

11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. ISSSTE

**TRATAMIENTO CON CAPECITABINE EN COMBINACION
CON ETOPOSIDO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA
LINEA DEL CÁNCER GÁSTRICO LOCALMENTE
AVANZADO O METASTÁSICO**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE ONCOLOGIA MEDICA**

P R E S E N T A :
DRA. MIREYA VALDEZ ALARCÓN
ASESOR: DRA LAURA TORRECILLAS TORRES

MÉXICO, D.F.

m341920'

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



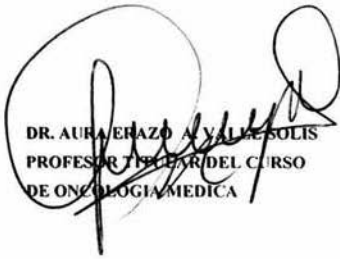
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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).

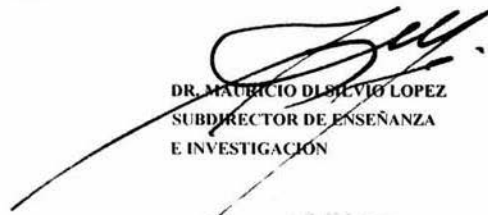
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



DR. AURA ERAZO A VALDESOLIS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE ONCOLOGIA MEDICA

FIRMAS



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN


ASESORES



DRA GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA.



DRA LAURA CORRECIILLAS TORRES
JEFE DE CONSULTA EXTERNA DE
ONCOLOGIA MEDICA



DRA PATRICIA CORTES
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MEDICA



DR FERNANDO ALDACO SARVIDE
MEDICO ADSCRITO DE ONCOLOGIA MEDICA

Mireya Valdez Alarcón

DRA MIREYA VALDEZ ALARCÓN
RESIDENTE DE 3º AÑO DE ONCOLOGIA MEDICA
TRABAJO DE TITULACION

2
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DEDICATORIAS

A mis padres María Dolores y Luis por su amor, comprensión, protección y apoyo incondicional. Ustedes siempre han sido parte fundamental en todos los momentos de mi vida. Gracias por darme la vida.

A mis hermanos: Gustavo, Lilia, Yazmín y Marisol con el cariño que les tengo y siempre les tendré.

A LOS MEDICOS ADSCRITOS AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA

DOY GRACIAS AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MEDICA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE

A mis pacientes

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

NOMBRE: Mireya Valdez Alar-
con

FECHA: 9-marzo-05

FIRMA: P-A

<u>ÍNDICE</u>	<u>PÁGINA</u>
1. Centro Hospitalario Participante	5
2. Resumen	6
• Summary	9
3. Justificación de la Enmienda No. 1	12
4. Antecedentes del tratamiento del cáncer gástrico	16
• Introducción	16
• Antecedentes de Capecitabine	19
• Características de los Fármacos	21
5. Justificación	32
6. Hipótesis	32
7. Objetivos primario y secundarios	32
8. Diseño del estudio	32
9. Cálculo de la población	32
10. Criterios de inclusión	33
11. Criterios de exclusión	33
12. Medicamento del estudio	34
13. Evaluación del estudio	34
14. Sobrevida	40
15. Evaluación de la Seguridad	40
16. Modificación de la dosis por toxicidad	41
17. Evaluación de la Calidad de Vida	44
18. Evaluación del Estudio	45
19. Duración del tratamiento y seguimiento	45
20. Análisis Estadístico	46
21. Consideraciones Éticas	46
22. Recursos	46
23. Pacientes y métodos.	47
24. Resultados	47
25. Tablas	49
26. Gráficas	60
27. Discusión	75
28. Conclusiones	75
29. Bibliografía	77
	72

<u>ANEXOS</u>	<u>PÁGINA</u>
Anexo 1: información para el paciente	80
Anexo 2: Consentimiento Informado	83
Anexo 3: Calificación de estado de ejecución de ECOG	84
Anexo 4: Fórmula de Cockcroft Gault de depuración de creatinina	85
Anexo 5.a: Escala de toxicidad de NCI	86
Anexo 5.b: Escala de toxicidad de síndrome mano-piè	94
Anexo 6: Cuestionario de Calidad de Vida EORTC QLQ 30	95
Anexo 7: Formatos de recolección de datos del estudio	97

1.- CENTRO PARTICIPANTE :

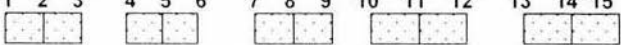


CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE DEL ISSSTE:

DRA. MIREYA VALDEZ ALARCÓN
DRA LAURA TORRECILLAS TORRES
DRA AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
DRA GUADALUPE CERVANTES SÁNCHEZ
DRA PATRICIA CORTES ESTEBAN
DR FERNANDO ALDACO SARVIDE

2.-RESUMEN

TITULO	Tratamiento con capecitabine en combinación con etópósido en el tratamiento de primera línea del cancer gástrico localmente avanzado o metastásico.
FASE CLINICA	Fase III
INDICACION	Cáncer gástrico avanzado sin tratamiento previo para enfermedad avanzada
OBJETIVOS	<p>Objetivo Primario:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar eficacia antitumoral del esquema de XE (Xeloda con Etopósido) <p><i>Secundario:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluar la Calidad de Vida de los pacientes tratados con XE 2. Evaluar la toxicidad del esquema XE (tolerancia) 3. Determinar el tiempo libre de progresión 4. Determinar el tiempo medio de supervivida global
DISEÑO DEL ESTUDIO	Es un estudio Fase II, abierto, multicéntrico, un solo brazo, para evaluar eficacia del tratamiento de primera línea con Capecitabine y Etopósido del cáncer gástrico avanzado/metastásico sin tratamiento previo (pacientes vírgenes a tratamiento).
TAMAÑO PLANEADO DE LA MUESTRA	<p>Tamaño de muestra Considerando un porcentaje de éxito del 55% en el tratamiento con Capecitabine mas Etopósido (incremento del 15%) por los antecedentes de</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta del 19.4% a 34% con Capecitabine monoterapia • Respuesta del 9% al 53% en las dos únicas series publicadas con ELF^{31,32} • Con un valor de alfa del 95% y beta del 90%, se requieren 138 pacientes
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE PACIENTES	<p>Firma del consentimiento informado (Anexo 1). Diagnóstico de carcinoma o adenocarcinoma gástrico (puede incluir adenoca de la unión esofago-gástrica), Enfermedad metastásica medible y/o evaluable (Se acepta enfermedad recurrente local o recaída distante). Edad mayor de 18 años y menor de 75 años. Estado funcional ; ECOG 0-2 (Anexo 2). Expectativa de vida de más de 3 meses. No se permite ninguna quimioterapia paliativa previa Puede haber recibido quimioterapia adyuvante siempre y cuando no haya incluido Capecitabine o Etopósido. Que hayan transcurrido cuando menos 6 semanas desde la radioterapia previa y 3 semanas desde la cirugía. Con permeabilidad de la vía oral. Evaluación inicial completa dentro de las <u>cuatro semanas</u> previas a la primera dosis (estudios de imagen). Con parámetros de laboratorio de los últimos <u>8 días</u>: BH con parámetros adecuados (Hb ≥ 10gr/dl, leucocitos $\geq 2.0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$) Creatinina ≤ 1.5 x del limite superior normal (LSN) y una eliminación de creatinina calculada en ≥ 30 ml/min (se acepta calcular la</p>






