso del piso de la boca puede surgir como una lesión eritematosa ulcerada o con crecimiento papilar (23).

El carcinoma de la encía es una enfermedad insidiosa, a menudo asintomática, cuya presentación clínica incluye una masa o tumefacción intraoral, ulceración, dolor y movilidad de los dientes. Este tumor, frecuentemente, simula una lesión inflamatoria periodontal (24).

El carcinoma de la lengua normalmente se presenta como una úlcera, una masa exofítica o una infiltración profunda con grados de induración variables. Muchas veces, estas lesiones son indoloras, lo que podría explicar el diagnóstico tardío de las lesiones del tercio posterior. El cáncer de paladar duro se presenta a menudo como una lesión de crecimiento papilar o exofítico en lugar de una lesión plana o ulcerada (23).

### **Cáncer de orofaringe**

Los pacientes se presentan a menudo con dolor de garganta, disfagia, odinofagia, otalgia, cambios en las características de la voz, apnea obstructiva del sueño o sangrado. Asimismo, pueden presentarse con una masa cervical indolora (sobre todo los pacientes VPH positivos) (25).

### **Cáncer de hipofaringe**

La presentación típica es el de una enfermedad avanzada, el 70% a 90% de los pacientes tienen estadios III o IV al momento del diagnóstico. Esto se atribuye, en parte, a la anatomía y localización de la hipofaringe (26). Los signos de alerta más frecuentes son la disfagia y la odinofagia. Al principio, existe una simple dificultad para la deglución, que se agrava hasta convertirse en un auténtico bloqueo mecánico, en especial para los sólidos (27).

### **Cáncer de laringe**

Los signos y síntomas incluyen disfonía, disfagia, hemoptisis, una tumoración en el cuello, dolor de garganta, otalgia, afección de la vía respiratoria y aspiración. Debido a que sólo el cambio más leve en el contorno, grosor o características vibratorias de las cuerdas vocales dan como resultado cambios percibidos en la voz (en particular, ronquera), los carcinomas laríngeos glóticos con frecuencia llaman la atención médica mientras aún se encuentran en etapas tempranas. No obstante, los sujetos con tumores supraglóticos casi siempre se presentan en fases avanzadas debido a que los tumores son más voluminosos antes de que los cambios de voz, la disfagia, la alteración de la vía respiratoria o la aspiración se vuelvan aparentes. Asimismo, debido a que la supraglotis tiene un suministro linfático más abundante, las lesiones primarias supraglóticas tienden a generar metástasis más temprano y se diagnostican con mayor frecuencia en una etapa avanzada (28).

### **Cáncer de senos paranasales**

Se ha estimado que existe un promedio de 6 a 8 meses entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico definitivo, momento en el que más de la mitad de los pacientes presentan tumores en estadio avanzado (29).

Las metástasis regionales y a distancia no son frecuentes incluso en presencia de un tumor avanzado. Las tasas de metástasis ganglionar cervical al momento del diagnóstico varían entre 3 a 33% según los diferentes estudios (30). Las metástasis a distancia a la presentación inicial tienen una incidencia de 1 a 7% (31).

## **Diagnóstico**

### **Estudios imagenológicos**

El estudio tomográfico desde la base del cráneo hasta el diafragma es la primera línea imagenológica de investigación, cuyo propósito es identificar el tumor primario y definir su tamaño. Asimismo se emplea en la búsqueda de metástasis ganglionar o a distancia (13).

La resonancia magnética (RM) es un estudio complementario a la tomografía computarizada para estadificar los tumores de prácticamente todas las regiones de la cabeza y el cuello, pero es la modalidad imagenológica de elección para el estudio de la nasofaringe (32).

La tomografía computarizada (TC) es superior a la RM para identificar compromiso del paladar duro, así como para identificar erosión ósea de las delgadas paredes y septos de los senos paranasales. Sin embargo, su poder de definición en tejidos blandos es pobre (33).

La resonancia magnética es superior a la tomografía computarizada para detectar: la presencia de invasión en el espacio prevertebral, invasión perineural, compromiso de

los ganglios linfáticos retrofaríngeos, invasión de la médula ósea, y para identificar compromiso de la duramadre y otros tipos de extensión intracraneal (32).

El PET-SCAN tiene una sensibilidad del 70% al 95% para tumores de cabeza y cuello. Tiene la ventaja de detectar tumores primarios ocultos, metástasis a distancia, y de excluir tumor viable en las adenopatías residuales luego de la quimiorradiación (34).

### **Clasificación histológica del carcinoma escamoso de cabeza y cuello**

**Tabla 1.** Clasificación de la OMS del carcinoma escamoso de cabeza y cuello

Carcinoma escamoso convencional
Carcinoma verrucoso
Carcinoma escamoso basaloide
Carcinoma escamoso papilar
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma escamoso acantolítico
Carcinoma sarcomatoide (spindle cell)
Fuente: Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editor. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours. Elsevier; 2005.

### **Estadíaaje**

El sistema de clasificación TNM del American Joint Committee on Cancer recoge información clínica y patológica del tamaño del tumor primario (estadio T), el tamaño, el número y la localización anatómica de los ganglios linfáticos regionales (estadio N) y la presencia de metástasis a distancia (estadio M). Cada localización anatómica en la región de la cabeza y el cuello tiene su propio sistema de estadificación T. No obstante, todas las localizaciones, salvo en el caso de los carcinomas nasofaríngeos, comparten un sistema de estadificación ganglionar común. Puesto que los carcinomas

nasofaríngeos están asociados a enfermedad ganglionar extensa, se ha diseñado un sistema de estadificación N específico para dicha neoplasia (39).

