

112415



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

2

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS
Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN

TESIS

**"CAPECITABINA COMO QUIMIOTERAPIA DE
PRIMERA LINEA EN CANCER GASTRICO
AVANZADO"**

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN

ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DR. ILDEFONSO ROBERTO DE LA PEÑA
LOPEZ

ASESOR: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ

MEXICO, D. F. 1o OCTUBRE 2003.

TRAMIN'SZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo profesional.

NOMBRE: Delia Patricia Lopez
Salazar Robles
FECHA: 31/09/03
FIRMA: [Signature]

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

México D. F. a 19 de septiembre de 2003.

Dr. José Narro Robles
Director
Facultad de Medicina de la
UNAM.

Por la presente hago constar que el trabajo "Capecitabina como Quimio-Terapia de Primera Línea Capcitabina en Cáncer Gástrico Avanzado" cumple con los requisitos establecidos y es un estudio original llevado a cabo en el INCMNSZ.

[Signature]
Dr. Luis Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza

[Signature]
Dr. Eucario León Rodríguez
Coordinador del Depto. de
Hemato-Oncología

RECIBIDO
INGRAM

Investigation
Tradición Servicio
Asistencia Docencia
15227730


INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

- Vasco de Quiroga 15,
- Delegación Tlalpan
- C.P. 14000 México, D.F.
- Tels. 55-73-12-00
- 55-73-06-11

TESIS CON
[Stamp]

ANTECEDENTES

El Cáncer Gástrico es una de las principales causas de muerte en nuestro país (la número 22 como causa de Mortalidad General), si es un problema de Salud Pública en México pues constituyó en el 2001 la 2ª causa neoplásica de Mortalidad General con 4986 defunciones las cuales correspondieron al 1.1% de todos los decesos en el país (Tabla 1). Además ocupa el 1er lugar como causa de muerte entre las Neoplasias del Tubo Digestivo.

Tabla 1. Causas Neoplásicas de Mortalidad General

Neoplasia	# de Muertes	# como Causa General	# como Causa Neoplásica	Tasa/100 mil habitantes.	Porcentaje del Total.
CA Pulmonar	6404	13*	1*	16.44	11.5
CA Gástrico	4986	14*	2*	14.61	11.1
CACU	1551	12*	3*	1.16	1
HepatoCA	1203	17*	1*	17.19	11
CA Prostático	12015	120*	15*	13.98	10.9

Fuente: www.salud.gob.mx

En el grupo de población en edad productiva fue la causa número 16 de muerte después del Carcinoma Cervicouterino, del Cáncer de Mama y del CA Pulmonar (causas número 11, 12 y 15 en este segmento poblacional) y constituyó el 1.2% de defunciones en este grupo (Tabla 2).

Tabla 2. Causas de Mortalidad en Edad Productiva

Neoplasia	# de Muertes	# como Causa en la Subpoblación.	# como Causa Neoplásica.	Tasa/100 mil habitantes.	%
CACU	2848	11*	1*	14.49	11.7
CA Mamario	2500	12*	2*	13.67	11.5
CA Pulmonar	2161	15*	3*	13.12	11.3
CA Gástrico	2023	16*	4*	13.2	11.2

Fuente: www.salud.gob.mx

En el grupo etario postproductivo fue la causa número 12 de muerte después de el Cáncer Pulmonar y el de Próstata (causas número 10 y 11 respectivamente) constituyendo el 1.3% de las muertes en el grupo de edad avanzada (Tabla 3).

Tabla 3. Causas de Mortalidad en Edad Postproductiva

Neoplasia	# Muertes	de # en	# como Causa 1ª	# como Causa 2ª	Tasa/100 mil habitantes.	%
CA Pulmonar	4224	10 ^a	1 ^a	2 ^a	185.27	11.9
CA Prostático	3560	11 ^a	2 ^a	3 ^a	71.9	1.6
CA Gástrico	2221	12 ^a	3 ^a	4 ^a	50.33	1.3
HepatoCA	2007	13 ^a	4 ^a	5 ^a	33.63	1.2
CA Pancreático	1734	17 ^a	5 ^a	6 ^a	35.01	0.8
CACU	1653	16 ^a	6 ^a	7 ^a	33.39	0.7
CA Colorrectal	1534	20 ^a	7 ^a	8 ^a	30.05	0.7

Fuente: www.salud.gob.mx

En el sexo femenino se constituyó en la 3^a causa neoplásica de muerte y en la 15^a global después del CACU y del Cáncer de Mama (causas número 10 y 12 respectivamente) y constituyó el 1.2% del total de muertes en las mujeres (Tabla 3).

