



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
Facultad de Medicina – División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI



Sobrevida Global de pacientes con adenocarcinoma de páncreas irresecable y/o metastásico tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Revisión retrospectiva.

Tesis de postgrado para obtener el título de especialista en oncología médica

México DF a 24 de Noviembre de 2014

Dr. Ruben Valle Chantack. Residente de 5º año de Oncología Médica.

Teléfono 55 59 67 93 02. Correo: ruben117@hotmail.com

Asesor Clínico: Dr. Abdel Karim Dip Borunda.

Médico adscrito Oncología Médica. borund@hotmail.com. 55 14 14 92 29

Asesor Metodológico: Dr. Mario Pérez Martínez.

Médico adscrito Oncología Médica. maryoperez@aol.com

Dr. Juan Alejandro Silva. Profesor titular de especialidad. drsilva@mexis.com

Dr. Gabriel González Ávila. Jefe de la División de Educación e Investigación en

Salud. gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx

Agradecimientos:

A mi esposa Adriana por su apoyo y amor incondicional.

A mi madre Olga y mi hermana Elvira por enseñarme con su ejemplo.

A mi sobrina María Elvira por contagiarme de su alegría.

A mis maestros por ofrecerme su sabiduría.

A mis amigos por su comprensión.

A mis pacientes por su confianza.

A Dios por hacer posible todo lo anterior.

ÍNDICE

1. Antecedentes	4
2. Planteamiento del problema	16
3. Pregunta de estudio	17
4. Justificación	18
5. Hipótesis	19
6. Objetivo del estudio	20
7. Material y métodos	21
8. Aspectos éticos	26
9. Recursos	27
10. Cronograma de actividades	28
11. Resultados	29
12. Discusión	41
13. Bibliografía	42
14. Anexos	47

1. Antecedentes

Las neoplasias malignas del páncreas representan aproximadamente el 2% de todas las neoplasias a nivel mundial ⁽¹⁾.

A nivel mundial, el cáncer de páncreas corresponde a la octava causa de muerte por cáncer en hombres (138, 100 muertes anuales) y la novena en mujeres (127,900 muertes anuales) ⁽¹⁾. En México, el cáncer de páncreas es la quinta causa de muerte por cáncer no hematológico en hombres y la séptima en mujeres ⁽²⁾.

En los Estados Unidos de América se reporta una incidencia anual de 46,420 pacientes y la gran mayoría de dichos paciente fallecerán de forma secundaria a la enfermedad, colocándola como la cuarta causa de muerte atribuible a cáncer tanto en hombres como en mujeres ⁽¹⁾.

Histopatológicamente, la mayor parte de los tumores malignos, corresponden a adenocarcinomas de tipo ductal, seguido en frecuencia por otros tipos derivados de la porción exocrina y son menos frecuentes los derivados de células endocrinas.

El mayor impacto que representa el cáncer de páncreas se debe a su alta tasa de letalidad, estimándose la sobrevida global a 5 años en 4.6% en Estados Unidos de América y en Europa se reporta 4%.

El cáncer de páncreas es más común en hombres que en mujeres, disminuyendo la diferencia conforme se incrementa la edad. La incidencia del cáncer se incrementa de forma exponencial conforme avanza la edad, siendo rara en las primeras tres décadas de la vida y alcanzando el máximo entre la séptima y octava década de la vida.

El cáncer de páncreas rara vez se presenta antes de los 45 años de edad, pero la incidencia crece rápidamente después de dicha edad.

El rol de la agregación familiar se sugiere debido a que entre el 5 a 10% de pacientes con cáncer de páncreas exocrino tienen por lo menos un familiar de primer grado afectado por el mismo padecimiento, el riesgo de un individuo con historia familiar de cáncer de páncreas oscila entre 1.5 a 13 %. El riesgo parece ser particularmente alto para aquellos individuos provenientes de familias con un caso de cáncer de páncreas de edad temprana (antes de los 50 años) ^(3, 4).

Diversos estudios sugieren que entre 3 a 16 % de los pacientes con cáncer de páncreas portan un síndrome genético conocido predisponente para cáncer de páncreas o una historia familiar sugerente de predisposición a cáncer de páncreas ^(3, 4).

Síndromes de susceptibilidad heredada al cáncer:

La agregación familiar de susceptibilidad al cáncer de páncreas se presenta en aproximadamente 5 a 10 por ciento de los pacientes. Existen dos categorías amplias de riesgo heredado para el desarrollo de cáncer de páncreas: síndromes definidos de riesgo para múltiples cánceres incluyendo el de páncreas y el cáncer pancreático familiar. De cualquier forma, combinados, estos factores genéticos contribuyen en

menos del 20 por ciento de la agregación familiar observada, sugiriendo que otros genes de susceptibilidad aún no identificados pudieran existir.

Pancreatitis crónica no hereditaria: la Inflamación crónica del páncreas es un factor de riesgo para cáncer de páncreas. En un reporte del Grupo Internacional de Estudio de Pancreatitis se dio seguimiento a 2015 pacientes con pancreatitis crónica por una media de 7.4 años durante los cuales 56 pacientes desarrollaron cáncer de páncreas. Los datos esperados para dicha población y calculados según la incidencia específica de cada país para cáncer de páncreas y ajustados para edad y sexo era de 2.13 casos, resultando en un incremento atribuible a la pancreatitis crónica de 26.3 veces ⁽⁵⁾.

Diabetes mellitus y resistencia a la insulina: en un meta análisis de 35 estudios de cohorte (predominantemente pacientes con Diabetes tipo 2) el riesgo relativo para cáncer de páncreas en pacientes diabéticos comparados contra no diabéticos fue del 1.94 (IC 95% 1.66-2.27) ⁽⁶⁾. Se encuentran otros estudios discordantes entre el establecimiento de papel como etiología o consecuencia entre la diabetes mellitus y el cáncer de páncreas ⁽⁷⁾.

Otros factores ambientales ⁽⁸⁻¹⁴⁾:

Tabaquismo En múltiples estudios de cohorte y casos y controles el riesgo relativo para desarrollar cáncer de páncreas entre los fumadores es de al menos 1.5 veces, dicho riesgo se incrementa de acuerdo a la cantidad de cigarrillos consumidos.

Obesidad y vida sedentaria Diversos estudios apoyan la asociación entre la falta de actividad física y el riesgo de presentar cáncer de páncreas. En un estudio de

seguimiento a profesionales de la salud se relacionó un índice de masa corporal de 30 kg/m² a un riesgo relativo de 1.7 en comparación con un índice de masa corporal de 23 kg/m² para el desarrollo de cáncer de páncreas. En el mismo estudio se encontró una relación inversa entre el nivel de actividad física y el riesgo de cáncer de páncreas (Riesgo relativo de 0.45 para desarrollo de cáncer de páncreas en las categorías con mayor actividad física).

Dieta: de acuerdo a un estudio de casos y controles de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América se encontró un menor riesgo para el desarrollo de cáncer de páncreas en individuos cuyas dietas cumplieran con la mayoría de las especificaciones de las guías dietéticas alimentarias para americanos (HR 0.85). El papel etiológico del consumo de alcohol y café no ha sido demostrado.

Tratamiento del cáncer de Páncreas.

Resección quirúrgica: La resección quirúrgica es la única opción de tratamiento potencialmente curativa, desafortunadamente solo entre 15 a 20% de los pacientes son candidatos para pancreatectomía, el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas es pobre aún en aquellos con enfermedad potencialmente resecable, la posibilidad de la resección quirúrgica se encuentra determinada fundamentalmente por la evaluación de imagen.

La enfermedad que se encuentra limitada al páncreas y ganglios linfáticos peri pancreáticos (estadios I, IIA y IIB) es más susceptible de ser curada con resección quirúrgica. Los tumores con involucro limitado de los vasos mayores peri pancreáticos como la vena mesentérica superior, vena porta, arteria mesentérica superior o arteria hepática pueden ser en algunos casos resecables ⁽¹⁵⁾.