	depuración con fórmula de Cockcroft Gault y en caso de depuración 30 a 50 ml/min, ajustar dosis de Capecitabine (Anexo 3) . La bilirrubina total $\leq 1.5 \times$ LNS, AST y ALAT $\leq 2 \times$ LNS, fosfatasa alcalina $\leq 5 \times$ LNS. Limite de albúmina 2.1 gr/dl. Capaz de cumplir con el periodo de seguimiento programado y con el manejo de la toxicidad
FORMULACIONES	Capecitabine: tabletas de 500mg cubiertas con película El etopósido se encuentra disponible en ampollas de 5 ml con 100 mg. La ampolla contiene polietilenglicol y polisorbato 80, alcohol bencílico y ac. Cítrico. El pH de la solución clara es 3-4.
REGIMEN DE DOSIFICACION	<p>A. Capecitabine 1,000 mg/m² vía oral c/12 horas por 14 días seguido de 7 días de descanso, repitiendo el ciclo al día 22.</p> <ul style="list-style-type: none"> Capecitabine debe ser administrada dentro de los 30 minutos después del desayuno y del alimento de la tarde (cena) con una diferencia aproximada a 12 horas. Las tabletas deben ser deglutidas con aproximadamente 200 mL de agua. <p>B. Etopósido : 120 mg/m² iv al día x 3 días. Dosis cada 21 días.</p> <ul style="list-style-type: none"> La dosis diaria debe prepararse en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%. Diluido a una concentración de 0.2 a 0.4 mg/ml es estable por 48 a 96 hrs a temperatura ambiente. La infusión debe realizarse en mínimo 30 a 60 min para evitar la hipotensión.
PRINCIPALES PARÁMETROS DE EFICACIA	Se evaluará la respuesta cada 3 ciclo (9 semanas) utilizando los criterios de RECIST.
CALIDAD DE VIDA	En este estudio se utilizará el EORTC QLQ-C30 (Anexo 5) Se llenará el cuestionario de Calidad de Vida: <ul style="list-style-type: none"> Previo a la aleatorización (dentro de un periodo de 8 días) Durante el periodo de tratamiento se realizará antes de cada ciclo. Los cuestionarios deberán llenarse en el centro, previo a la administración de la quimioterapia y previo a la consulta médica No se debe omitir el último cuestionario relacionado con el fin del tratamiento, sea cualquiera la causa del término.
SEGURIDAD	
PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	<p>Visita Basal: Consentimiento informado, Datos demográficos (fecha de nacimiento, sexo), Cáncer gástrico/antecedentes (histología, localización de los sitios metastásicos), Examen físico general, Prueba de embarazo (si es aplicable), Enfermedades concomitantes y tratamiento, Rx de Tórax (max. 4 semanas previas), Signos vitales. peso, talla y ECOG, Lab (BHC, QS, PFH). Máximo 8 días antes del inicio del tratamiento, Cuestionario Calidad de Vida (máx. 1 sem previa), Medición del tumor (TAC tórax o Rx de Tórax. TAC abdominal, de acuerdo al caso, panendoscopia) Máximo 4 semanas previas al inicio del tratamiento .</p> <p>Visitas subsecuentes: Signos vitales, peso y talla, Laboratorio (Bh, Qs, PFH), Eventos adversos y tratamiento, Medición del tumor al terminar los ciclos 3,6,9,12,15,18, Cuestionario de calidad de vida basal y antes de cada ciclo</p>
Visitas durante el	Ciclos cada 3 semanas con retraso máximo de 2 semanas entre ellos.

tratamiento	<p style="text-align: center;">SEMANA</p> <p style="text-align: center;">1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15</p> <p>Capecitabine </p> <p>VP 16 </p> <p>Descanso </p>
Seguimiento post-tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> • Se deberá administrar tratamiento hasta la progresión o hasta la toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento. • Se deberá establecer en motivo del retiro y registrarlo en la CRF correspondiente a fin de tratamiento • Seguimientos cada 2 meses
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	<p>Para evaluar la eficacia antitumoral, calidad de vida y toxicidad, se utilizarán porcentajes, mientras que para evaluar el tiempo libre de progresión y el tiempo de supervivencia global se utilizarán curvas de supervivencia de Kaplan y Meier.</p>

Nombre del estudio Versión No. 1	<i>Tratamiento con capecitabine en combinación con etóposido en el tratamiento de primera línea del cancer gástrico localmente avanzado o metastásico.</i>
Nombre del estudio Versión No. 2	<i>Estudio Fase II de tratamiento con capecitabine en combinación con etóposido en el tratamiento de primera línea del cancer gástrico localmente avanzado o metastásico.</i>
Fecha de la enmienda No. 1	3 Noviembre 2003
Motivo y Justificación de la enmienda No. 1	<p><i>I. Se cambian los criterios para evaluación de la respuesta. En la 1^{er} versión se utilizaron los criterios de la OMS y en esta última versión 2. se utilizarán los criterios de RECIST</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <i>1 Esta Decisión se tomó después de un consenso que se hizo con los médicos que están participando en este protocolo</i> <i>2 Se consideró que los criterios de RECIST son más completos y prácticos para medir y evaluar la respuesta</i> <p><i>II - Se le agregan las palabras "Estudio Fase II" al título de este estudio, con la finalidad de clarificar el nombre de éste.</i></p>

2.1 SUMMARY

I TITLE	Treatment with capecitabine in combination with etoposide in the treatment of first line of the locally advanced gastric cancer or metastatic
CLINICAL PHASE	Phase III
INDICATION	Advanced gastric Cancer without previous treatment for advanced illness
OBJECTIVES	<p>Primary objective</p> <p>1 To evaluate effectiveness antitumoral of the outline of XE (Xeloda with Etoposide)</p> <p>Secondary</p> <p>5 To evaluate the Quality of Life of the patients treated with XE</p> <p>6 To evaluate the toxicity of the outline XE (tolerance)</p> <p>7 To determine the time free of progression</p> <p>To determine the half time of global survival</p>
I DESIGN OF THE STUDY	It is a study Phase II, open, multicentric, a single arm, to evaluate effectiveness of the treatment of first line with Capecitabine and Etoposide of the cancer gastric advanced/metastatic without previous treatment (virgin patients to treatment)
PLANNED SIZE OF THE SAMPLE	<p>Sample size: Whereas clause a percentage of success of 55% in the treatment with Capecitabine but Etoposide (I increase of 15%) for the records of</p> <ul style="list-style-type: none"> • Answer of 19.4% to 34% with Capecitabine monotherapy • Answer of 9% to 53% in the two only series series published with ELF 31.32 <p>With a value of alpha of 95% and beta of 90%, 138 patients are required.</p>
APPROACHES OF SELECTION OF PATIENT	<p>It signs of the informed consent (I Annex 1). Diagnostic of carcinoma or gastric adenocarcinoma (it can include adenocarcinoma of the esophagus-gastric union). Illness appraisable metastatic and/or valuable (It is accepted local recurrent illness or distant relapse) Age bigger than 18 years and smaller than 75 years. functional State ECOG 0-2 (I Annex 2) Expectation of life of more than 3 months. any previous palliative chemotherapy is not allowed. He/she can have received adjuvant chemotherapy provided there are not included Capecitabine or Etoposide. That have lapsed at least 6 weeks from the previous radiotherapy and 3 weeks from the surgery. With permeability of the oral road. complete initial Evaluation in the four previous weeks to the first dose (image studies). With parameters of laboratory of the last 8 days BH with appropriate parameters (Hb >10gr/dl, leukocytes >2.0 x 10⁹/L, platelets >100 x 10⁹/L) Creatinine < 1.5 x of the normal superior limit (LSN) and an elimination of calculated creatinine in >30 ml/min (it is accepted to calculate the purification with formula of Cockcroft Gault and in the event of purification 30 to 50 ml/min, to adjust dose of Capecitabine (I Annex 3). The total bilirubine < 1.5 x LNS. AST and ALAT < 2 x LNS. alkaline phosphates < 5 x LNS. Limit of albumin 2.1 gr/dl. of fulfilling the period of scheduled pursuit and with the handling of the toxicity</p>
FORMULATIONS	<p>Capecitabine: pills of 500mg covered with movie</p> <p>The etoposide is available in ampoules of 5 ml with 100 mg. The ampoules contains polyethylene glycol and polisorbato 80, benzyl alcohol and ac. Citric. The pH of the clear solution is 3-4.</p>
RÉGIME OF DOSAGE	A. Capecitabine 1,000 mg/m ² via oral c/12 hours for 14 days followed by 7 days of rest, the up-to-date cycle 22.