Tabla 4. Causas de Mortalidad en el Sexo Femenino

Neoplasia	# de Muertes	# como Causa 1ª	# como Causa 2ª	Tasa/100 mil habitantes.	%
CACU	4501	10 ^a	1 ^a	8.8	12.3
CA Mamario	3574	12 ^a	2 ^a	7	11.9
CA Gástrico	2328	13 ^a	3 ^a	4.5	1.2
HepatoCA	2301	16 ^a	4 ^a	4.3	1.2

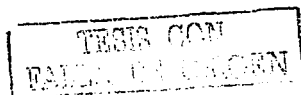
Fuente: www.salud.gob.mx

En la población masculina también fue la 3^a causa de muerte neoplásica después del Cáncer Pulmonar y el de Próstata (causas número 11 y 14 respectivamente) y fue la 18^a global constituyendo el 1.1% del total de defunciones en hombres (Tabla 5).

Tabla 5. Causas de Mortalidad en el Sexo Masculino

Neoplasia	# Muertes	de # en	# como Causa 1ª	# como Causa 2ª	Tasa/100 mil habitantes.	%
CA Pulmonar	14400	11 ^a	1 ^a	2 ^a	18.8	11.8
CA Prostático	13016	13 ^a	2 ^a	3 ^a	8	11.6
CA Gástrico	2636	13 ^a	3 ^a	4 ^a	3.3	1.1

Fuente: www.salud.gob.mx



Como resulta evidente el Carcinoma Gástrico se ubica como la segunda causa de muerte por Cáncer y destaca como la neoplasia de tubo digestivo que causa más defunciones en nuestro país.

El principal factor pronóstico en ésta como en muchas otras neoplasias es el estadio al diagnóstico. Desafortunadamente la mayor parte de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas. En nuestra institución en la década de 1980 a 1990 solamente el 12% de los tumores fueron reseccables al diagnosticarse, encontrándose en estadios II y III (1). En la década de 1990 al 2000 el 78% de los pacientes fueron diagnosticados en estadios IIIB y IV. La supervivencia en estadios avanzados es sumamente pobre teniendo una media de 6-10 meses y una proporción menor al 10% de pacientes vivos a 5 años (2).

El Tratamiento de los pacientes con Cáncer Gástrico Avanzado (CGA) es de naturaleza paliativa, dirigido al Control de Síntomas, Retrasar las Complicaciones y mejorar la Calidad de vida.

Durante las décadas de 1980 y 1990 existía una gran controversia sobre la utilidad de administrar quimioterapia paliativa a éstos pacientes debido a la limitada eficacia de las drogas disponibles. Esto ha llevado a que al desarrollarse nuevos agentes farmacológicos se hayan ensayado en CGA para probar su utilidad (Tabla 6).

Tabla 6. Actividad como Agentes Únicos en CGA

Droga	Nº de Pacientes	Respuesta (%)
Antimetabólicos:		
5-FU	410	21
Metotrexate	28	11
Trimetrexate	26	10
Tidizolate	25	15
Capecitabina	15	3
Antitumoraolitos Orales:		
UFT	188	28
SI	41	10
Hidexololol	31	15
Carmitolol	31	27
Flotaurol	19	19
Antibióticos:		
Mitomizolol C	211	30
Doxorubicinolol	131	17
Epirubicinolol	89	19
Metales:		
Cisplatino	130	19
Carboplatino	41	5
Taxanos:		
Paclitaxel	96	17
Docetaxel	123	21
Camptotecinos:		
Irinotecan	66	23
Topotecan	53	6

Modificado de (3)

TESIS CON
FALLA DE CANCELACION

Como en otras neoplasias en estado avanzado en las que la quimioterapia tiene un papel como paliativo se hizo necesario documentar su eficacia versus Mejor Cuidado de Soporte (MCS).