Se considera como irresecable aquella enfermedad que se presenta con metástasis hepáticas, en peritoneo, epiplón o cualquier sitio extra abdominal, o bien, aquella que envuelve en más de la mitad, ocluye o trombosa la arteria mesentérica superior o afecta en forma no re construible la vena mesentérica superior o la confluencia de ésta con la vena portal, o aquella enfermedad que involucra directamente la vena cava inferior, aorta o tronco celíaco, definiéndose la afección directa como la ausencia de un plano graso que divida el tumor de las estructuras en el estudio de tomografía computada o el ultrasonido endoscópico.

Quimioterapia

Terapia de agente único

La quimioterapia de agente único ha sido la piedra angular del tratamiento del adenocarcinoma de páncreas irresecable, de cualquier forma ninguna monoterapia ha demostrado respuestas objetivas de más de 10 por ciento o sobrevividas medias de más de 7 meses.

La razón para la relativa quimio resistencia del cáncer de páncreas no está clara, entre las hipótesis se encuentra la sobre expresión del gen de retinoblastoma que podría relacionarse con la evasión a la quimioterapia.

Gemcitabine

La monoterapia con gemcitabine se recomienda tradicionalmente para pacientes con estado funcional ECOG de 2 o mayor quienes no son candidatos a regímenes más intensivos.

Gemcitabine es un análogo nucleósido, los estudios iniciales sugirieron una respuesta objetiva baja, entre el 6 al 11 % cuando se administraba como mono droga a dosis de 800 mg por m² en forma semanal por 3 semanas cada cuatro semanas ⁽¹⁶⁾, sin embargo se ha observado beneficio clínico aún en pacientes que carecen de respuesta objetiva por estudios de imagen ⁽¹⁷⁾.

Fluoropirimidinas

5 fluorouracilo ha sido extensamente estudiado desde la década delos 50s, los estudios contemporáneos de 5 fu modulado con leucovorin en pacientes con

adenocarcinoma de páncreas avanzado sugieren una tasa de respuesta muy baja de entre 0 a 9 % y sobrevidas medias de 2.5 a 6 meses ya sea con esquemas de infusión o bolos^(18,19).

Capecitabine: su eficacia a dosis de 1250 mg por m² vía oral dos veces al día por 14 días en ciclos de 21 días ha sido estudiada en diversos trabajos, en uno de los más representativos aunque la respuesta objetiva fue solo del 7 por ciento, el beneficio clínico fue del 24 por ciento. El tratamiento fue bien tolerado en términos generales con toxicidades grado 3: síndrome mano pie del 17 %, náusea del 10 % y diarrea del 12%⁽²⁰⁾.

S1: como monoterapia representa una alternativa razonable a gemcitabine para aquellos pacientes no candidatos a esquemas más intensivos y que prefieran la conveniencia de un régimen oral.

S1 es una pirimidina fluorada que incluye tres agentes distintos tegafur, gimeracil y oteracil, en el estudio fase III GEST S1 demostró ser no inferior a gemcitabine monoterapia en términos de sobrevida global media con 9.7 meses contra 8.8 meses de gemcitabine y la tasa de respuesta objetiva fue mayor con S1 con un 21% contra 13 %, las toxicidades hematológicas grado 3 o 4 fueron mayores con gemcitabine pero las no hematológicas grado 3 o 4 fueron similares en ambos grupos⁽²¹⁾.

Se han realizado múltiples estudios con otras clases de fármacos, entre los más estudiados se encuentran las antraciclinas, ifosfamida y taxanos, sin embargo ninguno ha demostrado ofrecer un mayor beneficio.

Quimioterapia de combinación

Con pocas excepciones los regímenes con múltiples drogas se asocian con mayores tasas de respuesta pero sin beneficio claro en la sobrevida global.

FOLFIRINOX, esquema compuesto de fluoropirimidina modulada con leucovorin, además de irinotecan y oxaliplatino constituye el esquema recomendado en la actualidad para la primera línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de páncreas metastásico con ECOG 0 o 1 y un nivel de bilirrubinas séricas totales de menos de 1.5 veces el valor normal. La superioridad del régimen FOLFIRINOX sobre gemcitabine monoterapia fue sugerida inicialmente en un estudio fase II y posteriormente fue expandido al estudio fase III ACCORD 11⁽²²⁾.

La combinación de gemcitabine mas capecitabine ha demostrado superioridad sobre gemcitabine monoterapia en términos de tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global ⁽²³⁾.

Cuidados paliativos

A través del curso de la enfermedad la mayoría de los pacientes sufrirán de múltiples síntomas y requerirán de numerosas intervenciones con objeto de paliarlos. Los objetivos más comunes serán control del dolor, ictericia obstructiva, obstrucción intestinal, trombosis venosa profunda, depresión e insuficiencia exocrina pancreática.

Ictericia: las opciones para la paliación de la obstrucción de la vía biliar son bypass quirúrgico o colocación de endoprótesis a través del área obstruida ya sea por vía endoscópica o percutánea, regularmente la colocación quirúrgica se reserva para aquellos pacientes en los que técnicamente no es posible alguna de los otros abordajes o en aquellos que se determinan como irreseccables en el transcurso de la exploración quirúrgica. Estudios aleatorizados y un meta análisis han concluido que no existe diferencia en sobrevida entre la colocación endoscópica de endoprótesis y el bypass quirúrgico en el manejo de la ictericia obstructiva por cáncer, sin embargo los pacientes con derivación con endoprótesis presentaron admisiones hospitalarias más frecuentes por oclusión de la endoprótesis, ictericia recurrente y colangitis, pero menor morbilidad y mortalidad relacionadas al procedimiento ⁽²⁴⁾.

El dolor es un síntoma frecuente de los pacientes con cáncer de páncreas, la paliación del mismo puede ser lograda con analgésicos opioides en ocasiones, en casos de difícil manejo es posible utilizar el bloqueo del plexo celíaco y la radioterapia.

El bloqueo del plexo celíaco consiste en la ablación de las fibras aferentes transmisoras del dolor mediante la inyección de alcohol, se puede realizar en forma percutánea, quirúrgica o con guía ultrasonográfica, encontrándose una efectividad

mayor a la de la terapia farmacológica como modalidad única en el control del dolor a corto y largo plazo ⁽²⁵⁾. La radioterapia con haz externo se asocia con un control del dolor por cáncer de páncreas de entre 35 a 65 por ciento y frecuentemente proporciona mejoría en síntomas de caquexia y obstrucción intestinal, sin embargo su pleno efecto puede demorar varias semanas, por lo que no se constituye en el método preferido ⁽²⁶⁾.

Trombo embolismo: La incidencia de trombo embolismo venoso es de 4 a 7 veces mayor en pacientes con cáncer de páncreas que en otros adenocarcinomas, la posibilidad de trombo embolismo es mayor en los primeros tres meses después del diagnóstico y el tratamiento con quimioterapia incrementa aún más el riesgo de padecerlo, la presencia de trombo embolismo se asocia fuertemente con mayor mortalidad ⁽²⁷⁾.

Factores pronósticos ^(28, 29,30):

Se ha intentado establecer un score de riesgo para mortalidad por cáncer de páncreas que originalmente se evaluó en forma perioperatoria en casos resecables, pero que en algunos estudios se ha tratado también en el terreno de cáncer irresecable, se hace mención de los hasta ahora identificados plenamente.

Aquellos factores de mal pronóstico identificados en enfermedad resecable, pero que por la naturaleza del presente trabajo y al no corresponder a la población estudiada no se abordarán con mayor detalle: márgenes de resección, invasión perineural y perivascular, grado de diferenciación y número de ganglios linfáticos metastásicos.

Aquellos factores aplicables a la población del presente estudio:

- 1.- Tamaño del tumor: menor sobrevida global con pacientes cuyo tumor mide en su diámetro máximo más de 3 cm.
- 2.- Estadio clínico con tasas de sobrevida en decremento progresivo de acuerdo al estadio clínico.
- 3.- Niveles séricos de Ca 19.9: los cortes para establecer pronóstico se han identificado en niveles de 7619 +/- 3264 U/ml para sobrevidas de menos de 6 meses y de 497 +/- 144 U/ml para sobrevida mayor a 6 meses.
- 4.- Albúmina con valores de 3.2 +/-0.1 g/dl en relación a sobrevidas menores a 6 meses y aquellos pacientes con niveles de 3.7+/-0.1 g/dl correlacionado a pronóstico de sobrevida de más de 6 meses.
- 5.- Fosfatasa alcalina niveles de 545 +/- 66 U/L relacionan a sobrevida global menor de 6 meses y niveles de 298+/- 51 U/L sobrevida mayor de 6 meses.