	<ul style="list-style-type: none"> Capecitabine should be administered in the 30 minutes after the breakfast and of the food of the afternoon (it has dinner) with an approximate difference at 12 hours. The pills should be swallowed with approximately 200 ml of water. <p>B. Etoposide: 120 mg/m² up-to-date iv x 3 days. Dose every 21 days. The daily dose should get ready in glucose to 5% or cloruro of sodium to 0.9% dilution to concentration of 0.2 to 0.4 mg/ml i stable for 48 to 96 hrs to ambient temperature. The infusion should be carried out in minimum 30 to 60 min to avoid the hypo tension.</p>
<u>MAIN PARAMETERS OF EFFECTIVENESS</u>	The answer each 3 cycle will be evaluated (9 weeks) using the approaches of RECIST.
<u>QUALITY OF LIFE</u>	In this study the EORTC QLQ-C30 will be used (I Annex 5) He/she will be filled the questionnaire of Quality of Life: <ul style="list-style-type: none"> Previous to the randomizer (in a period of 8 days) During the period of treatment he/she will be carried out before each cycle. <p>The questionnaires will be filled in the center, previous to the administration of the chemotherapy and it foresaw to the medical consultation.</p> <p>The last related questionnaire should not be omitted with the purpose of the treatment, be anyone the cause of the term.</p>
<u>SECURITY</u>	
<u>PROCEDURES OF THE STUDY</u>	<p>It visits Basal: Informed consent, demographic Data (date of birth, sex), Cancer gastric/antecedent (histology, localization of the places metastasic), general physical exam, pregnancy Test (if it is applicable), concomitant illnesses and treatment, Rx of Thorax (max. 4 previous weeks), vital Signs, I weigh, it carves and ECOG, Lab (BHC, QS, PFH). Maximum 8 days before the beginning of the treatment, Questionnaire Quality of Life (max. 1 previous week), Mensuration of the tumor (TC thorax or Rx of Thorax. Abdominal TC, according to the case, endoscopies) Maximum 4 previous weeks to the beginning of the treatment.</p> <p>You visit subsequent: Vital signs, I weigh and it carves, Laboratory (Bh, Qs, PFH), adverse Events and treatment, Mensuration of the tumor when finishing the cycles 3,6,9,12,15,18, Questionnaire of quality of basal life and before each cycle</p>
Visits during the treatment	<p>Cycles every 3 weeks with delay maximum of 2 weeks among them.</p> <p>week 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15</p> <p>Capecitabine</p> <p>VP 16     </p> <p>Descans o</p>
Pursuit post-treatment	<ul style="list-style-type: none"> Treatment will be administered until the progression or until the unacceptable toxicity or I move away of the consent. He/she will settle down in reason of the retirement and to register it in the corresponding CRF in order to treatment. <p>Pursuits every 2 months.</p>
<u>STATISTICAL ANALYSIS</u>	To evaluate the effectiveness antitumoral, quality of life and toxicity, you utilize percentages, while to evaluate the time free of progression and the time of he/she survives global they will be used curved of survival of Kaplan and Meier.

Name of the study Version No. 1	Treatment with capecitabine in combination with etoposide in the treatment of first line of the locally advanced gastric cancer or metastatic.
Name of the study Version No. 2	I study Phase II of treatment with capecitabine in combination with etoposide in the treatment of first line of the locally advanced gastric cancer or metastatic.
It dates of the amendment No. 1	3 November 2003
I motivate and Justification of the amendment No. 1	<p>I. is changed the approaches for evaluation of the answer. In the 1er version the approaches of the OMS were used and in this last version 2, the approaches of RECIST will be used.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. This Decision took after a consent that was made with the doctors that are participating in this protocol. 4. It was considered that the approaches of RECIST are more complete and more practical to measure and to evaluate the answer. <p>II. - They are added the words " I Study Phase II" to the title of this study, with the purpose of clarifying the name of this.</p>

3 - JUSTIFICACION DE LA ENMIENDA 1

I.- JUSTIFICACIÓN DE LA ENMIENDA 1. Los criterios previos utilizados para evaluación de la respuesta OMS se cambian a los de RECIST.

Los criterios que se utilizaron en la primera versión para evaluación de la respuesta, fueron los criterios de la OMS, pero se consensó la opinión de los médicos oncólogos que están participando en este protocolo de investigación y se consideró que es una mejor opción utilizar los criterios de RECIST (New guidelines to Evaluate the Response to treatment in Solid Tumors)

Las definiciones de la World Health Organization (WHO) fueron publicadas en 1979 en el manual de la WHO y por Millar et al. en 1981. Estos han sido los criterios más comúnmente usados por los investigadores alrededor del mundo. Sin embargo, se han presentado algunos problemas con el uso de los criterios de WHO.

1. Los métodos para integrar el cambio de tamaño de las lesiones medibles y evaluables dentro de la evaluación de la respuesta en los criterios de WHO, varían entre los diferentes grupos de investigadores.
2. También varía el tamaño mínimo de la lesión y el número de las lesiones a tomar en cuenta.
3. Las definiciones de enfermedad progresiva que utilizan algunos investigadores se relacionan al cambio de una sola lesión, mientras que otros grupos de investigadores lo toman como el cambio en la carga tumoral total (suma de las medidas de todas las lesiones).
4. La disponibilidad de nuevas tecnologías (Tomografía y Resonancia Magnética) han originado confusión sobre la manera en como se deben integrar las 3 medidas dimensionales dentro de la evolución de la respuesta.

Estos y otros puntos de conflicto han originado un gran número de modificaciones o aclaraciones dentro de los criterios de WHO, esto dio como resultado una situación en donde los criterios para evaluar la respuesta, ya no son comparables entre los diferentes grupos de investigadores. Por lo que se tomó la iniciativa de revisar los criterios de WHO y crear otra nueva clasificación, que permitiera homogenizar los criterios para evaluar la respuesta, dentro de los diferentes grupos de investigación. Esta unificación dio como resultado a los criterios de RECIST.

CRITERIOS DE LA OMS PARA LA EVALUACIÓN DE RESPUESTA (utilizados en 1^{er} versión)

Método General

La respuesta al tratamiento se determina en base a "lesiones blanco" seleccionadas antes de comenzar el tratamiento como **lesiones medibles** (la medición de estas lesiones debe ser realizada y anotada en el formulario de recolección de datos antes de comenzar el tratamiento). Deben ser medidas en sus dos diámetros perpendiculares, y estas mediciones deben ser repetidas en cada evaluación de la enfermedad utilizando el mismo método.

Un máximo de 3 lesiones para el mismo órgano deben ser elegidas como blanco. Un máximo de 5 lesiones serán elegidas para un paciente

Todas las otras lesiones son determinadas de acuerdo con el mismo procedimiento. Sólo son tenidas en cuenta en las siguientes situaciones:

- Si una de ellas claramente progresa, la respuesta global al tratamiento será evaluada como progresión, independientemente de la respuesta de las lesiones elegidas como lesiones blanco.

- Todas las respuestas deberán desaparecer completamente para ser evaluadas como respuesta completa.
- En cada evaluación de la enfermedad se deberán realizar investigaciones adecuadas para detectar lesiones eventuales nuevas. Si se encuentra una lesión nueva, la respuesta será evaluada como progresión

Definición de lesiones medibles bidimensionalmente

Los ejemplos de tales lesiones evaluadas mediante examen clínico o métodos de obtención de imagen incluyen:

- Nódulo cutáneo o ganglio linfático superficial de ≥ 10 mm x ≥ 10 mm
- Lesión hepática, tejido blando, ganglio linfático y masas investigadas mediante TC (mínimo ≥ 20 mm x ≥ 10 mm).
- Lesiones pulmonares rodeadas por pulmón aireado, los puntos de corte de la medición realizados en radiografía de tórax serán de ≥ 20 mm x ≥ 10 mm, en TAC ≥ 10 mm x ≥ 10 mm

Definición de lesiones medibles unidimensionalmente

- Lesiones que puedan medirse con solamente un diámetro ≥ 20 mm mediante TC o ≥ 10 mm mediante examen físico (por ejemplo, masa abdominal palpable o masa de tejido blando que pueda medirse solamente en un diámetro).
- Lesiones pulmonares rodeadas por pulmón aireado, los puntos de corte en radiografía de tórax serán de un mínimo ≥ 20 mm, en TAC un mínimo ≥ 10 mm.

Definición de lesiones no medibles evaluables

- Lesiones bi o unidimensionalmente medibles con un diámetro por debajo del punto de corte definido anteriormente.
- Metastásis óseas osteolíticas.

Definición de lesiones no evaluables:

- Metastásis óseas osteoblásticas
- Ascitis, derrame pleural y pericárdico.
- Lesión irradiada previamente sin progresión
- Linfangitis carcinomatosa (piel y pulmón)
- Carcinomatosis peritoneal

Esquema de la evaluación de la enfermedad

La evaluación inicial de la enfermedad deberá realizarse en las dos semanas previas a la primera administración del tratamiento.

Las evaluaciones para el seguimiento se realizarán cada 2 ciclos clínicamente y cada 4 ciclos en estudios armados, hasta la progresión de la enfermedad (aún después de las discontinuación del tratamiento) o hasta que se inicie un nuevo tratamiento.

En caso de detectarse una respuesta parcial o completa, deberá realizarse una evaluación para su confirmación 4 semanas después de que se documente la respuesta por primera vez.

Definición de la respuesta: Si un paciente dado presenta enfermedad medible en diferentes sitios, la respuesta se evaluará por separado en cada sitio. Los resultados obtenidos se combinarán entonces para obtener la respuesta global.

Respuesta por sitio: Las lesiones objetivo se miden en sus dos diámetros perpendiculares mayores. De manera convencional, el área se calcula como el producto de esos diámetros. El tamaño total de un tumor en un sitio se calcula como la suma del área de todas las lesiones objetivo en ese sitio.