Por lo anterior se ensayaron distintos esquemas con los fármacos más útiles disponibles hasta principios de los noventa y a la fecha se han reportado 4 estudios aleatorios que comparan MCS versus Quimioterapia (Tabla 1). El número de pacientes es pequeño, sin embargo los resultados son consistentes en un incremento en la sobrevida media de 3 a 5 meses con MCS versus 0-12 meses en los grupos de quimioterapia. Más aún la sobrevida a un año en 2 estudios con el mayor número de pacientes fue de 35 y 40% con quimioterapia y 10% con MCS, y a 2 años 6 y 10% con quimioterapia y 0% con MCS.

Tabla 1: Quimioterapia para Cáncer Gástrico Avanzado versus Mejor Cuidado de Soporte

Regimen	# de pacientes	Sobrevida Media (meses)	Sobrevida a 1 año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
FAMTX vs MCS	30	10	40	0
MCS	10	4	10	0
ELF vs MCS	52	10.2	35	10
MCS	51	7	2	0
PEMEX vs MCS	17	12	NR	NR
MCS	19	13	NR	NR
ELF vs MCS	110	11.0	NR	NR
MCS	18	4	NR	NR

NR: No Reportado.

A pesar de que la ganancia terapéutica con quimioterapia en CGA se puede considerar como marginal, los resultados de los estudios anteriores muestran que cumple con 2 de los objetivos principales del tratamiento paliativo que son incrementar la sobrevida global y mejorar la calidad de vida, con lo cual hay evidencia que justifique su indicación terapéutica (3).

Posteriormente se ensayaron esquemas con tratamiento combinado como FAMTX (5), ELF (6) y FAM (7) que reportan respuestas en estudios fase II de hasta 58% 42% y 42% respectivamente. Entre los esquemas más útiles se encuentran el PELF que en un estudio comparativo contra FAMTX que algunos consideraban como el tratamiento estándar reportó mayor proporción de respuestas. Supervivencia media y a 2 años (ver Tabla 2). (8).

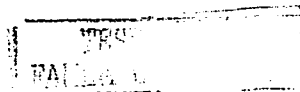


Tabla 2

	PELF	FAMTX
# de Pacientes	28	27
Respuesta Objetiva (%)	38	21
Respuesta Completa (%)	13	2
Tiempo a la Progresión (meses)	5.9	3.5
Duración Media de Respuesta (meses)	8.8	8.1
Supervivencia Media (meses)	7.7	6.0
Supervivencia a 2 años (%)	22.4	19.5
Muertes Tóxicas (%)	4.2	13.2

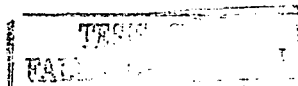
Sin embargo como se aprecia en la tabla anterior ambos regimenes conllevan una nada despreciable proporción de muertes tóxicas

Por lo anterior sería deseable encontrar nuevos esquemas terapéuticos para CGA que además de tener una mayor efectividad tuvieran además un perfil de Toxicidad más aceptable que los regimenes actuales

La Capecitabina (9,10) es un Carbamato de la familia de las Fluoropirimidinas orales. Es convertida en 5-Fluorouracilo preferentemente en los tejidos tumorales por acción de la enzima Timidina Fosforilasa haciendo así más selectiva la actividad antitumoral y reduciendo la toxicidad sistémica (Figura 1)

La Capecitabina es una prodroga convertida inicialmente a 5'-deoxi-5'-fluoruridina por una Carboxilesterasa, posteriormente la Fosforilasa de Timidina (dThDPasa) la convierte en 5-FU. Al ser éste convertido en Monofosfato 5-fluoro-2-deoxiuridina, inhibe a la enzima Timidilato Sintetasa lo cual bloquea la síntesis de ADN.

Por otra parte el 5-FU es convertido en un Nucleótido Falso incorporado al ARN lo cual interfiere con la Síntesis de Proteínas. Se ha demostrado que la Fosforilasa de Timidina se encuentra en mayores concentraciones en las células neoplásicas (principalmente en las metástasis hepáticas) que en las normales.