6.- Leucocitos totales 11 400 +/- 500 células/ul sobrevidas menores de 6 meses y aquellos de 7 600 +/- 300 cél/ul con sobrevidas mayores de 6 meses.

7.- Tabaquismo que pronostica mayor mortalidad según uno de los estudios más extensos que se han realizado, incrementado la mortalidad en forma proporcional al índice tabáquico.

2. Planteamiento del problema

La mediana de supervivencia de acuerdo a la literatura mundial de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas irresecable y/o metastásico es de entre 4 a 5% a 5 años, no contamos con estudios que reporten la sobrevida global en nuestra población.

Se desconocen los datos del beneficio real en términos de sobrevida global en los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o irresecable tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica en la UMAE de Oncología del CMN Siglo XXI.

3. Pregunta de Estudio

¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de páncreas irresecable o metastásico tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

4. Justificación

El presente estudio permitirá conocer cuál es la supervivencia global de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas irresecable o metastásico tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

5. Hipótesis: Los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de páncreas irresecable o metastásico tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI tienen una supervivencia similar a la reportada en la literatura mundial.

6. Objetivo del estudio: Determinar la sobrevida global de los pacientes adultos con adenocarcinoma pancreático metastásico o irresecable tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Desenlace primario: Evaluar la sobrevida global de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de páncreas metastásico o irresecable tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Desenlaces secundarios:

- Analizar la sobrevida libre de progresión con quimioterapia.
- Identificar las toxicidades grado 3 y 4 de los esquemas más comúnmente utilizados.

7. Material y métodos.

- a. Diseño del estudio longitudinal retrospectivo, observacional, analítico.
- b. Universo de trabajo: Pacientes derechohabientes atendidos en la UMAE Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de adenocarcinoma del páncreas irresecable o metastásico tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de oncología médica.
- c. Tipo de muestreo y tamaño de la muestra. Por el diseño del estudio no se requiere realizar muestreo ni cálculo de muestra. Se evaluará una cohorte retrospectiva de casos consecutivos de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas metastásico o irresecable, atendidos con quimioterapia en el servicio de oncología médica en la UMAE Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI en los últimos 5 años.
- d. Criterios de Selección
 - a. Criterios de inclusión:

Pacientes mayores de 18 años tratados en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI.

Diagnóstico histológico de adenocarcinoma de páncreas.

Enfermedad categorizada como irresecable o metastásica mediante evaluación radiológica y/o quirúrgica.

Pacientes que hayan sido tratados con por lo menos un ciclo de quimioterapia.

b. Criterios de exclusión:

Enfermedad temprana resecable.

Enfermedad recurrente.

c. Criterios de eliminación:

Falta de reporte histopatológico.

Expediente incompleto.

Antecedente de un cáncer de segundo primario.

d. Definición operacional de variables:

Enfermedad no resecable: Enfermedad que se presenta con metástasis hepáticas, en peritoneo, epiplón o cualquier sitio extra abdominal, o bien, aquella que envuelve en más de la mitad, ocluye o trombosa la arteria mesentérica superior o afecta en forma no re construible la vena mesentérica superior o la confluencia de ésta con la vena portal, o aquella enfermedad que involucra directamente la vena cava inferior, aorta, tronco celíaco definiéndose la afección directa como la ausencia de un plano graso que divida el tumor de las estructuras en el estudio de tomografía computada o el ultrasonido endoscópico.

Enfermedad metastásica: Enfermedad que se presenta con actividad tumoral evidente en un órgano diferente al de origen ya sea por estudios de radiodiagnóstico o clínica.

Procedimientos paliativos: serie de medidas constituidas por la atención que se brinda para mejorar la calidad de vida de los pacientes de una enfermedad grave o potencialmente mortal. La meta del cuidado paliativo es prevenir o tratar lo más rápidamente posible los síntomas de una enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento de una enfermedad y los problemas psicológicos, sociales y espirituales relacionados con una enfermedad o su tratamiento, sin acelerar ni retrasar la muerte.

Progresión de la enfermedad: Incremento de por lo menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros.

Enfermedad estable: Disminución menor al 30% o incremento de hasta 19% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros.

Respuesta parcial: Disminución de por lo menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros.

Respuesta completa: Desaparición de todas las lesiones diana.

Tasa de supervivencia global: Se refiere al porcentaje de pacientes vivos después de cinco años, independientemente de la causa de muerte. Se considera en este estudio la medición a partir del inicio del tratamiento hasta la

muerte por cualquier causa. Se incluirán como muertes los pacientes a los que se les haya perdido el seguimiento.

Sobrevida libre de progresión: período de tiempo durante y después del tratamiento en el que el paciente vive con la enfermedad pero no existe progresión de la misma.

Evento adverso: enfermedad, signo o síntoma temporalmente asociado con el uso de un medicamento o procedimiento que puede o no ser consecuencia del mismo.

Factor pronóstico: Situación, afección o característica del paciente que puede usarse para calcular la probabilidad de recuperación de una enfermedad o la probabilidad de que la enfermedad recurra o progrese.

Factor predictivo: cualquier medición asociada con respuesta a un tratamiento dado.

Tolerancia al tratamiento: definido por el tipo y severidad de eventos adversos que se presenten durante la administración del tratamiento. Considerando en este estudio solo eventos adversos grado 3 y/o 4.

Evento adverso: cualquier alteración clínica o de laboratorio no intencionada y desfavorable para el paciente que se asocie temporalmente con el

uso de algún tratamiento médico o procedimiento, sea o no considerada con causa en dicho tratamiento o procedimiento.

Evento adverso grado 3: Evento severo y/o medicamente significativo pero que no pone en riesgo la vida inmediatamente. Requiere hospitalización.

Evento adverso grado 4: Evento que pone en riesgo la vida a corto plazo. Requiere intervención urgente.

- e. Procedimientos: mediante la base de datos del servicio de oncología médica con la que se cuenta a partir de los formatos Prometeo llenados con cada paciente de reciente ingreso a nuestro servicio, se elegirán los casos que cumplan con los criterios de selección, posteriormente se revisarán en el archivo de nuestro hospital cada expediente y se registrarán los datos en relación a sobrevida global y desenlaces secundarios ya especificados.
- f. Análisis estadístico: Los análisis poblacionales se realizarán mediante pruebas descriptivas y las comparaciones de las diferencias mediante Chi cuadrada, los análisis de sobrevida se realizarán mediante Kaplan Meier y pruebas de rango logarítmico. Para la identificación de factores pronósticos y predictivos se aplicarán pruebas para análisis multivariado.

8. Aspectos Éticos.

Por tratarse de un estudio retrospectivo sin intervención en el paciente no se requiere consentimiento informado. No existe ningún riesgo físico para los pacientes durante el mismo.

9. Recursos:

A. Humanos. El investigador principal, tiene como principal labor, la recolección e interpretación de la información obtenida en el estudio. Los asesores del estudio, el jefe de Servicio y el titular del Curso de oncología médica supervisarán el contenido y la realización de cada una de las fases del protocolo.

B. Financiamiento:

Recibimos apoyo por parte del Hospital de Oncología para el análisis de expedientes físicos y electrónicos y la recolección de datos a partir de los mismos. Los fármacos utilizados en el tratamiento de los pacientes así como los estudios de laboratorio y gabinete forman parte de la atención del cuadro básico en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS.

C. Especificar patrocinadores.

No tendremos patrocinadores.

D. Físicos.

Expediente físico y expediente electrónico. No se requirió equipo especializado para la recolección de datos. La información se procesó con un servidor del investigador principal, y los programas para su procesamiento fueron obtenidos de forma gratuita de la red.