Basándose en los estadios T, N y M, los pacientes se agrupan en los estadios generales I a IV. En general, los tumores en estadios I y II son pequeños y no presentan indicios de diseminación ganglionar o a distancia. El estadio III comprende tumores primarios más grandes o con afectación precoz de los ganglios regionales. Las lesiones en estadio IV pueden ser tumores grandes con extensión local considerable, enfermedad ganglionar extensa o metástasis a distancia. Conforme el estadio es más avanzado, el pronóstico es peor (39).

Los lugares más frecuentes de metástasis a distancia son los pulmones y los huesos. Las metástasis al hígado y cerebro ocurren con poca frecuencia. Las metástasis a los ganglios linfáticos mediastinales se consideran metástasis a distancia, con excepción las del grupo VII. En el cáncer de cabeza y cuello el riesgo de metástasis a distancia depende más del estadio N que del estadio T (39).

### **Tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica**

La elección del tratamiento adecuado en pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que no hayan recibido previamente terapia sistémica depende de su estado general y comorbilidades (40).

Los pacientes con un buen estado general son tributarios de regímenes de quimioterapia que incluyan dos agentes (dupleta). Los esquemas que contienen un agente derivado del platino presentan tasas de respuesta objetiva mayores que los esquemas de quimioterapia con agente único. La adición de Cetuximab a la dupleta Cisplatino más 5-Fluorouracilo incrementa la sobrevida global a comparación de dicho esquema sin Cetuximab (15).

En el contexto de un estado general deteriorado o con comorbilidades significativas, están generalmente contraindicadas las combinaciones con un agente derivado del platino. En este escenario se recomienda el uso de esquemas con agente único (15).

### **Esquemas de primera línea**

Los regímenes constituidos por una combinación con un derivado del platino han sido la piedra angular del tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (40).

Combinaciones en primera línea para carcinoma escamoso no nasofaríngeo (41):

- Cisplatino o Carboplatino/5-Fluorouracilo/Cetuximab
- Cisplatino o Carboplatino/Docetaxel o Paclitaxel
- Cisplatino/Cetuximab
- Cisplatino/5-Fluorouracilo
- Cisplatino o Carboplatino/Docetaxel/Cetuximab
- Cisplatino o Carboplatino/Paclitaxel/Cetuximab

Agentes únicos en primera línea (41):

- Cisplatino
- Carboplatino
- Paclitaxel
- Docetaxel
- 5-Fluorouracilo
- Metotrexate
- Capecitabina
- Cetuximab

### **Terapia de segunda línea**

Los esquemas de tratamiento con actividad en segunda línea incluyen (41):

- Esquemas de quimioterapia basada en platino no administrados en primera línea
- Agentes únicos no administrados en primera línea
- Afatinib: para CECC no nasofaríngeo, a la progresión durante o después de un régimen basado en platino
- Inmunoterapia

## **Inmunoterapia en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello**

### **Escape del sistema inmune**

Para lograr obtener terapias inmunológicas efectivas en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, es necesario entender los diferentes mecanismos que emplea el tumor para evadir el sistema inmune (22).

Dichos mecanismos son (22):

- Desarrollo de tolerancia de los linfocitos T a la infección persistente por VPH.
- Incrementar la expresión de PD-L1 en los tumores VPH positivos e incremento de la expresión de PD-1 en los linfocitos T citotóxicos.
- Regulación a la baja de los factores reguladores de los Interferones y la activación del STAT1.
- Inhibición de citoquinas proinflamatorias y de factores de transcripción.
- Regulación a la baja o mutación del HLA clase 1 y de los componentes de la maquinaria de procesamiento de antígenos.

Un componente crítico en el rechazo de la inmunidad innata y adaptativa es la interferencia del VPH con los Interferones y otras vías de señalización. Los interferones activan las células dendríticas inmaduras y los linfocitos T CD8+ y favorecen la producción de anticuerpos para virus específicos. El Interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y el Interferón beta (IFN- $\beta$ ) son producidos por las células infectadas por el VPH y ejecutan su efecto antiviral mediante la inhibición del ARNm, la estimulación de las células NK

y la inhibición de la expresión de proteínas virales. El Interferón gamma (IFN- $\gamma$ ) activa la migración leucocitaria, la presentación de antígenos y la inflamación (22).

### **Puntos de control inmunitario o checkpoints inmunes**

La activación de los linfocitos T ocurre mediante la interacción del receptor del linfocito T y moléculas coestimuladoras. La duración y la extensión de la respuesta inmune está regulada por los Puntos de Control Inmunitario (Checkpoints inmunes), los cuales son vías inhibitorias que previenen la respuesta inflamatoria excesiva así como el desarrollo de autoinmunidad. Los Checkpoints inmunes también desempeñan un importante rol dentro del microambiente tumoral (6).

Las vías de los Checkpoints inmunes están mediadas por la interacción entre ligando y receptor: CTLA-4 con sus ligandos CD80 y CD84, PD-1 con sus ligandos PD-L1 y PD-L2 (6).