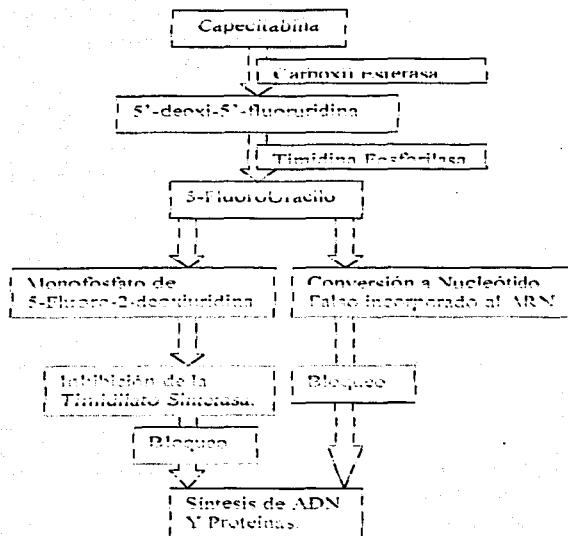


Figura # 1. Farmacocinética de la Capecitabina

Existen estudios experimentales en líneas celulares (c-26) de Cáncer Gástrico y Colorrectal en modelos animales resistentes a 5-FU que mostraron respuestas de hasta 80% (11). Específicamente en la línea celular HCT-8 de cáncer colorrectal se observaron mejores respuestas (74 vs 4%) con capecitabina que con 5-FU (12)

En estudios clínicos en distintas neoplasias sólidas se demostró que la dosis máxima tolerada era de 3000 mg/m²/día (13)

JUSTIFICACIÓN:

-Los resultados obtenidos con los regímenes de quimioterapia actuales brindan resultados pobres con una alta incidencia de efectos tóxicos que impactan negativamente en la calidad de vida y generan un alto costo

-Las Fluoropirimidinas Orales han demostrado su eficacia experimentalmente en Cáncer Gástrico, tienen un perfil de toxicidad baja, predecible y manejable. Lo anterior puede redundar en una mejoría en la Calidad de Vida, Respuesta Clínica y supervivencia

OBJETIVOS:

-Evaluar la Eficacia y Seguridad de la Capecitabina en primera línea como monodroga en pacientes con Cáncer Gástrico Localmente Avanzado y Metastásico, en cuanto a Respuesta y Supervivencia

-Determinar el Perfil de toxicidad de la Capecitabina en Cáncer Gástrico Avanzado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS:

Los Criterios de Inclusión fueron los siguientes: Edad 18-75 años, Diagnóstico Histológico de Adenocarcinoma Gástrico en estadio Localmente Avanzado o Metastásico al diagnóstico o bien recurrencia a 6 meses de cirugía, tener Enfermedad Medible, mantener un Desempeño Físico con ECOG 0-2, tener una expectativa de vida mayor a 3 meses, adecuadas funciones hepática, renal y reserva medular. Todos los pacientes brindaron su consentimiento por escrito.

La Capecitabina se administró a dosis de 2500 mg/m² VO dividido en 2 dosis durante 14 días y se repitió el ciclo cada 21 días.

La Evaluación de la respuesta se realizó de acuerdo a los Criterios de la OMS:

- Respuesta Completa: Desaparición de toda evidencia de actividad tumoral
- Respuesta Parcial: Reducción igual ó mayor del 50% de todas las lesiones medibles en al menos 2 ocasiones
- Enfermedad Estable: Reducción entre el 25 y 50% de todas las lesiones medibles, mantenido por al menos 4 semanas
- Enfermedad Progresiva: Incremento igual ó mayor al 25% de las lesiones medibles ó bien aparición de nuevas lesiones
- Beneficio Clínico: Mejoría en síntomas como náusea, vómito, intensidad del dolor y/o desempeño físico, mantenido por al menos 4 semanas

La toxicidad se evaluó de acuerdo a los Criterios de la OMS:

- Grado 0: No Toxicidad
- Grado 1: Toxicidad Leve
- Grado 2: Toxicidad Moderada
- Grado 3: Toxicidad Severa
- Grado 4: Toxicidad Grave