10. Cronograma de Actividades

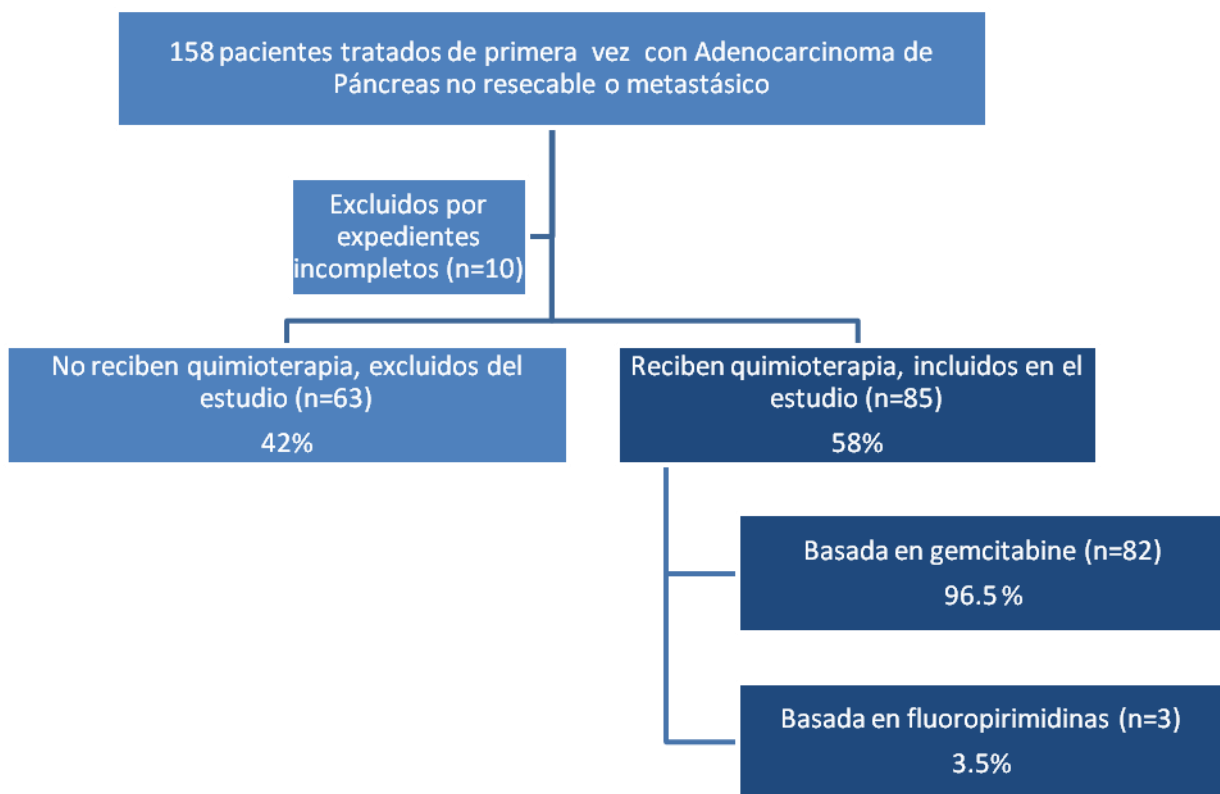
Programa de trabajo: Año 2014

Enero	Febrero- Marzo	Abril	Mayo- Septiembre	Octubre
Planeación	Realización	Recolección	Procesamiento de datos	Reporte final

11. Resultados

Se revisaron un total de 158 registros clínicos correspondientes al período de Junio de 2010 a Junio de 2013, de los cuales 148 cumplían con expediente clínico completo.

De los 148 pacientes con expediente completo sólo 85 cumplían los criterios de inclusión del estudio, ya que 63 pacientes, es decir, el 42 por ciento no recibió ni siquiera un ciclo de quimioterapia, siendo el principal motivo para no recibirla el mal estado funcional medido por la escala de ECOG.



Características demográficas

La media de edad general al inicio del tratamiento fue de 62.8 años (rango de 40 a 82 años). La distribución según sexo fue discretamente superior para el sexo masculino con 50.58 % mientras que el sexo femenino representó 49.42%.

Con una discreta mayoría existieron más estadios no metastásicos irresecables con 52% contra estadios metastásicos en 48% de la población estudiada.

Tabla 1. Distribución según edad.

Total de pacientes n=85 (100%)		
<i>Edad</i>		
40-50 años	12	14.11 %
51-60 años	26	30.58 %
61-70 años	23	27.05 %
71-80 años	21	24.70 %
81 años y mayores	3	3.52 %
Total	85	100%

Tabla 2. Distribución según sexo.

Total de pacientes n=85 (100%)		
<i>Sexo</i>		
Masculino	43	50.58 %
Femenino	42	49.42 %
Total	85	100%

Tabla 3. Distribución según estadio clínico

Total de pacientes n=85 (100%)		
<i>Estadio clínico</i>		
IV	41	48 %
Otros (irresecables)	44	52 %
Total	85	100%

Desenlaces

82 pacientes (96.5%) recibieron tratamiento de primera línea con esquemas basados en gemcitabine y tan solo 3 de los 85 pacientes incluidos, es decir 3.5 por ciento de los pacientes recibieron tratamiento de primera línea con fluoropirimidinas (2 con FOLFIRINOX y uno con FOLFOX 6 modificado).

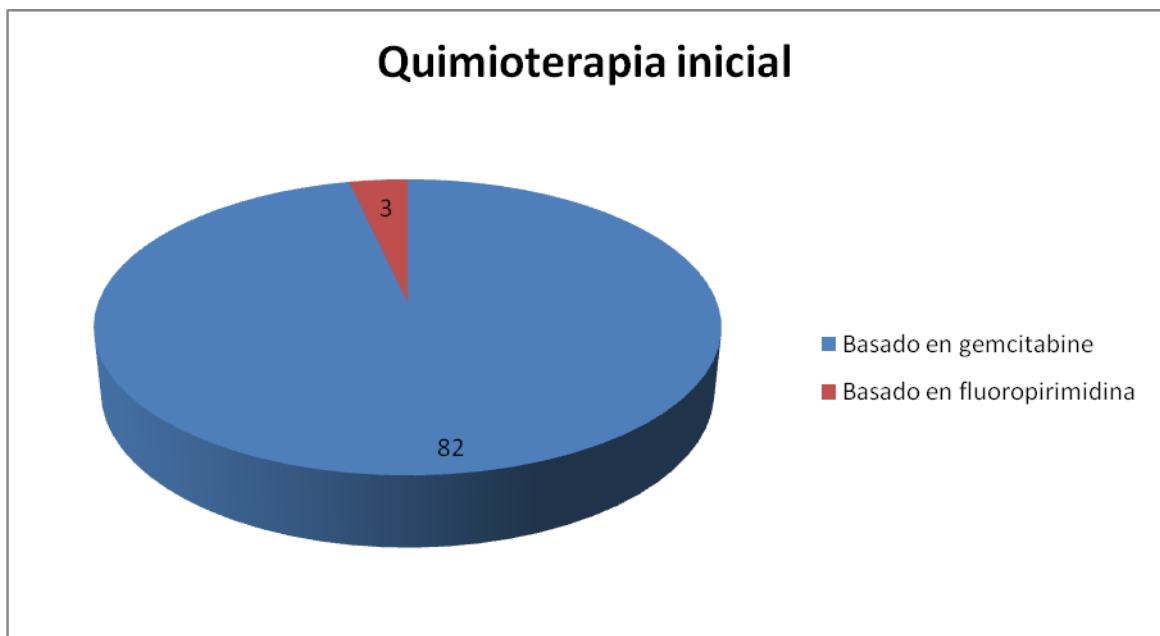


Gráfico 1. Esquema inicial de quimioterapia (n=85).

De los 85 pacientes incluidos en el estudio, la mediana de ciclos de quimioterapia recibida fue de 5.8 ciclos por paciente en forma general (rango de 1 a 18 ciclos).

La media de ciclos recibidos con esquemas basados en gemcitabine fue de 5.9 ciclos por paciente y con esquemas con base en fluoropirimidinas de 5.3 ciclos por paciente.