PD-1, una proteína transmembrana tipo I de 55 kDa, es miembro de la familia CD28 correspondiente a los receptores coestimuladores del linfocito T. Dicho grupo también incluye a CTLA-4, ICOS y BTLA. PD-1 emite una señal negativa suprimiendo la inmunidad antitumoral. PD-1 se expresa principalmente en linfocitos T activados, linfocitos B y células mieloides (6).

La evasión inmune por el tumor puede ocurrir por una alta expresión tumoral de PD-L1 y/o por la infiltración del tumor con linfocitos T PD-1 positivos. PD-L1 es expresado en 50 a 60% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La sobreexpresión de PD-L1 en las células tumorales es inducida mediante la secreción de Interferón Gamma extrínseco por las células NK o por los linfocitos T CD8+ o por impulsores (drivers) oncogénicos intrínsecos (6).

La expresión de PD-L1 en la membrana de las células tumorales del CECC resulta del efecto de la inmunidad adaptativa o de eventos oncogénicos intrínsecos. Varios mecanismos onco+génicos se han asociado con la expresión de PD-L1: mutación o

deleción del gen PTEN, la activación de la vía PI3K, la disregulación de vías como AKT/mTOR, NF- $\kappa$ B y MAPK. Se han encontrado mutaciones en el gen del PD-L1 en 28% del HNSCC. Cuando la expresión del PD-L1 es dependiente de la activación de algunas vías oncogénicas e independiente de la infiltración de Linfocitos T se considera un factor de mal pronóstico. La expresión de PD-L1 en el HNSCC puede resultar también de la activación de la vía PKD2 y de la vía JAK2/STAT1 inducida por Interferón  $\gamma$ , el cual es secretado por los Linfocitos T activados PD-1 positivos. La expresión de PD-L1 es más frecuente en las áreas del tumor en contacto estrecho con el infiltrado de linfocitos T secretores de IFN- $\gamma$  (6).

Existen dos inhibidores de los puntos de control inmunitario o checkpoints inmunes, de tipo anti PD-1, aprobados por la FDA en el 2016 para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico: pembrolizumab y nivolumab.

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal que se une al PD-1 y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales. El pembrolizumab se administra a dosis de 200 mg intravenoso cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad limitante (20).

El nivolumab es un anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2, al igual que el pembrolizumab. El nivolumab se administra a dosis de 3 mg/kg cada dos semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad limitante (20).

En lo que respecta al perfil de toxicidad de pembrolizumab, en el estudio de Seiwert T. se presentaron los siguientes efectos adversos (2). De grado 1 ó 2: fatiga (20%), prurito (12%), rash (5%), diarrea (2%), dolor musculoesquelético (2%). De grado 3: fatiga (2%), rash (2%), linfopenia (2%), fibrilación auricular (2%), insuficiencia cardiaca congestiva (2%), diarrea (2%), elevación de TGP (3%), elevación de TGO (3%), hiponatremia (3%), dolor musculoesquelético (2%). De grado 4: ninguno. El nivolumab, por su parte, presentó el siguiente perfil de toxicidad en el estudio de Ferris R. (7).

Todos los grados: fatiga (14%), náusea (8.5%), rash (7.6%), hiporexia (7.2%), prurito (7.2%), diarrea (6.8%), anemia (5.1%), vómitos (3.4%). De grado 3 ó 4: fatiga (2.1%), anemia (1.3%), astenia (0.4%) y estomatitis (0.4%).

La guía de tratamiento oncológico NCCN consigna que tanto el pembrolizumab como el nivolumab están indicados para el tratamiento del carcinoma escamoso de cabeza y cuello no nasofaríngeo, a la progresión, durante o después, de un régimen basado en platino (44).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Carcinoma escamoso o epidermoide de cabeza y cuello:** Es el tipo histológico más frecuente (más del 95%) de los cánceres de cabeza y cuello. El carcinoma escamoso afecta diferentes regiones anatómicas como labio, cavidad oral, faringe, laringe y senos paranasales, aunque se asienta con más frecuencia en la cavidad oral. Su etiología es multifactorial, aunque está íntimamente relacionada con factores ambientales como el tabaquismo y el alcoholismo (38).

**Puntos de control inmunitario o checkpoints inmunes:** Mecanismos de control con los cuales nuestro sistema inmunológico dispone con el fin de evitar respuestas exacerbadas o inapropiadas y que permitan mantener la tolerancia a antígenos propios. Las células tumorales han utilizado estos mecanismos para escapar del sistema inmune (evasión inmune), lo que ha supuesto una de las mayores limitaciones para utilizar la inmunoterapia en oncología. Existen varias moléculas expresadas por los linfocitos T que tienen función de control inmunitario: CTLA-4, PD1, TCR, LAG-3, TIM-3, CEACAM-1, CD200R o TIGIT, pero los que tienen una mayor relevancia clínica actualmente son CTLA-4 (de cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4) y PD1 (de programmed cell death 1) (22).

**Pembrolizumab:** Es un anticuerpo monoclonal humanizado (IgG4/isotipo kappa con una alteración de la secuencia estabilizadora en la región Fc) que se une al receptor de la muerte programada-1 (PD-1) y bloquea su interacción con los ligandos PD-L1 y PD-L2. El pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD-1, unido a PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígeno y que se pueden expresar en tumores u otras células en el microambiente tumoral (16).