La dosis de Capecitabina era susceptible de modificarse de acuerdo a la Toxicidad Hematológica y No Hematológica. Se estipuló continuar la misma dosis en caso de que la Toxicidad presentada fuera Grado 0-2 y una reducción del 25% en caso de existir Toxicidad Grado 3-4. Con Toxicidad mayor de Grado 2 se debió detener la administración de Capecitabina y reiniciar al alcanzarse el nivel basal ó Grado 1. De igual modo se consideró suspender la administración del fármaco con diarrea Grado 1 hasta su resolución. Se permitía reiniciar el tratamiento hasta que la toxicidad se resolviera a menos de Grado 1 (excepto la Alopecia). Aquellos pacientes que requiriesen una demora mayor de 2 semanas debían salir del protocolo. Se consideró en caso de presentar Toxicidad Grado 3-4 reducir 25% de la dosis en el siguiente ciclo, si esa dosis era tolerada máximo con toxicidad Grado 0-2 se continuaría con ella (75% de la dosis original). En caso de presentar nuevamente toxicidad

Grado 3-4 se indicó una nueva reducción del 25% de la dosis (50% de la dosis original) la cual de ser tolerada permitía al paciente continuar el Protocolo. En caso de nuevamente presentar toxicidad Grado 3-4 se procedía a excluir al paciente del estudio.

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Una vez hecho el Diagnóstico y cumpliendo el paciente los Criterios de Inclusión, se procedía a iniciar los ciclos de Capecitabina a las dosis especificadas.

Se hizo a los pacientes una Evaluación Clínica Completa que incluía Evaluación del Desempeño Físico y de los Síntomas y una Exploración Física cada 21 días. La Calidad de Vida se evaluó en cada entrevista mediante el cuestionario validado EORTC QLQ-C30. Los estudios de laboratorio, hechos con cada evaluación clínica incluyeron Biometría Hemática Completa, Pruebas de funcionamiento Hepático, Glucosa, BUN, Creatinina, Sodio, Potasio, Cloro y Antígeno Carcinoembrionario. Cada 3 ciclos se realizaba una Tomografía Axial Computarizada y Endoscopia Digestiva Alta.

Se estipuló en caso de documentarse Respuesta Completa, continuar con el Tratamiento durante 1 año más después de la máxima respuesta; en caso de obtenerse Respuesta Parcial, continuar el Tratamiento hasta la Progresión ó Toxicidad Inaceptable ó bien hasta 1 año después de la máxima respuesta; en el caso de obtenerse Enfermedad Estable continuar el Tratamiento hasta la Progresión ó Toxicidad Inaceptable ó hasta un máximo de 1 año después de haber documentado la máxima respuesta y en caso de presentarse Enfermedad Progresiva estaba indicada la suspensión de la Capecitabina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 18 pacientes vírgenes a tratamiento, con Cáncer Gástrico Avanzado diagnosticado histológicamente y con enfermedad medible. Todos evaluables para toxicidad y 16 de ellos para respuesta.

Las características de los pacientes se muestran en la Tabla 3.

Total de Pacientes	18
Evaluables para Respuesta	16
Evaluables para Toxicidad	16
Sexo/	Masculino 10/Femenino 8
Razón	1-0-8
E.U.I.	55 años (rango 34-74)
Karnofsky	90 (70-100)
Características de la Enfermedad:	
Localmente Avanzada	2 (11.2%)
Metastásica	16 (88.8%)
Principales Sitios de Metástasis:	
Pérmico	10
Hígado	14
Supervivencia:	Mediana 6.5 meses (3-24)

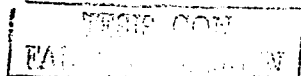
2 pacientes se perdieron después de 2 ciclos quedando 16 pacientes evaluables para Respuesta.

En ningún paciente se documentó una Respuesta Completa. 4 pacientes (25%) lograron una Respuesta Parcial. (en uno de ellos irresecable de inicio fue posible hacer una gastrectomía radical y estuvo libre de enfermedad por 9 meses). Por lo anterior la Respuesta Objetiva fue del 25%. 8 pacientes (50%) tuvieron enfermedad estable por más de 4 ciclos y 4 pacientes (25%) progresaron desde el principio.