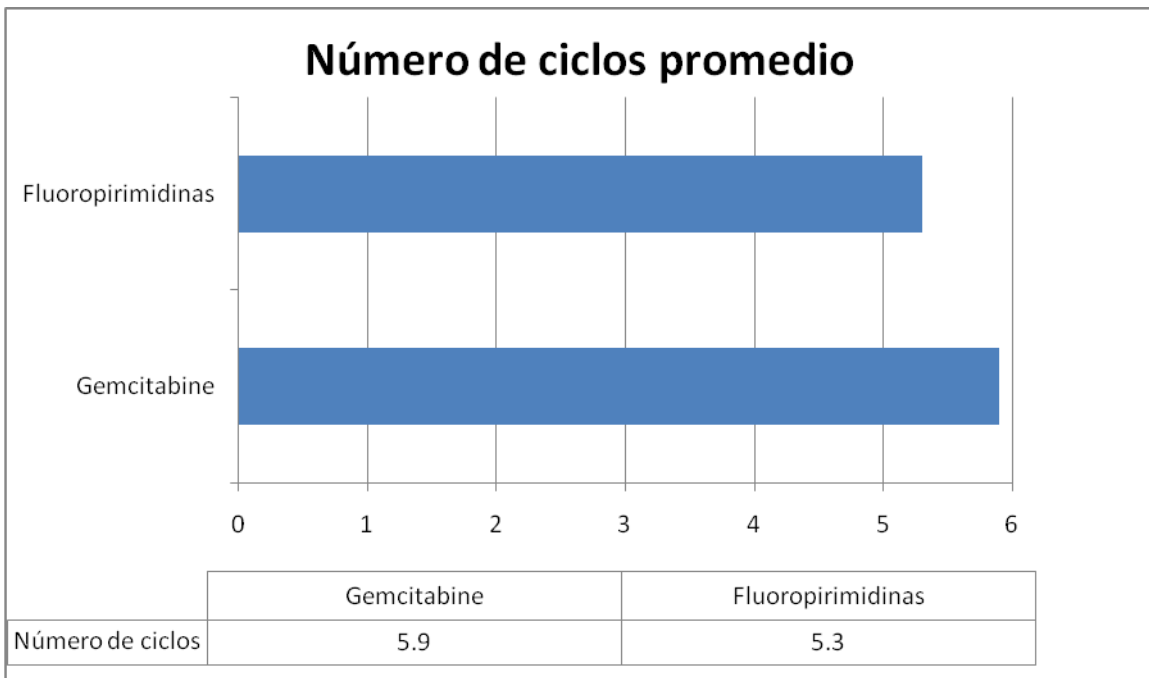


Gráfico 2. Número promedio de ciclos de quimioterapia recibidos.

La sobrevida global media de los pacientes recibiendo quimioterapia fue de 9.17 meses, la cual es muy aproximada a la reportada en la literatura mundial^(16,17, 21, 22, 23).

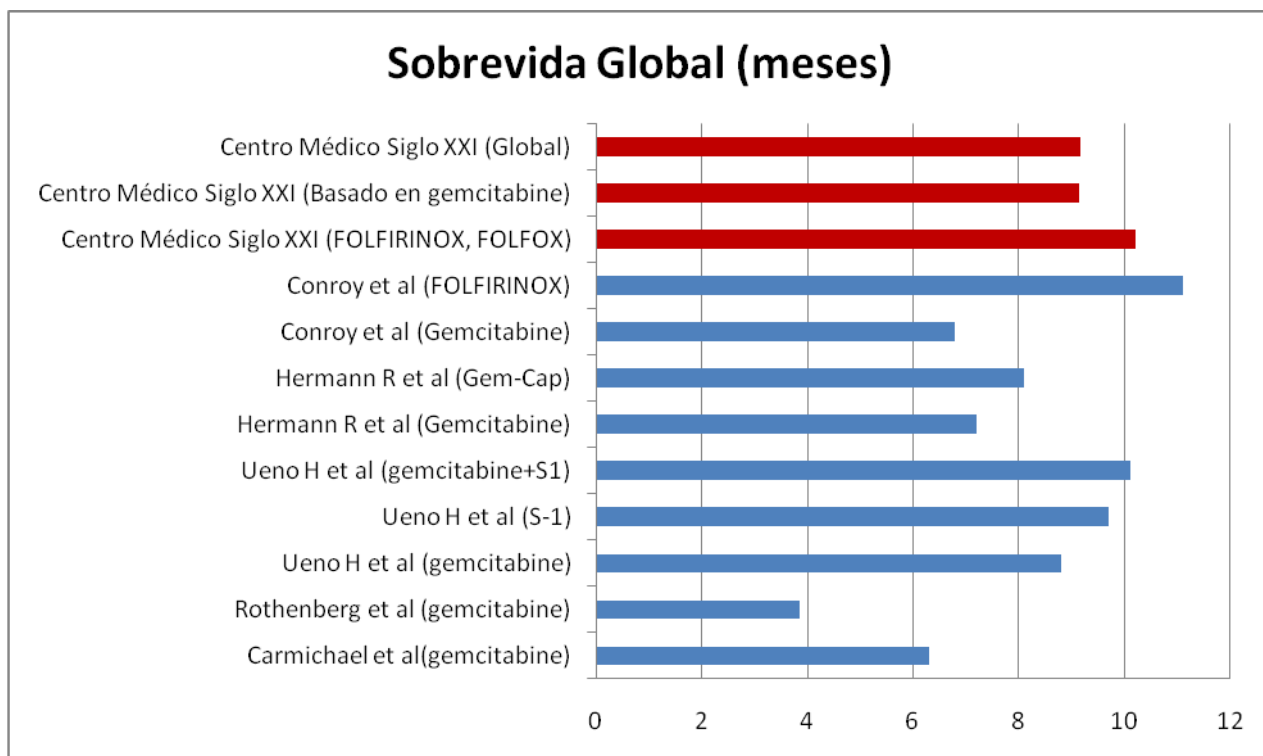
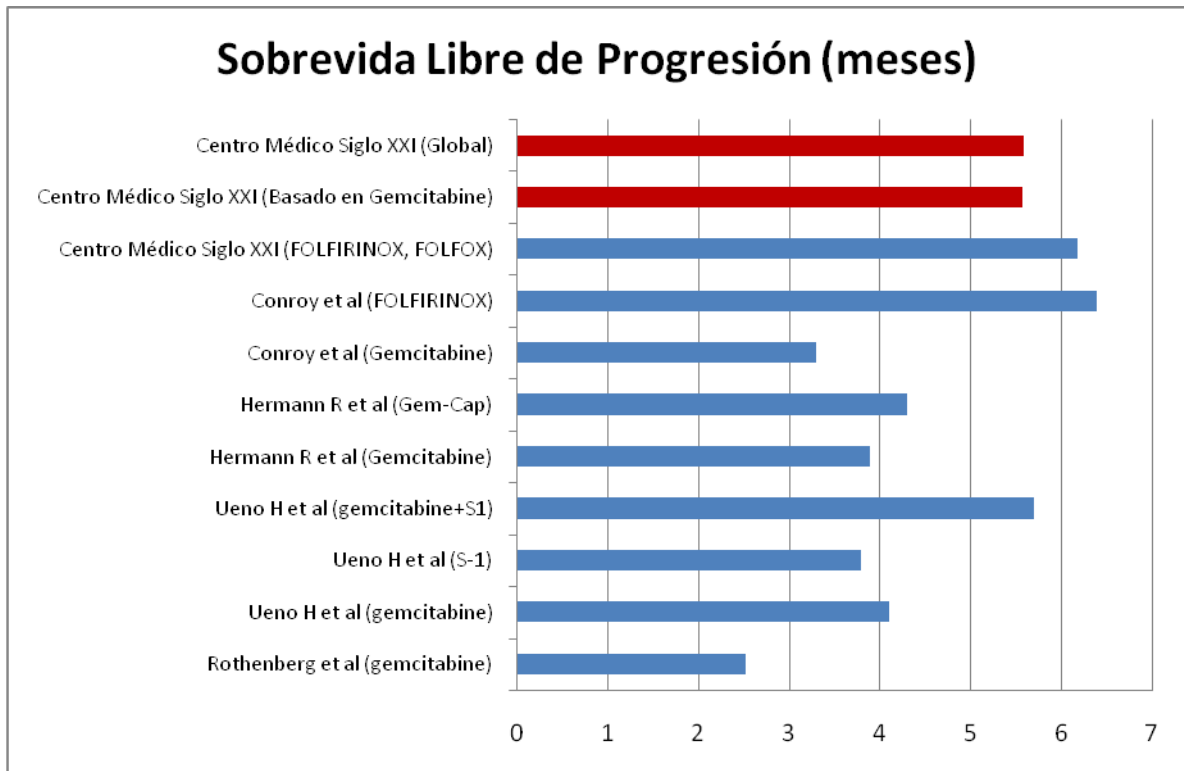


Gráfico 3. Sobrevida Global

En el análisis según tipo de quimioterapia aquellos que recibieron fluoropirimidinas tuvieron sobrevida global media de 10.2 meses y los que recibieron gemcitabine 9.13 meses.