La respuesta por sitio se define de la siguiente forma:

- **Respuesta completa (RC):** Desaparición de toda la enfermedad conocida, determinada mediante 2 observaciones separadas por lo menos 4 semanas (quiere decir que se debe planear una visita intermedia con las investigaciones apropiadas con 4 semanas de anticipación desde el día en que se evaluó la RC). No deberá aparecer una nueva lesión.
- **Respuesta Parcial (RP):** En caso de enfermedad medible bidimensionalmente debe haber una disminución de cuando menos 50% en la suma de los productos de los diámetros mayores perpendiculares de todas las lesiones medibles determinadas mediante 2 observaciones separadas cuando menos 4 semanas (quiere decir que se debe planear una visita intermedia con las investigaciones apropiadas con 4 semanas de anticipación desde el día en que se evaluó la RP). Para enfermedad medible unidimensional, debe haber una disminución de cuando menos 50% en la suma de los diámetros mayores de todas las lesiones determinándose mediante dos observaciones con cuando menos 4 semanas de separación. No es necesario que todas las lesiones tengan regresión para calificar como respuesta parcial, pero no debe haber progresión y no debe aparecer ninguna lesión.
- **Sin cambio (SC):** Para enfermedad bidimensional medible < 50% disminución y < 25% de aumento en la suma de los productos de los diámetros mayores perpendiculares de todas las lesiones medibles. Para enfermedad unidimensional medible, < 50% de disminución y < 25% de incremento en la suma de los diámetros de todas las lesiones. No deben aparecer lesiones nuevas. El paciente debe tener cuando menos una evaluación tumoral después de un mínimo de 36 días en el tratamiento en estudio desde la primera infusión para ser asignado a la categoría "sin cambio".
- **Enfermedad Progresiva (EP):** >25% de aumento en el tamaño de cuando menos una lesión bidimensional o unidimensionalmente medible o aparición de una nueva lesión. La aparición de derrame pleural o ascitis también se considera como enfermedad progresiva si está apoyada por citología positiva. La asignación a la categoría de progresión se observa dentro del periodo de 36 días después de la entrada al estudio, puede considerarse al paciente como "progresión temprana".

Enfermedad evaluable no medible

- **Respuesta Completa (RC):** Desaparición completa de toda la enfermedad conocida, por cuando menos cuatro semanas
- **Respuesta Parcial (RP):** Una disminución en el tamaño del tumor calculada en un 50% o más por cuando menos cuatro semanas.
- **Sin cambio (SC):** Sin cambio significativo al evaluarse después de un mínimo de 36 días en el tratamiento en estudio desde la primera infusión. Esto incluye enfermedad estable, una disminución calculada en menos del 50% y lesiones con un aumento calculado en menos del 25%.
- **Enfermedad Progresiva (EP):** Aparición de cualquier nueva lesión no identificada previamente con un aumento estimado del 25% o más en las lesiones existentes.

La enfermedad no evaluable no se utilizará en la evaluación de la respuesta excepto:

- RC de toda la enfermedad no evaluable = RC
- Incremento significativo en el tamaño de la lesión no evaluable = EP

Respuesta global

La respuesta global se registrará en cada evaluación de la enfermedad.

Prevalecerá la designación de la peor respuesta por órgano. No obstante, si en el total de respuestas por órgano existen cantidades iguales o mayores de respuestas parciales más completas que de "sin cambios", entonces la respuesta global será parcial.

Si existe enfermedad progresiva en alguna lesión o si aparece una lesión nueva, el resultado global será enfermedad progresiva.

Las respuestas combinadas con un sitio progresivo se consideran enfermedad progresiva, pero también deberán documentarse las respuestas por sitio.

Independientemente de lo que suceda con la enfermedad medible, para indicar progresión deberá tomarse en cuenta la progresión en las lesiones no medibles, causante del deterioro del paciente debido al aumento del volumen tumoral.

La mejor respuesta global

La mejor respuesta global es la mejor asignación de respuesta registrada desde el comienzo del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

Las respuestas completas y parciales deberán confirmarse mediante dos evaluaciones de la enfermedad, realizadas al menos con 4 semanas de distancia entre una y la otra.

Sólo se acepta "sin cambios" si la medición que lo indica se realizó al menos 1 mes después del inicio del tratamiento.

Duración de la respuesta

En caso de que no exista otro tratamiento concomitante, la duración de la respuesta se medirá a partir de la fecha de inicio del tratamiento y hasta la fecha de la progresión objetiva (en caso de respuesta o estabilización, la respuesta deberá evaluarse regularmente hasta la progresión, aún cuando se haya descontinuado el tratamiento, o hasta el comienzo de un tratamiento nuevo.)

Para los pacientes que produzcan una respuesta completa se medirá un segundo parámetro, la "duración de la respuesta completa", a partir de la fecha de la primera documentación de una respuesta completa y hasta la fecha de progresión objetiva.

Sobrevida libre de progresión

Se mide desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de nuevas lesiones o la progresión de las lesiones ya existentes.

Sobrevida global

La sobrevida global se medirá desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o, para aquellos pacientes que continúan vivos, hasta la fecha de la última observación. Las muertes comórbidas se manejarán como si los pacientes hubiesen sido retirados vivos del estudio.

CRITERIOS DE RECIST PARA EVALUACIÓN DE RESPUESTA (utilizados en 2ª versión)

* Ver sección sección

4.-ANTECEDENTES DEL CANCER GASTRICO AVANZADO

4.1. - INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico aún representa uno de los mayores retos terapéuticos en oncología. A pesar de los avances en los procedimientos diagnósticos y la mejoría en los cuidados postoperatorios, sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer en países como Japón. En México es la 5ª causa de cáncer de acuerdo a las cifras del Registro Histopatológico Nacional de 1998. La incidencia mundial estandarizada por edad ha mostrado un decremento en los últimos 50 años³, aunque los casos de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica y cardias que son los más difíciles técnicamente de resear, han aumentado alarmantemente, incluso más que los melanomas y cáncer pulmonar⁴. La enfermedad aún sigue siendo casi dos veces más común en hombres que en mujeres.

La forma primaria de manejo del cáncer gástrico sigue siendo la cirugía. Sin embargo la resecabilidad sólo se logra en 31% a 66% de los casos nuevos diagnosticados y la sobrevida a 5 años es del 5% al 15%⁵. Esto refleja que la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas e incluso después de una gastrectomía "curativa", la enfermedad recurre locorregionalmente o a distancia en el 80% de los pacientes^{6,7}.

La presencia de ganglios linfáticos con metástasis al momento de la cirugía es un factor altamente desfavorable y los sitios de recurrencia más comunes son hígado y peritoneo^{8,9,10}. Aunque las metástasis fuera del abdomen se han descrito en 20-40%, este evento es raro en un inicio. De cualquier forma, la presencia de metástasis implica una enfermedad incurable y el principal objetivo de la terapia en estas condiciones es el control de síntomas y mantenimiento o mejoría de la Calidad de Vida, aunque la mejoría de la sobrevida es una ganancia bienvenida cuando es posible. Detalles relacionados con toxicidad y aspectos económicos también figuran en el análisis de costo beneficio. Varios estudios han sido publicados analizando la mejor combinación de quimioterapia en contra de la mejor terapia de sostén^{11,12,13}. Todos han revelado una mejoría estadísticamente significativa de la sobrevida media y uno inclusive mostró que el retraso en la instauración de la quimioterapia hasta que los síntomas sean intensos, reduce el beneficio del tratamiento. Por tanto existe evidencia suficiente de que el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico debe ser la quimioterapia instaurada lo más tempranamente posible.

La selección del programa de tratamiento resulta complejo ya que depende de factores como: estado general del enfermo, su función orgánica, estado nutricional, disponibilidad de fármacos en cada país, experiencia con los mismos por parte del médico oncólogo. No existe al día de hoy una terapia estándar, ya que la eficacia respecto a la respuesta tumoral, mejoría del período libre de síntomas y los efectos tóxicos del tratamiento son muy variables según lo reportado, en la literatura médica¹⁴.

Los estudios disponibles en la literatura se enfocan al tratamiento del adenocarcinoma del estómago y de la unión gastroesofágica en ocasiones en forma indistinta, lo que dificulta la interpretación. Sin embargo, es necesario analizar los resultados tanto con la terapia individual como combinada antes de seleccionar el tratamiento ideal para cada caso.