10 pacientes (62.5%) experimentaron un beneficio clínico consistente en disminución de la náusea, mejor control analgésico y/o mejoría en la escala de Karnofsky.

El Tiempo a la Progresión tuvo una mediana de 18.4 semanas (rango de 8.9 a 26.7). La Supervivencia Global tuvo una mediana de 6.5 meses (rango 3.0 a 24.4) 95% IC (6.04-6.96), la Supervivencia proyectada a 1 año fue del 25% y a 2 años 6.3% (ver Tabla 4).

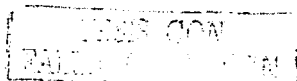
Respuesta Completa	0%
Respuesta Parcial	25%
Enfermedad Estable	50%
Progresión	25%
Tiempo a la Progresión	18.4 semanas (8.9-26.7)
Supervivencia Global	6.5 meses (3-24.4) IC (6.04-6.96)
Supervivencia a 1 año	25%
Supervivencia a 2 años	6.3%



En total se administraron 132 ciclos de tratamiento, con una mediana de 6 ciclos por paciente (rango 2-22) y en ningún caso se tuvo que discontinuar la quimioterapia por efectos adversos intolerables.

Los principales efectos tóxicos Grado 3-4 fueron Síndrome Mano-Pié en 6 de 132 ciclos administrados, Náusea y/o Vómito en 3 de 132 ciclos administrados, Estomatitis en 2 de 132 ciclos administrados. Todos los efectos tóxicos cedieron al efectuarse una disminución de la dosis.

No se registraron muertes asociadas al tratamiento.



CONCLUSIONES:

El Cáncer Gástrico constituye la 2ª causa de muerte por cáncer en nuestro país y la 1ª causa de muerte por neoplasias del tubo digestivo. Según datos de la SSA en el año 2001 causó 4986 decesos. Esta mortalidad se ve favorecida por el hecho de que un 75% de los nacientes se diagnostican en etapa avanzada (III B y IV) (2), donde el pronóstico del paciente es sombrío teniendo una supervivencia media de 6 a 10 meses y menos del 5% de los pacientes están vivos a 5 años.

Si bien se acepta que la quimioterapia paliativa puede beneficiar a los pacientes con CGA incrementando modestamente la supervivencia y mejorando la calidad de vida (3,4), no existe un tratamiento que pueda considerarse como estándar. Aunado a lo anterior, los esquemas de tratamiento empleados en la actualidad brindan tasas de respuesta de 15-20% con monoterapia y de 30-60% con tratamiento combinado (4), si bien esto va acompañado de una toxicidad importante (ver Tabla 5).

La Capecitabina, una prodroga de 5-FU del grupo de las fluoropirimidinas orales, es metabolizada mayormente a nivel de los tejidos tumorales lo que confiere una mayor selectividad. Se ha empleado exitosamente en Cáncer de Mama metastásico y en neoplasias gastrointestinales como Cáncer Colorrectal metastásico. Estudios en líneas celulares de Cáncer Gástrico mostraron actividad de la Capecitabina (11).

En el presente estudio de Fase II en un grupo de pacientes con CGA al diagnóstico ó recurrente, la Capecitabina por vía oral como 1ª línea de tratamiento, mostró una Respuesta Parcial de 25% (de acuerdo a los Criterios de la OMS), el 50% se mantuvo en Enfermedad Estable por más de 4 ciclos y el 62.5% presentó un Beneficio Clínico consistente en mejoría del Desempeño Físico, disminución de la náusea y/o el vómito y mejor control del dolor. La Supervivencia Global fue de 6.5 meses y se proyectó un 25% vivo a un año.

La Toxicidad Grado 3-4 fueron Síndrome Mano-Pié en 5 de 132 ciclos administrados, Náusea y/o Vómito en 3 de 132 ciclos administrados, Estomatitis en 2 de 132 ciclos administrados. Todos los efectos tóxicos cedieron al efectuarse una disminución de la dosis. No fue necesario discontinuar el tratamiento en ningún caso y no se presentaron muertes tóxicas (ver Tabla 5).