La sobrevida libre de progresión en general fue de 5.59 meses, teniendo el grupo de tratamiento con Fluoropirimidinas media de 6.18 meses y el de gemcitabine 5.57 meses.



Gráfica 4. Sobrevida libre de progresión. Comparativa con controles históricos.

Análisis de subgrupos. Sobrevida de acuerdo a edad.

Se observó una menor sobrevida global en el subgrupo de pacientes mayores de 81 años, quienes obtuvieron una sobrevida global media de 7.02 meses en contraste con los 9.17 meses obtenidos por la población general, también se observó menor beneficio en término de sobrevida libre de progresión en el mismo subgrupo de mayores de 81 años (3.82 meses vs 5.59 meses).

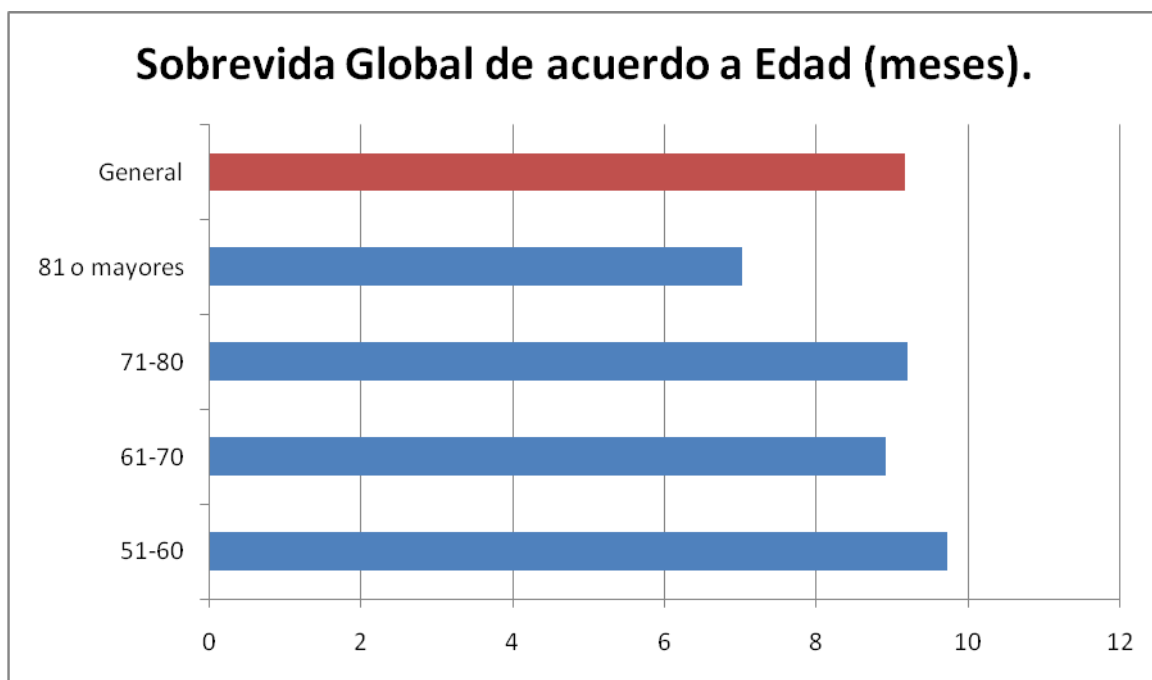


Gráfico 5. Sobrevida global de acuerdo a edad (meses).

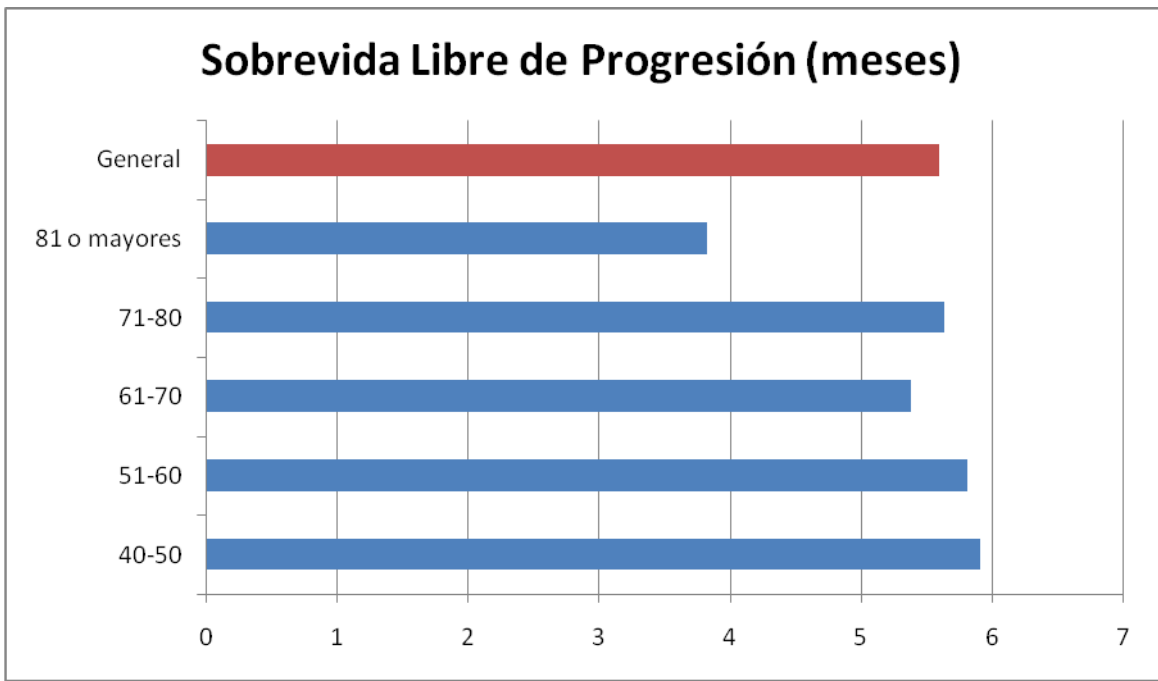


Gráfico 6. Sobrevida libre de progresión de acuerdo a edad (meses).

Análisis de subgrupos. Sobrevida de acuerdo a albúmina sérica.

65 de los 85 pacientes contaron con determinación sérica de albúmina inicial, los cuales fueron objeto de un análisis de subgrupo, observándose una tendencia a mejor sobrevida global y sobrevida libre de progresión según el nivel sérico inicial.