**Nivolumab:** nivolumab es un anticuerpo monoclonal humano de tipo inmunoglobulina G4 que se une al receptor de muerte programada 1 (PD-1) y bloquea su interacción con PD-L1 y PD-L2. El receptor PD-1 es un regulador negativo de la actividad de los linfocitos T, que se ha visto que está implicado en el control de la respuesta inmunitaria de los linfocitos-T. El acoplamiento de PD-1 con los ligandos PD-L1 y PD-L2, que se expresan en las células presentadoras de antígeno y que podrían ser expresados por tumores u otras células del microambiente tumoral, produce la inhibición de la proliferación de los linfocitos T (22).

**PD-1:** El receptor PD-1 (en inglés: programmed cell death 1) es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. La molécula de muerte programada 1 (PD-1) y sus ligandos PD-L1 y PD-L2 son importantes en el control de la activación de las células T. El balance de la inmunidad mediada por las células T es determinante en el control de enfermedades infecciosas, cáncer y en el desarrollo de tolerancia inmunológica a los antígenos propios. La inducción y mantenimiento de la tolerancia mediada por células T a través de la vía PD-1/PDL limita la respuesta de subpoblaciones de células T efectoras para evitar daño tisular como resultado de una mayor actividad de la inmunidad. Las alteraciones en la interacción de PD-1 y sus ligandos son utilizadas como un mecanismo de escape inmunológico por células tumorales para la progresión de cáncer; asimismo, ciertos microorganismos pueden alterar esta vía dando como resultado el desarrollo y progresión de las infecciones crónicas (22).

**PD-L1:** El ligando 1 de muerte programada (en inglés: programmed cell death ligand 1) es una proteína transmembrana con un papel inmunoregulador significativo mediante la supresión del sistema inmunitario en procesos fisiológicos como el embarazo, la presentación de antígenos a linfocitos T, trasplantes de tejidos y órganos, y también en procesos patológicos como en las enfermedades inmunitarias, el cáncer y las enfermedades infecciosas (22). La evasión inmune por el tumor puede ocurrir por una alta expresión tumoral de PD-L1 y/o por la infiltración del tumor con linfocitos T PD-1 positivos. PD-L1 es expresado en 50 a 60% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. La sobreexpresión de PD-L1 en las células tumorales es inducida mediante la secreción de interferón gamma extrínseco por las células NK o por los linfocitos T CD8+, o por impulsores (drivers) oncogénicos intrínsecos (22).

**Platino:** Se denomina en forma genérica platino a los complejos de coordinación del platino, un grupo de drogas antineoplásicas pertenecientes a la familia de los agentes alquilantes. El platino ejerce su efecto antineoplásico mediante la unión covalente a las bases púricas de ADN, lo que favorece la apoptosis de la célula neoplásica (40).

**Cáncer recurrente:** Situación en la que el cáncer se detecta después del tratamiento o después que pasa un período de tiempo en el que no se pudo detectar. Existen tres tipos básicos de recurrencia del cáncer. La recurrencia local quiere decir que el cáncer ha vuelto a aparecer en el mismo lugar donde se originó. Por otro lado, la recurrencia regional significa que el cáncer regresó a los ganglios linfáticos cercanos al lugar donde se originó. La recurrencia distante quiere decir que el cáncer ha vuelto a aparecer en otra parte del cuerpo, a cierta distancia de donde se inició (a menudo los pulmones, hígado, huesos o cerebro). En todos los casos, la recurrencia se sigue llamando como la parte del cuerpo donde se originó (42).

**Cáncer metastásico:** Es un cáncer que se ha propagado desde la parte del cuerpo donde comenzó (el sitio primario) a otras partes del cuerpo. Las principales vías de propagación de las células tumorales son: hemática, linfática y peritoneal (43).

**Virus del papiloma humano (VPH):** El VPH es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, el cual no cuenta con envoltura sino con una nucleocápside proteica icosaédrica con 72 capsómeros. Proviene de la familia Papovaviridae. Afecta a las células escamosas del epitelio del tracto genital bajo (como vagina, vulva, cuello uterino y ano), así como epitelio oral y nasal (44).

**P16:** El gen p16 es un supresor tumoral que se halla en el cromosoma 9q21 y se ha encontrado funcionalmente inactivado en muchas entidades tumorales, por mutación o hipermetilación del promotor, y se ha observado una fuerte sobreexpresión nuclear y citoplasmática de la proteína p16 en ciertas entidades cancerosas, entre ellas, en el carcinoma cervicouterino y cáncer de cabeza y cuello. La sobreexpresión de la proteína p16 detectada por inmunohistoquímica es un marcador de infección por el VPH (45).

**Tasa de respuesta objetiva (TRO):** Es la proporción de pacientes que presentaron una reducción del tamaño tumoral luego de un tiempo determinado de tratamiento. Se lo define también como la suma de las respuestas parciales más las respuestas completas. La TRO es una medida directa de la actividad antitumoral de la droga (46).

**Sobrevida libre de progresión (SLP):** Se define como el tiempo desde la randomización (para ensayos clínicos) o desde el inicio del tratamiento (para estudios retrospectivos) hasta la progresión tumoral objetiva (46).

**Sobrevida libre de progresión media:** Se define como la media aritmética de las SLP de cada uno de los pacientes (46).