Quimioterapia con un sólo agente:

La quimioterapia frecuentemente logra regresión cuando una o varias drogas se usan para tratar pacientes con adenocarcinoma gástrico y esofágico avanzado. Existen por lo menos 30 agentes en los que se ha observado que producen disminución del tumor en pacientes con adenocarcinoma gástrico y esofágico avanzado. Prácticamente cada clase de medicamento en el armamento de quimioterapia está representado entre los agentes que muestran actividad. De los agentes alquilantes, clorambucilo, lomustine, metil CCNU, de los

antimetabolitos citarabina, fluorouracilo, tegafur, metotrexate, triazinate y trimetrexate, de los antibióticos antitumorales, doxorubicina, epidoxorubicina, mitomicina C y bleomicina, de los inhibidores de topoisomerasa, irinotecan y los agentes platinados incluyendo cisplatino, carboplatino, los taxanes paclitaxel y docetaxel parecen ser muy activas en esta enfermedad, de los alcaloides de la vinca está vinorelbine y etopósido. La actividad antitumoral de varios agentes varía entre 5% a 31% (tabla 1) ¹⁵.

Tabla 1. Actividad individual de citotóxicos en cáncer gástrico

Fármaco	No. pacientes	Respuesta %
Mitomicina C	211	30
Epirubicina	61	26
Doxorubicina	68	25
5 FU en bolo	392	21
5FU en infusión	13	31
Cisplatino	129	19
Hydroxiurea	31	19
Paclitaxel	33	17
Clorambucil	18	17
Metotrexate	28	11
Etopósido	31	6
Carboplatino	57	5

El 5-FU ha sido la piedra angular en el tratamiento de quimioterapia por su baja toxicidad y su elevado índice de respuesta tumoral en el orden del 20% a 30%, dependiendo si se aplica en bolo o en infusión continua ^{16,17}.

Quimioterapia Combinada:

Con la gran gama de agentes activos y combinaciones potenciales, el médico tiene la posibilidad de tratar de manera favorable y tratar de alterar el curso de esta enfermedad. De acuerdo a esto parecería factible que deberíamos de ser capaces de mejorar la sobrevida en la enfermedad avanzada y ofrecer una terapia adyuvante efectiva, especialmente ahora que la radioterapia está a nuestro alcance y podría mejorar el control local.

El 5 fluorouracilo fue el agente solo con que las combinaciones fueron comparadas en los 1970's y 80's. En un estudio reportado en 1985 por el grupo cooperativo NCCTG ¹⁸, 151 pacientes con enfermedad localmente avanzada y cáncer gástrico avanzado fueron aleatorizados a 5-FU solo o 5-FU combinado con doxorubicina (FA) o doxorubicina y mitomicina (FAM). La sobrevida media de estos pacientes para los 3 regimenes fue de 29 semanas, y hubo tendencia hacia mayor toxicidad para el regimen de 3 drogas.

A mediados de los 90's se publicaron 3 estudios en los que la quimioterapia multidrogas se comparó contra la mejor terapia de apoyo (BSC) ¹¹.

Se aleatorizaron 61 pacientes con cáncer gástrico avanzado a 5-FU / Leucovorin con o sin Etopósido (ELF) o a BSC (mejor terapia de apoyo) y se notó que la media de sobrevida del grupo tratado fue de 8 meses comparado contra 5 meses para la BSC. Murad y colaboradores ¹², incluyeron 30 pacientes a 5-FU, doxorubicina y metotrexate (FAMTX) y 10 pacientes a BSC, notando una diferencia de 9 vs 3 meses en duración media de sobrevida. Pyrhonen y colaboradores ¹³ aleatorizaron 41 pacientes con cáncer gástrico irreseccable a 5-FU, epidoxorubicina y metotrexate (FEMTX) o BSC y reportaron una duración media de sobrevida de 12 vs 3 meses. Estos hallazgos y la factibilidad de terapia multiagentes llevó a los

oncólogos a concluir que la quimioterapia, particularmente combinada, constituye el estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico avanzado.

La Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer Gastrointestinal publicó los resultados de un estudio de 189 pacientes con 5-FU más doxorubicina con o sin metilCCNU (FAME) y notó una media de sobrevida de 21 vs 32 semanas¹⁹. Estos investigadores concluyeron que ninguna de las combinaciones fue satisfactoria. Su siguiente estudio fue un fase III, en este grupo de pacientes comparó FAMTX con FAM²⁰ en 213 pacientes aleatorizados. En este estudio hubo diferencias estadísticamente significativas en la media de sobrevida 42 vs 29 semanas (6.5 meses; $P = .004$) y los autores concluyeron que "El regimen FAMTX debía ser el esquema de referencia en los estudios clínicos futuros". Esta recomendación se hizo a pesar de las dificultades técnicas que se presentan por la infusión de metotrexate en altas dosis y la necesidad de monitorear los niveles de metotrexate en sangre para determinar en que momento se podía suspender el rescate de leucovorín.

El Grupo Oncológico italiano para la Investigación Clínica aleatorizó 130 pacientes a FAM vs cisplatino, epirubicina, leucovorin y 5-FU (PELF)²¹. La media de sobrevida fue de 5.6 y 8.1 meses, respectivamente. Debido a que la media de sobrevida no fue estadísticamente diferente y la toxicidad de PELF fue mayor que la de FAM, los investigadores concluyeron que PELF no podía ser considerado el regimen estándar. La toxicidad es un reto para los investigadores que diseñan estudios multiagentes y para los pacientes.

En el Hospital Royal Marsden, un regimen de epirubicina, cisplatino y 5-FU (ECF) fue desarrollado y comparado con FAMTX en un grupo de 274 pacientes²². El regimen ECF usado en este estudio se asoció a una media de sobrevida de 8.7 meses, y la administración de FAMTX se asoció a una media de sobrevida de 6.1 meses ($P = .0005$). El 14% de los pacientes con ECF estuvieron vivos a 2 años, un periodo al que los investigadores denominaron "sobrevida a largo plazo". En un reporte previo de este estudio, los autores concluyeron, "Este regimen debe de ser considerado como el tratamiento estándar para cáncer gastroesofágico avanzado". Hasta recientemente, cuando epirubicina fue aprobado por la FDA, este regimen no podía ser administrado en los Estados Unidos.

El grupo de editorialistas del "Journal of Clinical Oncology" señaló la importancia de un estudio por Cascinu y cols. en la experiencia Italiana con el regimen a base de 5-FU, cisplatino, epidoxorubicina, 6S-leucovorin, glutation y filgrastim presentandolo como el primer articulo en el ejemplar y etiquetandolo como una publicación rápida. En este estudio 62% de los 105 pacientes que entraron al estudio respondieron después de 8 semanas de ciclos semanales intensivos de tratamiento. La media de sobrevida de los pacientes tratados fue de 11 meses. El regimen se recomendó para ser probado en adyuvancia.

Parece ser que la historia importante en cáncer gástrico no está marcada por el enfoque en la tasa de respuesta en estudios fase II o aún en fase III. En esta enfermedad, el éxito con respecto a altas tasas de respuesta han sido virtualmente canceladas por el hecho de que la reducción del tamaño tumoral parece ser evanescente.

Hasta la fecha, no existe ningún regimen reportado que lleve a una probabilidad de sobrevida del 50% a 1 año. Como se mencionó anteriormente el panorama es tal, que la sobrevida del 14% a 2 años se denomina como "sobrevida a largo plazo".

En la actualidad, la conclusión es que muchos fármacos tienen actividad en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado, pero aún no está definiendo cuál es el "mejor regimen". Claramente hay necesidad de mejorar los regimenes de quimioterapia.

4.2 ANTECEDENTES DE CAPECITABINE EN CANCER GASTRICO

Estudios clínicos en neoplasias del tracto digestivo

Se realizó un estudio de tres brazos fase II, aleatorizado de capecitabine administrado de manera continua, intermitente y un tercer brazo en combinación con leucovorin. El estudio demostró eficacia comparable en los tres brazos con varias respuestas completas. Toxicidad moderada fue observada en todos los brazos, por síndrome mano-pie, estomatitis y diarrea, siendo estas las toxicidades más frecuentes. Basado en estos estudios, el esquema intermitente (14 de 21 días) sin leucovorin se tomó para los estudios fase III. La dosis recomendada en el fase II, fue de 2500 mg/m²/día la dosis dividida en dos tomas, por 14 días por 7 días de descanso ²³. En un estudio fase III, se comparó capecitabine oral vs 5-FU/LV como primera línea de tratamiento en 605 pacientes con cáncer colorectal metastásico. El objetivo fue comparar tasa de respuesta, parámetros de eficacia y perfil de toxicidad de capecitabine oral contra 5-FU/LV. Prospectivamente se aleatorizaron 605 pacientes para tratamiento con capecitabine oral por 14 días cada 3 semanas o 5-FU/LV por bolo diariamente por 5 días en ciclos de 4 semanas. La tasa de respuesta tumoral global objetiva fue significativamente mayor en el grupo de capecitabine (24.8%) que en el grupo de 5-FU/LV (15.5%; P=.005). En los grupos de Capecitabine y 5FU/LV, la media de tiempo para progresión de la enfermedad fue de 4.3 y 4.7 meses (log-rank P=.72), la media de tiempo para falla a tratamiento fue de 4.1 y 3.1 meses (P=.19), la media de tiempo para supervivencia global fue de 12.5 y 13.3 meses (P=.974), respectivamente.