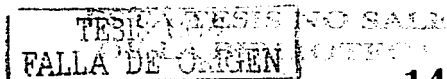


Tabla 5

	5-FU N=129	FAMTX N=122	PELF N=67	Capecitabina N=18
Leucopenia	25 (18%)	38 (31%)	43 (64%)	0
Neutropenia	43 (39%)	45 (43%)	-	0
Trombocitopenia	2 (2%)	6 (5%)	10 (28%)	0
Infección	9 (7%)	8 (7%)	8 (12%)	0
Nausea/Vómito	9 (7%)	10 (8%)	10 (15%)	3 (16.6%)
Mucositis	4 (3%)	11 (9%)	3 (6%)	0
Diarrea	6 (5%)	3 (3%)	-	1 (< 5%)
Síndrome Mano- Pie	0	0	-	1 (5.5%)
Alopecia	34 (27%)	23 (19%)	61 (91%)	0
Muerte Tóxica	-	3 (2%)	4 (2%)	0

Los datos anteriores demuestran que la Capecitabina es una droga activa en CGA como monoterapia en 1ª línea. Si bien no se aprecia un incremento evidente en la Supervivencia respecto a la Supervivencia Media de éstos pacientes, lo que sí es destacable es un 25% de Respuestas Parciales y principalmente su bajo perfil de toxicidad.

Los resultados en términos de Respuesta Objetiva, Tiempo a la Progresión, Supervivencia, Beneficio Clínico y Baja Toxicidad apoyan que la Capecitabina puede ser una alternativa como Primera Línea en Cáncer Gástrico Avanzado; principalmente como monoterapia podría considerarse su uso en pacientes ancianos, con Comorbilidad importante, o con Desempeño funcional pobre o limítrofe en los cuales es esperable una limitada tolerancia a la Quimioterapia.

Otra línea de investigación a futuro es incorporar la Capecitabina en esquemas multidroga combinándola con Mitomicina C ó Paclitaxel, ó bien sustituyendo al 5-FU en el FAMTX ó PELF.

Una consideración final es que se debe considerar a todo paciente con CGA un candidato potencial a ingresar a protocolos de estudio.

TESIS CON
FALLA DE CUBREN

BIBLIOGRAFIA

- 1 León, R. F. Domínguez, A. Quimioterapia Adyuvante en Cáncer Gástrico: Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. *Rev Inv Clin* 1992;44:221-7.
- 2 Schöffski, P. New Drugs for treatment of Gastric Cancer. *Ann Oncol* 2002;13 (Suppl 4):13-22.
- 3 Kelsen, D.P. Gastric Cancer en *Gastrointestinal Oncology*. LWW 2002. Pag. 409.
- 4 Wils, J. The Treatment of Advanced Gastric Cancer. *Semin Oncol*. 1996;23:397-406.
- 5 Klein, H.O. Long Term Results with 5-FU, Adriamycin, Methotrexate (FAMTx) in advanced gastric cancer. *Cancer Res*. 1990;10:1025-26.
- 6 Wilke, H. New Developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990;17:61-70.
- 7 McDonald, J.S. 5-FU, Mitomycin-C and Adriamycin (FAM): A new combination chemotherapy program for advanced gastric carcinoma. *Ann Int Med* 1980;93:533.
- 8 Cocconi, G. PELE versus FAMTX in metastatic gastric cancer. *Proceedings of ASCO* 2001;20:126a (abstr 50).
- 9 Van Cutsem, Developments in fluoropyrimidine therapy for gastrointestinal cancer. *Curr Opin Oncol* 1999;11:312-7.
- 10 Wagstaff, Capecitabine. *Drugs* 2003;53(2):219-235.
- 11 Caol, H. Antitumor efficacy of capecitabine against fluorouracil-sensitive and resistant tumors. *Proc OFASCO* 1997;16:226a (abstr 795).
- 12 Ishikawa, T. Capecitabine a new oral fluoropyrimidine carbamate with an improved efficacy profile over other fluoropyrimidines. *Proc OF ASCO*. 1997;16:226a (abstr 796).
- 13 MacKean, M. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(9):2977-85.