**Enfermedad medible:** Lesión o lesiones cuyo diámetro máximo tiene como mínimo 10 mm en tomografía helicoidal o resonancia magnética. Máximo 5 lesiones y hasta 2 por órgano (47).

**Lesión blanco, diana o target:** Es una lesión tumoral representativa que cumple con los criterios de enfermedad medible. Es susceptible de tener mediciones repetitivas. En lo que respecta a los ganglios linfáticos, se consideran lesiones diana cuando su eje menor mide como mínimo 15 mm (47).

**Respuesta completa:** Desaparición de todas las lesiones y ganglios patológicos (47).

**Respuesta parcial:** Como mínimo un 30% de disminución en la suma de los diámetros máximos de las lesiones blanco (47).

**Progresión de enfermedad:** Aumento en un 20% como mínimo en la suma de los diámetros de las lesiones blanco e incremento absoluto de 5 mm o más en dicha suma. También se considera progresión la aparición de una lesión nueva (47).

**Enfermedad estable:** Insuficiente disminución de las lesiones o lesión blanco para considerar la respuesta como parcial e insuficiente incremento de las mismas para considerar la respuesta como progresión (47).

## CAPÍTULO III: VARIABLES

### 3.1 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativa	Años	Razón	18 a 90	Historia clínica
Sexo	Características fenotípicas	Cualitativa		Nominal	Masculino Femenino	Historia clínica

	masculinas o femeninas					
<b>ECOG</b>	Estado general o performance status del paciente oncológico al momento de iniciar la terapia con pembrolizumab o nivolumab	Cualitativa	ECOG	Ordinal	0: Asintomático. Totalmente activo 1: Restricción de actividad intensa, capaz de realizar trabajo ordinario. 2: Incapacidad para cualquier actividad laboral. Menos del 50% del tiempo encamado. 3: Capacidad restringida para el cuidado personal. Más del 50% del tiempo encamado. 4: Incapacidad total. El 100% del tiempo encamado. 5: Muerto	Historia clínica
<b>Status de Infección por VPH</b>	Estado de portador del VPH, el cual se correlaciona con la expresión por inmunohistoquímica de la proteína p16	Cualitativa	p16	Nominal	1. p16 positivo: portador del VPH 2. p16 negativo: no portador del VPH	Historia clínica
<b>Localización del tumor primario</b>	Órgano dentro de la región de cabeza y cuello en donde se originó el carcinoma epidermoide	Cualitativa		Nominal	1. Labio 2. Cavidad oral 3. Orofaringe 4. Laringe 5. Senos paranasales	Historia clínica
<b>Estadio Clínico al Diagnóstico</b>	Grado de extensión de la enfermedad oncológica al diagnóstico	Cualitativa	Estadio clínico según la clasificación TNM de la AJCC	Ordinal	1. Estadio I 2. Estadio II 3. Estadio III 4. Estadio IVA 5. Estadio IVB 6. Estadio IVC	Historia clínica
<b>Lineas de tratamiento previas</b>	Número de esquemas de tratamiento oncológico administrados previamente en el contexto de enfermedad recurrente o metastásica	Cuantitativa	Número de líneas de tratamiento	Razón	1, 2 y 3	Historia clínica
<b>Agentes empleados en líneas previas</b>	Fármacos antineoplásicos pertenecientes al grupo de quimioterapia o terapia blanco, empleados en esquemas de tratamiento de 1ra, 2da o 3ra línea.	Cualitativa		Nominal	1. Cetuximab 2. Platino (cisplatino o carboplatino) 3. Taxano (paclitaxel o docetaxel) 4. Fluoropirimidina (5-FU o capecitabina)	Historia clínica

<b>Pembrolizumab</b>	Agente inmunoterápico perteneciente a la familia de inhibidores de checkpoints inmunes de tipo anti PD-1 administrado según esquema establecido	Cualitativa		Nominal	1. Si 2. No	Historia clínica
<b>Nivolumab</b>	Agente inmunoterápico perteneciente a la familia de inhibidores de checkpoints inmunes de tipo anti PD-1 administrado según esquema establecido	Cualitativa		Nominal	1. Si 2. No	Historia clínica
<b>Sobrevida Libre de Progresión</b>	Tiempo de vida desde el inicio del tratamiento con pembrolizumab o nivolumab hasta la progresión de la enfermedad (según los criterios Recist 1.1) o la muerte.	Cuantitativa	Meses	Razón	1 a 100	Historia clínica
<b>Tipo de respuesta obtenida luego de 3 meses de tratamiento</b>	Respuesta tumoral luego de tres meses de tratamiento con pembrolizumab o nivolumab evaluada por tomografía según los criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (Recist 1.1).	Cualitativa		Ordinal	1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Enfermedad estable 4. Progresión de enfermedad	Historia clínica

## **CAPITULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Tipo de Investigación**

Según la intervención del investigador: Observacional

Según el alcance: Analítico comparativo

Según el número de mediciones de las variables de estudio: Longitudinal

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

Pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que han progresado a un régimen basado en platino.

#### **Población de estudio**

Pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico tratados con pembrolizumab o nivolumab luego de la progresión al platino, en Oncosalud, entre enero 2017 y diciembre 2018.