Capecitabine comparado con tratamiento de 5-FU/LV en bolo, produjo significativamente menor incidencia (P <.0002) de diarrea, estomatitis, náusea y alopecia. Los pacientes tratados con capecitabine también presentaron menor incidencia de estomatitis Grado 3-4 y neutropenia Grado 3-4 (P<.0001) llevando a un menor número de episodios de fiebre neutropénica. Síndrome mano-pie Grado 3 (P<.00001) e hiperbilirrubinemia grado 3-4 fueron las únicas toxicidades más frecuentemente asociadas con capecitabine que con 5-FU/LV. Capecitabine oral fue más activo que 5-FU/LV en la inducción de respuesta tumoral objetiva. El tiempo para progresión de la enfermedad y supervivencia fueron al menos equivalente para capecitabine comparado con el brazo de 5-FU/LV. Capecitabine también demostró beneficios clínicos importantes sobre 5-FU/LV en términos de tolerabilidad ²⁴.

Estudios Clínicos en Cáncer Gástrico

El uso racional de Capecitabine en determinados tumores, parte de dos aspectos básicos:

- a. Los tumores sensibles al efecto del 5-FU, tienen altas probabilidades de ser sensibles al Capecitabine ya que este fármaco es una prodroga que activa los mismos metabolitos del 5-FU pero dentro de la célula tumoral.
- b. La eficacia del Capecitabine depende de los niveles intracelulares de la enzima que convierte los metabolitos de Capecitabine a los metabolitos antitumorales. Esta enzima conocida como timidina fosforilasa, tiene una concentración mayor en algunos tumores en comparación con los tejidos sanos. Esta característica permite que la acción del fármaco sea mayor en el tejido tumoral (ej. cáncer gástrico) en comparación con el tejido sano gástrico. Los estudios in vitro han revelado que las concentraciones de timidina fosforilasa son de 351 mcg de 5-FU/mg de proteína/hora en comparación con la concentración de 291 en tejido sano gástrico ²⁵. Este antecedente justifica el empleo de Capecitabine en cáncer gástrico.

Para reconocer su actividad clínica, se debe estudiar el efecto de capecitabine solo, antes de intentar combinaciones con otros fármacos. A continuación se describen los tres estudios publicados que describen la eficacia antitumoral de capecitabine como monofármaco y un cuarto estudio combinando capecitabine con Cisplatino:

I. Estudio fase II de Capecitabine en pacientes con carcinoma gástrico avanzado/metastásico²⁶. El capecitabine se administró a dosis de 1,657 mg/m² por tres semanas seguido por una semana de descanso y administrado como regimen de cada 4 semanas. Los criterios de elegibilidad fueron 1) carcinoma gástrico confirmado por histología o citología con lesiones medibles o evaluables, 2) desempeño funcional 0-2, 3) edad <75 años, 4) quimioterapia previa no mayor a un regimen, 5) adecuada función de médula ósea, hígado, riñón y cardíaca, 6) consentimiento informado firmado. En total se incluyeron 32 pacientes, 22 hombres y 9 mujeres, con una media de edad 61 años. El número de ciclos de tratamiento varió de 1 a 9. La tasa de respuesta global fue del 19.4% en 31 casos que fueron elegibles, y la respuesta en pacientes sin tratamiento previo (incluyendo los que no recibieron quimioterapia adyuvante) fue del 24% (6/25). Solamente se reportó un caso con evento adverso Grado 3-4, por incremento en la bilirrubina total (grado 3, 6.3%). Otro evento adverso grado 3 fue rash cutáneo, incremento en la TGO, incremento en los niveles de glucosa sérica, disminución de hemoglobina y hematocrito e incremento en la creatinina (cada uno 3.1%). No hubo otros eventos relacionados grado 4. La media de sobrevida en casos elegibles fue de 246 días. Concluyéndose, que la administración oral con capecitabine a dosis de 1657 mg/m² por 3 semanas con 1 semana de descanso tiene actividad anti-tumoral con un perfil de seguridad favorable.

II. Estudio fase II de Capecitabine en pacientes vírgenes a quimioterapia con cáncer gástrico avanzado o metastásico²⁷. Se incluyeron 44 enfermos (35 hombres y 9 mujeres) con cáncer gástrico avanzado sin tratamiento sistémico previo, con un Karnofsky promedio de 90%, etapas IIIB en 3 casos y etapas IV en 41 casos. Recibieron capecitabine monoterapia a dosis de 1,250 mg/m² cada 12 hrs x 14 días con ciclos repetidos cada 21 días. La edad promedio fue 62 años (25 a 72 años). La respuesta global fue 34% determinada a través de tomografías computarizadas cada 6 semanas por los investigadores y del 32% estimada por un comité independiente. Enfermedad estable 30% y 32% respectivamente. La duración media de la respuesta fue 8.3 meses y el tiempo medio a la progresión 3.1 meses. Los efectos adversos grado 3-4 fueron síndrome mano-pie 8%, anorexia 5%, dermatitis 3%, diarrea y fatiga 2% y rash genital 1.5%. Los autores concluyeron que la eficacia es mayor que la de los antecedentes de 5-FU en donde se describió una respuesta de 21% como monoterapia en 416 enfermos tratados bajo las mismas circunstancias¹⁵.

III. Capecitabine como monoterapia de 1^{era} línea en cáncer gástrico avanzado o metastásico²⁸. Se describen los resultados de 18 enfermos tratados con Capecitabine monoterapia a dosis de 1,250 mg/m² dos veces al día x 14 días con 1 semana de descanso. El estudio sigue en marcha y los resultados preliminares informan de una respuesta global de 25% con enfermedad estable en 50%. El tiempo medio a la progresión fue 18.4 meses y la sobrevida media hasta el momento del corte fue de 6.5 meses. No se desarrolló toxicidad hematológica y sólo se menciona la presencia de náusea leve en 16% de los casos, síndrome mano pie en 5.5%, diarrea en 5.5% y estomatitis en 2%.

IV. Estudio de Capecitabine y Cisplatino en cáncer avanzado²⁹. Hasta el momento del informe, se habían tratado 26 pacientes con dosis de Capecitabine 1,250 mg/m² bid x 14 días y Cisplatino 60 mg/m² día 1, ciclos cada 3 semanas. La edad media de 56 años, 4 casos con enfermedad localmente avanzada y el resto con enfermedad diseminada. La respuesta sólo se analizó en 16 casos y fue de 69% con 19% de enfermedad estable. La toxicidad general fue leve a moderada, con neutropenia 16% Grado 3/4 y anemia 16%.

Es evidente por los tres primeros estudios , que Capecitabine confirma su eficacia antitumoral como era esperable por los antecedentes in vitro. Las respuestas de monoterapia oscilan de 19.4% a 34% en un total de 54 enfermos. Este antecedente justifica el continuar con investigaciones clínicas intentando incrementar la eficacia de Capecitabine junto con otros fármacos. La combinación con Cisplatino descrita arriba es una experiencia pequeña, pero revela que sí es factible mejorar la respuesta antitumoral, por lo que se deben explorar otro tipo de combinaciones.

Dentro de las combinaciones de quimioterapia descritas con mayor índice de respuesta se encuentra el esquema de EAP basado en Platino. Las primeras publicaciones de Preusser y cols informaban de 64% de remisiones globales ³⁰. Cuatro estudios subsecuentes con la misma combinación en 173 enfermos evaluables, demostraron que la respuesta acumulativa era del 53% incluso con 6% de respuestas completas. Sin embargo, el gran inconveniente de este esquema es su alta toxicidad hematológica, incluso fatal hasta en 10 a 14% de los enfermos. Un factor de riesgo mayor identificado para la mala tolerancia al esquema fue la edad. Wilke y cols diseñaron por esta razón, un esquema para mejorar la tolerancia en pacientes mayores de 65 años. Este esquema conocido como ELF (etopósido, leucovorin y 5 FU) tiene la justificación de: a) combinar dos fármacos con eficacia antitumoral (5FU y Etopósido), b) ambos fármacos carecen de toxicidad hematológica que se sobreponga, c) el leucovorin incrementa el efecto antitumoral del 5 FU y d) el etopósido tiene efecto sinérgico con 5-FU, lo que contrarresta la baja eficacia del mismo como monoterapia. Este programa de ELF induce respuesta global tumoral en 53% de los enfermos en la serie de 143 pacientes de Wilke, logrando una sobrevida de 17 meses en aquellos con enfermedad localmente avanzada ³¹. Estudios aleatorizados posteriores han descrito respuestas de 9%, aunque eficacia (es decir la suma de control tumoral y alivio de síntomas) en 66%, lo que revela que la combinación es eficaz ³².