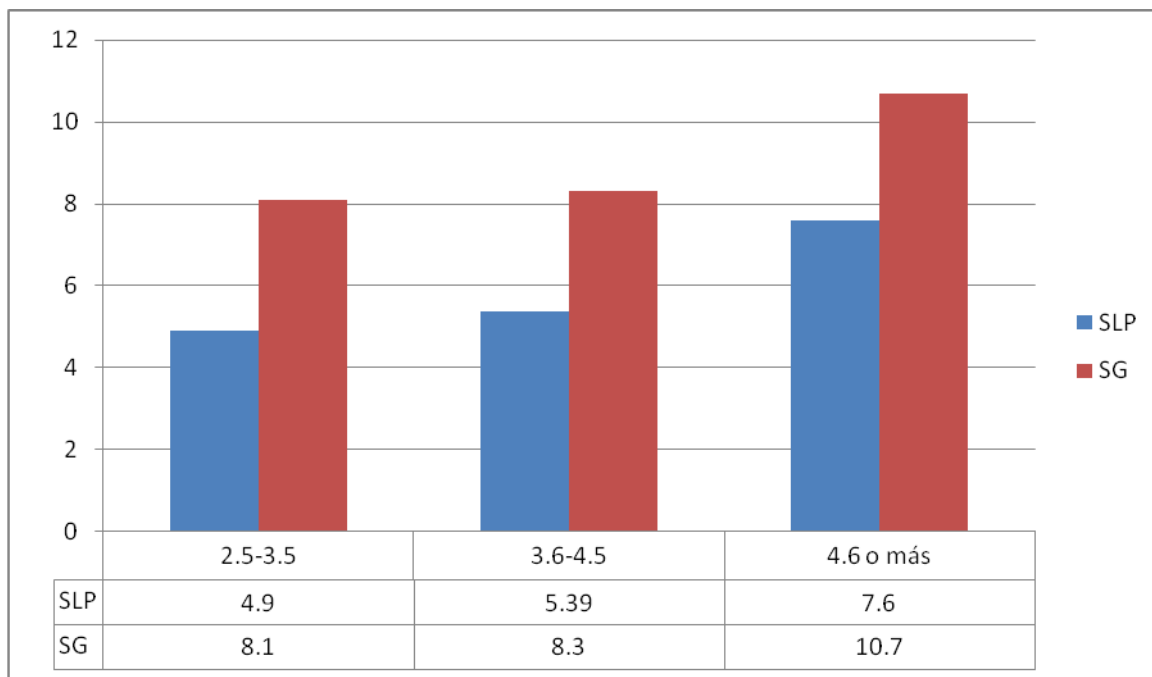


Gráfico 7. Sobrevida global y libre de progresión en meses de acuerdo a nivel de albúmina sérica inicial (g/dl).

Análisis de subgrupos. Sobrevida de acuerdo a nivel sérico inicial de antígeno Ca 19.9.

Se analizaron 73 de los 85 pacientes que contaban con resultado impreso o electrónico verificable de Ca 19.9 y se analizaron las variables de sobrevida global y sobrevida libre de progresión, el 80 % de los pacientes presentaron elevación de dicho antígeno respecto al valor superior normal del laboratorio, es decir un 20% no presentó elevación lo cual es discretamente mayor a lo reportado a nivel mundial. Se observó una respuesta concordante con mejor pronóstico de acuerdo a los niveles séricos iniciales de dicho antígeno.

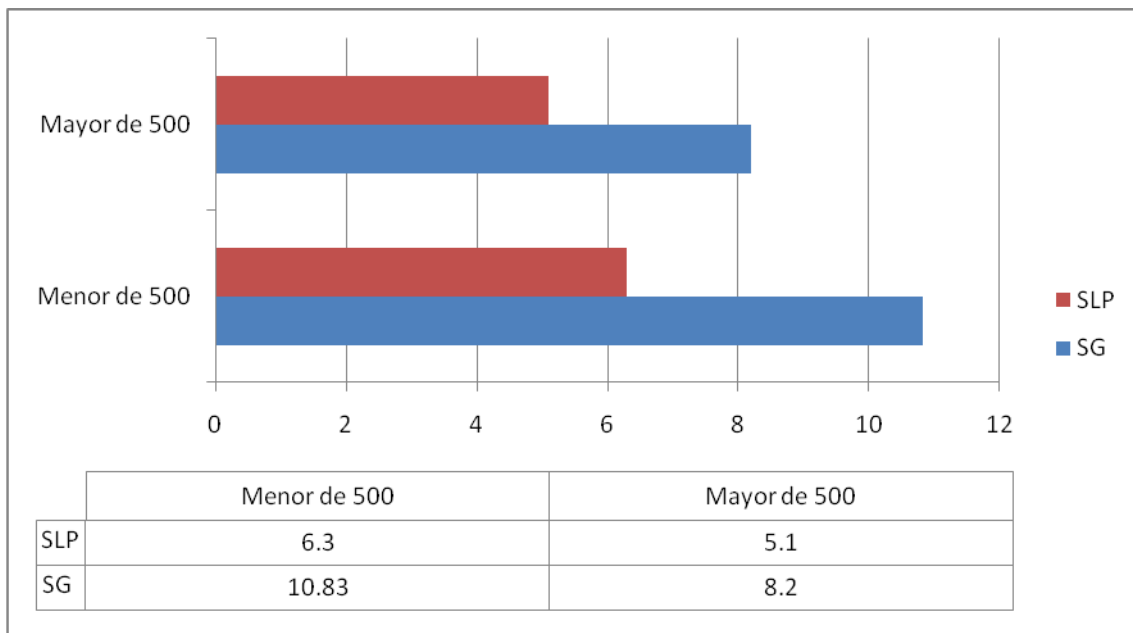


Gráfico 8. Sobrevida global y libre de progresión en meses de acuerdo a nivel de antígeno Ca 19-9 (UI/ml).

Resultados tolerancia al tratamiento

Se registró solo un caso de toxicidad síndrome de mano pie grado 3 en un paciente recibiendo tratamiento basado en fluoropirimidinas, no se reportaron toxicidades hematológicas grado 3 ni 4 con el uso de fluoropirimidinas.

La toxicidad hematológica grado 3 más frecuente con gemcitabine fue trombocitopenia, la cual se registró en 5 pacientes que representan el 6 % de los pacientes recibiendo dicho fármaco, la otra toxicidad grado 3 reportada fue neutropenia grado 3 en 2 pacientes que representa el 2.4%. No se reportaron toxicidades hematológicas grado 4. No se reportaron toxicidades no hematológicas grado 3 ni 4 con el uso de gemcitabine.

No se reportaron muertes relacionadas al tratamiento con ninguno de los esquemas de quimioterapia.

12. Discusión

Se concluye que la sobrevida global media y sobrevida libre de progresión de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico o irresecable tratados con quimioterapia en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Oncología Médica Centro Médico Siglo XXI Hospital de Oncología coincide con lo reportado en la literatura mundial con una sobrevida global media de 9.1 meses y una sobrevida libre de progresión media de 5.59 meses, siendo el esquema basado en gemcitabine el mayormente utilizado, con una tendencia a la mejoría en parámetros de sobrevida libre de progresión y sobrevida global para los esquemas de combinación basada en fluoropirimidinas y presentando ambos tipos de esquema un adecuado perfil de toxicidad en la población estudiada.

13. Bibliografía

1. Jemal, A., F. Bray, et al. "Global cancer statistics." *CA Cancer J Clin*(2014)64:9-29.
2. Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos defunciones 1979- 2008. Proyecciones de la población en México CONTEO2005 1990-2012. Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS).
3. Tersmette, A. C., G. M. Petersen, et al. "Increased risk of incident pancreatic cancer among first-degree relatives of patients with familial pancreatic cancer." *Clin Cancer Res* (2001). 7(3): 738-44.
4. Brune, K. A., B. Lau, et al. "Importance of age of onset in pancreatic cancer kindreds." *J Natl Cancer Inst* (2010) 102(2): 119-26.
5. Lowenfels, A. B., P. Maisonneuve, et al. (1993). Pancreatitis and the Risk of Pancreatic Cancer. 328: 1433-1437.
6. Ben, Q., M. Xu, et al. "Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: A meta-analysis of cohort studies." *Eur J Cancer* (2011) 47(13): 1928-37.
7. Chari, S. T., C. L. Leibson, et al. (2005). "Probability of Pancreatic Cancer Following Diabetes: A Population-Based Study." *Gastroenterology* 129(2): 504-511.