#### **Tamaño de la muestra**

Participaran en el estudio todos los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico tratados un mínimo de 3 meses con pembrolizumab o nivolumab luego de la progresión al platino, en Oncosalud, entre enero 2017 y diciembre 2018.

#### **Muestreo**

No probabilístico, por conveniencia.

## **Criterios de inclusión**

Pacientes con 18 años y mayores.

El tumor primario se debe haber originado en alguna de las siguientes localizaciones anatómicas: labio, cavidad oral, orofaringe, laringe y senos paranasales.

Al momento del ingreso al estudio el paciente se debe encontrar en el escenario de enfermedad recurrente o metastásica.

Los pacientes pueden haber recibido de 1 hasta 3 líneas previas de tratamiento, una de ellas debe haber contenido cisplatino o carboplatino.

Los pacientes recibieron un mínimo de 3 meses de tratamiento con pembrolizumab 200 mg cada tres semanas o nivolumab 3 mg/kg cada dos semanas.

Enfermedad medible según criterios Recist 1.1.

## **Criterios de exclusión**

Historias clínicas que no consignen todos los datos requeridos para el estudio.

Ser portador de alguna enfermedad autoinmune.

Ser portador de otra neoplasia maligna activa.

Ser portador de alguna de las siguientes infecciones crónicas: VIH, hepatitis B, hepatitis C.

## **4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos**

Los datos requeridos para el estudio serán extraídos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes participantes. Dichos datos serán registrados en la ficha de recolección de datos. Únicamente participarán en el estudio los pacientes cuyas historias clínicas consignen la totalidad de los datos requeridos en la ficha.

El autor del presente estudio cuenta con la autorización institucional de Oncosalud para la revisión y obtención de datos de las historias clínicas.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Las características clínicas y demográficas serán resumidas como medianas y rangos para variables cuantitativas y como frecuencias y porcentajes para variables cualitativas.

La respuesta tumoral se evaluará acorde a los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST versión 1.1) luego de tres meses de tratamiento. Los efectos adversos serán categorizados según los criterios con terminología común para eventos adversos (CTCAE versión 4.0).

La sobrevida libre de progresión (SLP) se calculará desde el primer día de tratamiento con pembrolizumab o nivolumab hasta el día en que se documente la progresión de la enfermedad o en el que el paciente fallezca por cualquier causa.

Se emplearán curvas de Kaplan-Meier para calcular las probabilidades de sobrevida y test log-rank para comparar dichas curvas. Modelos de riesgo proporcional (Cox) univariable y multivariable serán usados para determinar asociaciones entre las características clínicodemográficas y los resultados de sobrevida.

El análisis estadístico será realizado mediante el paquete SPSS versión 22. Valores de  $p < 0.05$  serán considerados que denotan diferencias estadísticamente significativas.

#### **4.5 Aspectos éticos**

El estudio no presenta conflicto de intereses.

#### **CRONOGRAMA**

Actividad	2019-2020										
	AGO	SET	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN
Propuesta de investigación	x										
Revisión bibliográfica		x	x	x							
Aprobación de proyecto					x						
Procesamiento de datos						x					
Análisis e interpretación de resultados							x				
Redacción de resultados, discusión y conclusiones								x			
Sustentación y evaluación del informe									x		
Redacción del informe final										x	
Presentación del artículo para presentarlo en una revista indexada.											x

## PRESUPUESTO

El presupuesto será financiado totalmente por el investigador.

<b>Concepto</b>	<b>Monto estimado (soles)</b>
Material de escritorio	200.00
Soporte especializado	500.00
Internet	100.00
Transcripción	200.00
Impresiones	100.00
Logística	300.00
Refrigerio y movilidad	300.00
<b>Total</b>	<b>1700.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kawecki A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 11;359(11):1116–27.
2. Seiwert TY, Burtness B, Mehra R, Weiss J, Berger R, Eder JP, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2016 Jul;17(7):956–65.
3. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, De Castro G, et al. LBA8\_PRKEYNOTE-048: Phase III study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). *Ann Oncol [Internet]*. 2018 Oct 1 [cited 2019 May 7];29(suppl\_8). Available from:  
[https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl\\_8/mdy424.045/5141840](https://academic.oup.com/annonc/article/29/suppl_8/mdy424.045/5141840)
4. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn M-J, 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*. 2019 Jan 12;393(10167):156–67.
5. Bauml J, Seiwert TY, Pfister DG, Worden F, Liu SV, Gilbert J, et al. Pembrolizumab for Platinum- and Cetuximab-Refractory Head and Neck Cancer: Results From a Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2017 May 10;35(14):1542–9.
6. Outh-Gauer S, Alt M, Le Tourneau C, Augustin J, Broudin C, Gasne C, et al. Immunotherapy in head and neck cancers: A new challenge for immunologists, pathologists and clinicians. *Cancer Treat Rev*. 2018 Apr;65:54–64.
7. Ferris RL, Blumenschein G Jr, 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 Nov 10;375(19):1856–67.

8. Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, Good JS, Fayette J, Bouganim N, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase II study in patients with  $\geq 25\%$  tumour cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer*. 2019 Jan;107:142–52.
9. Siu LL, Even C, Mesía R, Remenar E, Daste A, Delord J-P, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1-Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC: The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018 Nov 1; Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4628>
10. Colevas AD, Bahleda R, Braiteh F, Balmanoukian A, Brana I, Chau NG, et al. Safety and clinical activity of atezolizumab in head and neck cancer: results from a phase I trial. *Ann Oncol*. 2018 Nov 1;29(11):2247–53.
11. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer*. 2018 May;18(5):269–82.
12. Canning M, Guo G, Yu M, Myint C, Groves MW, Byrd JK, et al. Heterogeneity of the Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Immune Landscape and Its Impact on Immunotherapy. *Front Cell Dev Biol*. 2019 Apr 9;7:52.
13. Mehanna H, Paleri V, West CML, Nutting C. Head and neck cancer--Part 1: Epidemiology, presentation, and prevention. *BMJ*. 2010 Sep 20;341:c4684.
14. Cardemil M F. Epidemiology of head and neck squamous cell carcinoma. *Rev Chil Cir*. 2014;66(6):614–20.
15. Sacco AG, Cohen EE. Current Treatment Options for Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3305–13.
16. Saleh K, Eid R, Haddad FG, Khalife-Saleh N, Kourie HR. New developments in the management of head and neck cancer - impact of pembrolizumab. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Feb 19;14:295–303.

17. Curry JM, Sprandio J, Cognetti D, Luginbuhl A, Bar-ad V, Pribitkin E, et al. Tumor microenvironment in head and neck squamous cell carcinoma. *Semin Oncol*. 2014 Apr;41(2):217–34.
18. Pectasides E, Rampias T, Sasaki C, Perisanidis C, Kouloulias V, Burtress B, et al. Markers of epithelial to mesenchymal transition in association with survival in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *PLoS One*. 2014 Apr 10;9(4):e94273.
19. Yadav A, Kumar B, Datta J, Teknos TN, Kumar P. IL-6 promotes head and neck tumor metastasis by inducing epithelial-mesenchymal transition via the JAK-STAT3-SNAIL signaling pathway. *Mol Cancer Res*. 2011 Dec;9(12):1658–67.
20. Fuereder T. Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma. *Memo*. 2016 Jun 20;9:66–9.
21. Suh Y, Amelio I, Guerrero Urbano T, Tavassoli M. Clinical update on cancer: molecular oncology of head and neck cancer. *Cell Death Dis*. 2014 Jan 23;5:e1018.
22. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 10;33(29):3293–304.
23. Kerawala C, Roques T, Jeannon J-P, Bisase B. Oral cavity and lip cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S83–9.
24. Seoane J, Varela-Centelles PI, Walsh TF, Lopez-Cedrun JL, Vazquez I. Gingival squamous cell carcinoma: diagnostic delay or rapid invasion? *J Periodontol*. 2006 Jul;77(7):1229–33.
25. Mehanna H, Evans M, Beasley M, Chatterjee S, Dilkes M, Homer J, et al. Oropharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S90–6.
26. Day D, Hansen AR, Siu LL. Hypopharyngeal cancer: looking back, moving forward. *Curr Oncol*. 2016 Aug;23(4):221–2.

27. Pracy P, Loughran S, Good J, Parmar S, Goranova R. Hypopharyngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S104–10.
28. Jones TM, De M, Foran B, Harrington K, Mortimore S. Laryngeal cancer: United Kingdom National Multidisciplinary guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S75–82.
29. Bhattacharyya N. Cancer of the nasal cavity: survival and factors influencing prognosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002 Sep;128(9):1079–83.
30. Dulguerov, P. , Jacobsen, M. S., Allal, A. S., Lehmann, W. and Calcaterra, T. Nasal and paranasal sinus carcinoma: Are we making progress? *Cancer.* 2001 Dec 13;92(12):3012–29.
31. Lund VJ, Clarke PM, Swift AC, McGarry GW, Kerawala C, Carnell D. Nose and paranasal sinus tumours: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S111–8.
32. Wong KH, Panek R, Bhide SA, Nutting CM, Harrington KJ, Newbold KL. The emerging potential of magnetic resonance imaging in personalizing radiotherapy for head and neck cancer: an oncologist's perspective. *Br J Radiol.* 2017 Mar;90(1071):20160768.
33. Juliano A, Moonis G. Computed Tomography Versus Magnetic Resonance in Head and Neck Cancer: When to Use What and Image Optimization Strategies. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2018 Feb;26(1):63–84.
34. Boettiger B P, Zamorano S R, Miranda G G. PET-CT, role and fundamentals of its use in the specialty of Otolaryngology and Head and Neck Surgery. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello.* 2018;78(2):221–7.
35. Shinohara S, Takebayashi S, Kikuchi M, Michida T, Hayashi K, Yamamoto R, et al. Prognostic impact of incisional or excisional biopsy of cervical lymph node metastases of solid tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2018 Jun 1;48(6):529–34.
36. DelGaudio JM, Dillard DG, Albritton FD, Hudgins P, Wallace VC, Lewis MM.

Computed Tomography–Guided Needle Biopsy of Head and Neck Lesions. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Mar 1;126(3):366–70.