Con los antecedentes descritos, es altamente recomendable emplear la base del esquema ELF para intentar un tratamiento eficaz paliativo y de baja toxicidad. El efecto de Capecitabine puede sustituir la combinación de 5-FU con Leucovorin del ELF con la ganancia de administrar un tratamiento oral en lugar de intravenoso por 5 días.

4.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS

CAPECITABINE

Propiedades fisicoquímicas:

La estructura química de capecitabine se muestra en la figura 1. Es un polvo no higroscopico, cristalino con peso molecular de 359D y se derrite a 120°C. El Capecitabine es estable en su forma sólida pero es relativamente inestable en solución bajo condiciones fuertemente ácidas.

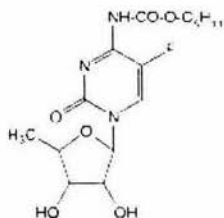


Fig. 1. Estructura de Capecitabine ³⁴

METABOLISMO Y FARMACOCINETICA:

Después de la administración oral con alimentos, capecitabine se absorbe de manera rápida y extensa sin cambios en el tracto gastrointestinal, y secuencialmente se convierte a la forma citotóxica, fluorouracilo, en una serie de pasos metabólicos. Debido a que los parámetros farmacocinéticos de capecitabine y sus metabolitos se presentan, primero discutiremos los pasos metabólicos y la activación de capecitabine.

Metabolismo:

Capecitabine se metaboliza a fluorouracilo en 3 pasos y subsecuentemente el fluorouracilo se cataboliza a FUH₂, ácido 5-fluoro-ureido-propiónico (FUPA) y FBAL (fig 2)

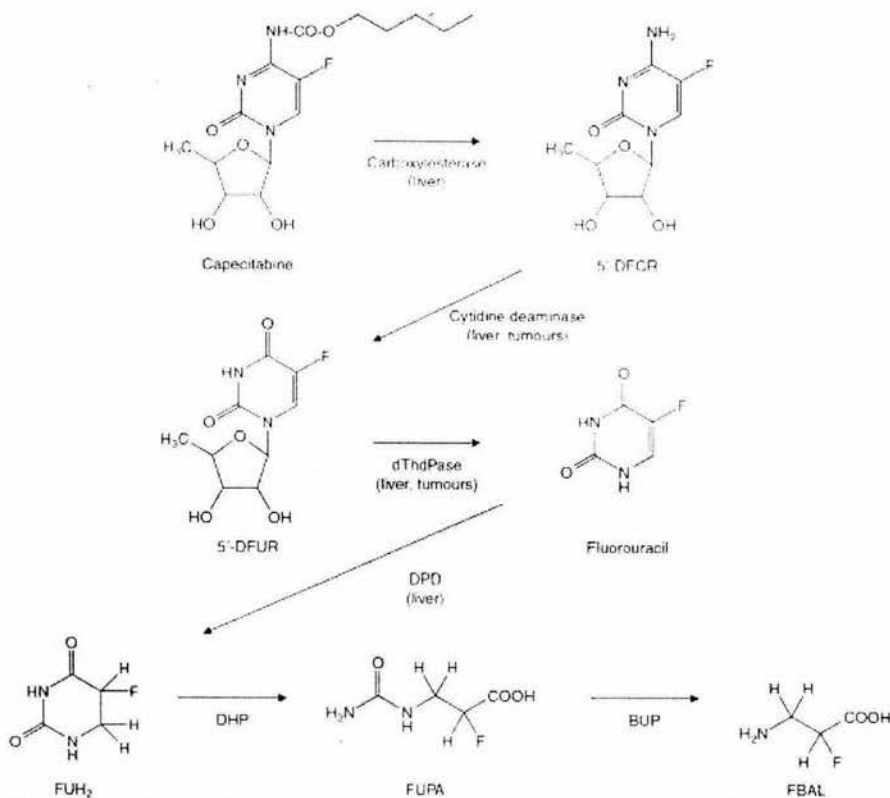


Fig. 2. Via metabólica de capecitabine. Los tejidos con alta actividad enzimática están entre parentesis. 5'-DFCR = 5'-deoxy-5-fluorocitidina; 5'-DFUR = 5'-deoxy-5-fluorouridina; DPD = dihydropirimidina dehidrogenasa; dThdPase = timidin fosforilasa; FBAL = [alpha]-fluoro-[beta]-alanina; FUH₂ = dihidro-5-fluorouracilo; FBAL = [alpha]-fluoro-[beta]-alanina; FUPA = ácido 5-fluoro-ureido-propionico ³⁴.

Primero, capecitabine se metaboliza en el hígado por la carboxylesterasa a 5'-DFCR. 5'-DFCR entonces se convierte a 5'-DFUR por la citidín deaminasa, la cual se encuentra principalmente localizada en el hígado y tejido tumoral. El tercer paso, el metabolismo de 5'-DFUR al agente activo farmacológicamente fluorouracilo, ocurre preferencialmente en el sitio del tumor por la Timidín Fosforilasa (dThdPase). Las concentraciones de dThdPase son mayores en varios tejidos tumorales (incluyendo mama y tumores de colon y recto) que en tejido normal, de acuerdo a la activación preferencial de capecitabine a fluorouracilo en el tumor.

En la segunda secuencia de 3 pasos, el fluorouracilo se cataboliza a FUH₂ por la enzima dihydropirimidín dehidrogenasa (DPD) y después a FUPA y FBAL, todas estas no tienen actividad antiproliferativa. En este proceso catabólico de 3 pasos es idéntico a lo que ocurre cuando fluorouracilo se administra intravenosamente.

La DPD es la enzima responsable del catabolismo del fluorouracilo y ha sido ampliamente estudiada. La DPD está presente en varios tumores y en tejido sano, con actividad

especialmente alta en el hígado. En casos raros, hay pacientes que pueden tener deficiencia total de DPD. Reacciones adversas serias se han reportado después de la administración de fluorouracilo en tales pacientes. Los síntomas incluyen toxicidad gastrointestinal severa y que potencialmente amenaza la vida, mielosupresión, toxicidad neurológica y muerte. La prevalencia de deficiencia de DPD no se conoce pero parece ser que una deficiencia total de DPD es rara.

La conversión catabólica de FUH₂ a FUPA está mediada por la enzima dehidropirimidinas. FUPA se encuentra cuantitativamente como un metabolito menor en el plasma. FUPA es metabolizado a FBAL por [beta] – ureidopropionasa.

Activación preferencial de Capecitabine en Tumores:

La activación preferencial de capecitabine a fluorouracilo en tumores se demostró en pacientes con cáncer colorectal mediante la comparación de las concentraciones de fluorouracilo en tejido tumoral, tejido sano y plasma después de la administración oral de capecitabine.

Diecinueve pacientes que requirieron resección quirúrgica del tumor primario colorectal y/o metastásis hepáticas recibieron capecitabine 1255 mg/m² dos veces al día por 5 a 7 días previos a la cirugía. El día de la cirugía, dentro de las 2 a 12 horas después de la última dosis de capecitabine, se tomaron muestras del tejido tumoral, tejido sano adyacente y sangre fueron recabados al mismo tiempo de cada paciente. Las concentraciones de fluorouracilo en tejido y en plasma fueron determinadas así como la actividad de citidín deaminasa, dThdPase y DPD fueron medidas en tejidos homogéneos usando pruebas catabólicas.

En tumores de colon y recto, la concentración promedio de fluorouracilo fue 3.2 veces mayor en tejido colorectal adyacente sano (p= 0.002). Sin embargo, en metastásis hepáticas las concentraciones de fluorouracilo no fueron significativamente mayores que en tejido hepático sano (índice de la concentración de fluorouracilo 1.4, p= 0.49)³⁴. Esta determinación "tumor:tejido sano" de las concentraciones de fluorouracilo (3.2, 1.4) fueron independientes al tiempo de la muestra y mostraron alta variabilidad interpaciente [coeficiente de variación (CV%) 57 a 78%]. Esta alta variabilidad es común para concentraciones de agentes citotóxicos en tumores.

Las concentraciones de fluorouracilo en metastásis hepáticas fueron aproximadamente dos veces mayores que en tejido colorectal sano y fueron aproximadamente 70% de las concentraciones en tejido tumoral colorectal. La concentración de fluorouracilo en metastásis hepáticas fue suficiente para generar la actividad antitumoral deseada, como se demostró con la respuesta tumoral en pacientes con cáncer de mama metastásico refractario a paclitaxel y en pacientes con metastásis hepáticas.