8. Bao, Y. and D. S. Michaud (2008). Physical Activity and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review. 17: 2671-2682. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(10):267-282)
9. Corcos O, Ruzzniewski P. Epidemiologie et facteurs de risque. In: Levy P, Ruzzniewski P, Sauvanet A (eds.). *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences Ediciones; 2005, p. 156-61.
10. Duell, E. J., E. A. Holly, et al. A Population-Based, Cases and Control Study of Polymorphisms in Carcinogen-Metabolizing Genes, Smoking, and Pancreatic Adenocarcinoma Risk. 94: 297-306. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:297-306]
11. Fuchs, C. S., G. A. Colditz, et al. (1996). "A prospective study of cigarette smoking and the risk of pancreatic cancer." *Archives of Internal Medicine* 156(19): 2255-2260. *Arch Intern Med*. 1996;156:2255-2260
12. Larsson, S. C., N. Orsini, et al. (2007). "Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies." *International Journal of Cancer* 120(9): 1993-1998.
13. Shaib, Y. H., J. A. Davila, et al. (2006). "The epidemiology of pancreatic cancer in the United States: changes below the surface." *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 24(1): 87-94.

14. Luo, J., K. L. Margolis, et al. (2008). "Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States)." *Br J Cancer* 99(3): 527-531.
15. AJCC (American Joint Committee on Cancer) *Cancer Staging Manual*, 7th ed, Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), Springer, New York Vol 2010, p.241.
16. Carmichael, J., U. Fink, et al. (1996). "Phase II study of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer." *Br J Cancer* 73(1): 101-5.
17. Rothenberg, M. L., M. J. Moore, et al. (1996). "A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer." *Ann Oncol* 7(4): 347-53.
18. Van Rijswijk, R. E., K. Jeziorski, et al. (2004). "Weekly high-dose 5-fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic carcinoma: a phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group." *Eur J Cancer* 40(14): 2077-81.
19. Crown, J., E. S. Casper, et al. (1991). "Lack of efficacy of high-dose leucovorin and fluorouracil in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma." *J Clin Oncol* 9(9): 1682-6.

20. Cartwright, T. H., A. Cohn, et al. (2002). "Phase II study of oral capecitabine in patients with advanced or metastatic pancreatic cancer." *J Clin Oncol* 20(1):160-4.
21. Ueno, H., T. Ioka, et al. "Randomized phase III study of gemcitabine plus S-1, S-1 alone, or gemcitabine alone in patients with locally advanced and metastatic pancreatic cancer in Japan and Taiwan: GEST study." *J Clin Oncol* 31(13):1640-8.
22. Conroy, T., F. Desseigne, et al. "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." *N Engl J Med* (2011) 364(19): 1817-25.
23. Herrmann, R., G. Bodoky, et al. (2007). "Gemcitabine plus capecitabine compared with gemcitabine alone in advanced pancreatic cancer: a randomized, multicenter, phase III trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research and the Central European Cooperative Oncology Group." *J Clin Oncol* 25(16): 2212-7.
24. Moss, A. C., E. Morris, et al. (2007). "Malignant distal biliary obstruction: a systematic review and meta-analysis of endoscopic and surgical bypass results." *Cancer Treat Rev* 33(2): 213-21.
25. Arcidiacono, P. G., G. Calori, et al. "Celiac plexus block for pancreatic cancer pain in adults." *Cochrane Database Syst Rev* (2011) (3): CD007519.
26. Morganti, A. G., L. Trodella, et al. (2003). "Pain relief with short-term irradiation in locally advanced carcinoma of the pancreas." *J Palliat Care* 19(4): 258-62.

27. Chew, H. K., T. Wun, et al. (2006). "Incidence of venous thromboembolism and its effect on survival among patients with common cancers." *Arch Intern Med* 166(4): 458-64.
28. Cleary SP, Gryfe R, Guindi M, et al. Prognostic factors in resected pancreatic adenocarcinoma: analysis of actual 5-year survivors. *J Am Coll Surg*. 2004; 198(5):722–731. [PubMed: 15110805]
29. House MG, Gonen M, Jarnagin WR, et al. Prognostic significance of pathologic nodal status in patients with resected pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg*. 2007; 11(11):1549–1555. [PubMed:17786531]
30. Siddiqui, A., J. Heinzerling, et al. (2007). "Predictors of early mortality in veteran patients with pancreatic cancer." *Am J Surg* **194**(3): 362-6.

14. Anexos

A. Hoja de recolección de datos

Identificación									
Iniciales		Edad al diagnóstico							
Número de afiliación		Género							
Síntomas al diagnóstico	Dolor	Ictericia	Pérdida de	Esteatorrea	Diabetes	Trombosis	Otros		
Localización									
Cabeza									
Cuerpo									
Cola									
Fecha de diagnóstico									
Metastásico Irresecable									
Estadio inicial									
Ca 19.9 al diagnóstico									
ECOG al diagnóstico									
Esquema de tratamiento	Fecha de inicio	Fecha de término	Fecha de inicio	Fecha de término	Fecha de inicio	Fecha de término			
Basado en 5 FU									
Basado en gemcitabine									
Otros									
Paliación de vía biliar									
Laboratorios	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7	Ciclo 8	
Relacionadas a la tolerancia									
Leucocitos									
Neutrófilos									
Hemoglobina									
Plaquetas									
Factores pronósticos									
Ca 19.9									
Albúmina									
Fosfatasa alcalina									
Leucocitos									
ECOG									
Tamaño tumoral									
Estado clínico									
Tabaquismo									
Toxicidad Clínica G3/4	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	Ciclo 5	Ciclo 6	Ciclo 7		
Náusea									
Vómito									
Diarrea									
Síndrome mano pie									
Fecha de última consulta									
Vivo									
Defunción									
Estado actual									
Fecha de defunción									

b. Consentimiento informado

La propuesta del estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki. Por su carácter observacional y retrospectivo no se requiere de consentimiento informado.

La información obtenida se catalogará solo con las iniciales del paciente, no se tendrá contacto con los pacientes, la información será obtenida directamente del expediente físico o en el caso del seguimiento del caso mediante el expediente electrónico o llamada telefónica.

Se solicitará la evaluación de este protocolo por el comité local de Investigación en Salud.

American Joint Committee on Cancer (AJCC). TNM de cáncer de páncreas (2010).

Tumor primario (T)

Tx El tumor primario no puede ser evaluado.

T0 No existe evidencia del tumor primario.

Tis Carcinoma in situ.

T1 Tumor limitado al páncreas, menos de 2 cm de diámetro.

T2 Tumor limitado al páncreas, mas de2 cm de diámetro.

T3 Tumor que se extiende más allá del páncreas pero sin involucro del eje celíaco o la arteria mesentérica superior.

T4 Tumor que involucra el eje celíaco o la arteria mesentérica superior

Ganglios linfáticos regionales (N)

Nx Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0 No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Existen metástasis en ganglios linfáticos regionales

Metástasis distantes (M)

M0 No existen metástasis a distancia

M1 Existen metástasis a distancia

Estadios clínicos

Estadio 0 (Tis,N0,M0)

Estadio IA (T1,N0,M0)

Estadio IB (T2,N0,M0)

Estadio IIA (T3,N0,M0)

Estadio IIB (T1-3,N1,M0)

Estadio III (T4, cualquier N, M0)

Estadio IV (cualquier T, cualquier N, M1)

Escala de evaluación de desempeño físico ECOG.

0 Totalmente activo, Sin restricciones en su estado funcional.

1 Paciente limitado para la actividad física intensa, puede desarrollar trabajos ligeros.

2 Paciente capaz de autocuidado, incapaz de realizar algún trabajo, Ambulante más de 50% de las horas de vigilia.

3 Paciente capaz de realizar solo algunas tareas ligeras de auto cuidado, confinado a cama o silla más del 50% de las horas de vigilia.

4 Paciente permanece encamado el 100% del tiempo, no puede realizar tareas de autocuidado.

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 04/08/2014

DR. ABDEL KARIM DIP BORUNDA

P R E S E N T E


Tengo el agrado de notificarte, que el protocolo de investigación con título:

Sobrevida Global de pacientes con adenocarcinoma de páncreas irresecable y/o metastásico tratados con quimioterapia en el servicio de oncología médica de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Revisión retrospectiva.

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3602-33

ATENTAMENTE


DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602.

IMSS

SEGURIDAD SOCIAL

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_elis.php?idProyecto=2014-3747&idCli=3602&m... 04/08/2014