37. Li M, Qu S, Qin Y, Lu J, Yu S, Lan G, et al. Diagnosis of nonexophytic nasopharyngeal lesion with endoscopy-guided core needle biopsy after narrow band imaging. Oncotarget. 2017 Sep 29;8(44):76069–75.
38. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D, editor. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours WHO Classification of Tumours. Elsevier; 2005.
39. Lydiatt WM, Patel SG, O’Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and Neck cancers-major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J Clin. 2017 Mar;67(2):122–37.
40. Dimitrios Colevas A. Systemic Therapy for Metastatic or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. J Natl Compr Canc Netw. 2015 May 1;13(5):e37–48.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY HEAD AND NECK CANCERS [Internet].2019. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf)
42. Mehanna H, Kong A, Ahmed SK. Recurrent head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. J Laryngol Otol. 2016 May; 130(S2):S181–90.
43. Riggi N, Aguet M, Stamenkovic I. Cancer Metastasis: A Reappraisal of Its Underlying Mechanisms and Their Relevance to Treatment. Annu Rev Pathol. 2018 Jan 24;13:117–40.
44. Combes J-D, Franceschi S. Human papillomavirus genome variants and head and neck cancers: a perspective. Infect Agent Cancer. 2018 Apr 10;13:13.
45. Lassen P, Primdahl H, Johansen J, Kristensen CA, Andersen E, Andersen LJ, et al. Impact of HPV-associated p16-expression on radiotherapy outcome in

advanced oropharynx and non-oropharynx cancer. *Radiother Oncol.* 2014 Dec;113(3):310–6.

46. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19–21.
47. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 Jan;45(2):228–47.

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>EFFECTIVIDAD DE PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB EN TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ESCAMOSO DE CABEZA Y CUELLO RECURRENTE O METASTÁSICO ONCOSALUD 2017 - 2018</p>	<p>¿Cómo es la efectividad en respuesta y sobrevida del pembrolizumab versus nivolumab en el tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que progresaron al platino y que fueron atendidos en Oncosalud durante los años 2017 y 2018?</p>	<p>Objetivo general</p> <p>Comparar la efectividad en respuesta y sobrevida del pembrolizumab versus nivolumab en tratamiento de pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico que hayan progresado a un régimen de quimioterapia basada en platino.</p> <p>Objetivos Específicos</p> <p>Determinar la sobrevida libre de progresión media de los pacientes que recibieron pembrolizumab luego de progresar a un régimen basado en platino.</p> <p>Determinar la sobrevida libre de progresión media de los pacientes que recibieron nivolumab luego de progresar a un régimen basado en platino.</p> <p>Comparar la sobrevida libre de progresión media obtenida con el pembrolizumab y con el nivolumab.</p>	<p>Según la intervención del investigador: Observacional</p> <p>Según el alcance: Analítico comparativo</p> <p>Según el número de mediciones de las variables de estudio: Longitudinal</p> <p>Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo</p>	<p>Pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico tratados con pembrolizumab o nivolumab luego de la progresión al platino, en Oncosalud, entre enero 2017 y diciembre 2018</p>	<p>Ficha de recolección de datos</p>

		<p>Determinar la tasa de respuesta objetiva a los tres meses de tratamiento con pembrolizumab luego de progresar a un régimen basado en platino.</p> <p>Determinar la tasa de respuesta objetiva a los tres meses de tratamiento con nivolumab luego de progresar a un régimen basado en platino.</p> <p>Comparar la tasa de respuesta objetiva obtenida con el pembrolizumab y con el nivolumab a los tres meses de tratamiento.</p> <p>Determinar en la población de estudio los efectos adversos más frecuentes relacionados con la administración de pembrolizumab y nivolumab.</p> <p>Determinar la prevalencia de infección por el VPH en la población de estudio.</p>			
--	--	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nro. HC \_\_\_\_\_

1. Nombres y apellidos del paciente: \_\_\_\_\_

2. Sexo:    M            F

3. Edad: \_\_\_\_\_

4. ECOG: \_\_\_\_\_

5. Lugar de localización del tumor primario:

- Labio
- Cavidad oral
- Orofaringe
- Laringe
- Senos paranasales

6. Status de infección por VPH:

- P16 positivo
- P16 negativo

7. Estadio clínico

- Estadio I
- Estadio II
- Estadio III
- Estadio IVA
- Estadio IVB
- Estadio IVC

8. Líneas de tratamiento previas

- 1
- 2
- 3

9. Agentes empleados en líneas previas

- Cetuximab
- Platino (cisplatino o carboplatino)
- Taxano (paclitaxel o docetaxel)
- Fluoropirimidina (5-FU o capecitabina)

10. Inmunoterápico empleado a la progresión con platino:

- Pembrolizumab
- Nivolumab

11. Tipo de respuesta obtenida a los tres meses de tratamiento:

- Respuesta completa
- Respuesta parcial
- Enfermedad estable
- Progresión de enfermedad

12. Efectos adversos presentados durante el tratamiento con pembrolizumab o nivolumab:

- Fatiga Grado: \_\_\_\_\_
- Prurito Grado: \_\_\_\_\_
- Rash Grado: \_\_\_\_\_
- Hiporexia Grado: \_\_\_\_\_
- Náuseas Grado: \_\_\_\_\_
- Vómitos Grado: \_\_\_\_\_
- Diarrea Grado: \_\_\_\_\_

- Dolor musculoesquelético Grado: \_\_\_\_\_
- Otro: \_\_\_\_\_ Grado: \_\_\_\_\_

13. Fecha de Inicio de tratamiento: \_\_\_\_\_

14. Fecha de progresión de enfermedad: \_\_\_\_\_

15. Fecha de último control: \_\_\_\_\_

16. Fecha de muerte: \_\_\_\_\_