En la terapia con capecitabine, las concentraciones de fluorouracilo fueron mayores tanto en tejido normal como en tejido tumoral que en el plasma. Las concentraciones de fluorouracilo en tumores de colon y recto fueron aproximadamente 20 veces mayores que en plasma. En tejido colorectal sano, las concentraciones de fluorouracilo fueron aproximadamente 9 veces mayores que en plasma. En metastásis hepáticas y tejido hepático sano, las concentraciones de fluorouracilo fueron de 8 a 10 veces mayores que en plasma.

Una explicación aceptable por la distribución diferente en los tejidos de fluorouracilo con la terapia de capecitabine se apoya en la actividad de enzimas metabólicas clave, especialmente dThPase. DThPase está localizada predominantemente en tumores y en el hígado. En este estudio, la actividad de dThPase fue aproximadamente 4 veces mayor en tejido tumoral de colon y recto que en tejido sano adyacente, pero fue similar en metastásis hepáticas y tejido

hepático sano. La actividad de otras enzimas metabólicas clave, citidín deaminasa, fue 2 a 3 veces mayor en tejido tumoral colorectal que en tejido sano adyacente (Reigner: Clin Pharmacokinet, Vol 40(2).2001.85-104) Esto sugiere que la conversión de 5'-DFCR a 5'-DFUR también puede ocurrir de manera preferencial en el tumor, contribuyendo a la activación preferencial global de capecitabine a fluorouracilo en tumores de colon y recto.

La alta variabilidad en la concentración de fluorouracilo "tumor : tejido sano" puede deberse a la variabilidad interpaciente en expresar las enzimas activantes y degradantes. La alta variabilidad interpaciente en la actividad de carboxilesterasa, citidín deaminasa, dThdPase y DPD dentro de un tipo de tumor ha sido reportada. Además, hay diferencias en las actividades enzimáticas entre tejido tumoral y normal. Los tumores de colon y recto sobreexpresan dThdPase comparado con tejido colorectal normal, de nuevo con una marcada heterogeneidad entre pacientes. Los resultados preclínicos sugieren que el índice de dThdPase a DPD es importante en determinar el que un agente antitumoral tenga o no efecto citotóxico en el tumor. Consistente con estos hallazgos farmacológicos, un método para mejorar la concentración de fluorouracilo intratumoralmente es la inhibición de DPD. Este abordaje ha sido probado con varios agentes que están bajo desarrollo (e.g. 5-ethynil-uracilo) y los resultados obtenidos en estudios clínicos han sido recientemente resumidos.

La activación preferencial de capecitabine a fluorouracilo en los tumores significa que, con la terapia de capecitabine, el fluorouracilo es preferencialmente distribuido al tejido tumoral más que al plasma y tejido sano. Este no es el caso con fluorouracilo intravenoso y distingue a la terapia con capecitabine en este aspecto. Kovach y Beart, examinaron las concentraciones de fluorouracilo en tumores de colon y recto, tejido sano y plasma en pacientes con cáncer colorectal después de la administración de fluorouracilo como un bolo intravenoso de 500 mg/m² y como infusión intravenosa (1000 mg/m² en 24 hrs). De la información reportada en esta publicación, la concentración de fluorouracilo para tumor : tejido sano, tumor: plasma y tejido sano: plasma fueron calculados para ser cercanos a 1.0, indicando una falta de distribución preferencial de fluorouracilo al tumor después de la administración intravenosa.

Absorción:

La información farmacocinética de 62 pacientes con cáncer que recibieron una sola dosis oral de capecitabine (1250 a 1255 mg/m²) en 4 estudios indican que capecitabine fue rápida y extensamente absorbida y convertida a sus metabolitos. Fig 3 muestra el rápido incremento en la concentración plasmática media de capecitabine y cuatro de sus metabolitos en 25 pacientes después de una sola dosis oral de capecitabine 2000 mg.

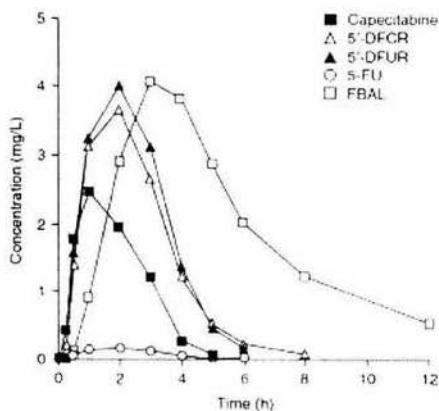


Fig. 3. Perfil plasmático medio de capecitabine, 5'-deoxy-5-fluorocitidina (5'-DFCR), 5'-deoxy-5-fluorouridin (5'-DFUR), fluorouracil (5-FU) and [alpha]-fluoro-[beta]-alanina (FBAL) despues de una sola dosis oral de caecitabine a 1250 mg/m² (n = 25) ³⁴.

Biodisponibilidad absoluta de 5'- Deoxy-5-Fluorouridine:

Debido a que capecitabine es una prodroga sistémica de 5'-DFUR y 5'-DFUR es el precursor directo de fluorouracilo, la biodisponibilidad absoluta de 5'-DFUR fue investigada en 12 pacientes con cáncer despues de una sola dosis oral de capecitabine 1255 mg/m² y despues de infusión intravenosa de 5'-DFUR (750mg/m² en 60 minutos) en un estudio con un diseño cruzado. La biodisponibilidad absoluta media de 5'-DFUR contó para un 42% (rango 23 a 63%) con una relativamente baja variabilidad interpaciente CV% de 30%. Esta baja variabilidad en la biodisponibilidad de 5'-DFUR está de acuerdo con los resultados obtenidos para la recuperación urinaria.

Unión a Proteínas Plasmáticas:

La unión a proteínas plasmáticas de capecitabine es relativamente baja (54%) y es independiente de la concentración plasmática. Se une primordialmente a albúmina humana (35%). La unión a proteínas plasmáticas también es baja para 5'-DFCR (10%), 5'-DFUR (60%) y fluorouracilo (10%). La distribución tisular de capecitabine y sus metabolitos se discutirá en otro apartado.

Eliminación Vida Media:

La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de capecitabine en pacientes con cáncer fue corta, variando de 0.55 a 0.89 hr. El $t_{1/2}$ aparente de 5'-DFCR, 5'-DFUR, fluorouracilo y FUH₂ fueron similarmente cortos (0.7 a 1.3 h). La vida media de FBAL es más larga, variando de 2.6 a 11.5 hrs.

Excreción:

La recuperación urinaria de capecitabine y sus metabolitos después de una sola dosis de 1250 a 1255 mg/m² fue investigada en 51 pacientes con cancer, en 3 estudios separados. La media de recuperación urinaria de capecitabine y sus metabolitos fue 71 a 87% en los 3 estudios y consistente con una absorción oral casi completa y confiable de capecitabine. La mayoría de la dosis se recuperó como FBAL (51 a 62%), seguido por 5'-DFUR (7 a 11%) y 5'-DFCR (6 a 7%). Sólo pequeñas cantidades (< 1% de la dosis) de fluorouracilo y FUH₂ fueron excretados en la orina.

Efecto de alimentos y antiácidos en la absorción de Capecitabine:

El efecto de alimentos en la farmacocinética de capecitabine y sus metabolitos fue investigada en 11 pacientes con cáncer colorectal avanzado. Pacientes que recibieron dos veces al día por dosis repetidas de 666 o 1255mg/m² de capecitabine. En los días 1 y 8 del estudio, la droga fue administrada de acuerdo al diseño cruzado después de ayuno durante la noche o dentro de los 30 minutos después de consumir un desayuno regular. La ingesta de alimentos reduce la tasa y extensión de la absorción de capecitabine. El t_{1/2} de capecitabine y sus metabolitos no se afectó por la ingesta de alimentos. La magnitud de los cambios en la C_{max} y AUC, sin embargo, tuvo variaciones considerables entre capecitabine y sus metabolitos y disminuyó con la orden de formación. El "ayuno:con alimentos" razón para C_{max} fue 2.5 para capecitabine, 1.8 para 5'-DFCR, 1.6 para fluorouracilo, 1.3 para FUH₂ y 1.1 para FBAL. El índice de "ayuno:alimentos" para AUC fue menor que aquellos para C_{max}, siendo 1.5 para capecitabine, 1.3 para 5'-DFCR, 1.2 para 5'-DCUR, 1.1 para fluorouracilo, 1.1 para FUH₂ y 1.0 para FBAL. Estos índices reflejan un gran efecto de la comida en la C_{max} de capecitabine, 5'-DFCR, 5'-DFUR y fluorouracilo, y en el AUC de capecitabine, pero solo un efecto moderado en el AUC de 5'-DFCR, y poco o nulo efecto en otros metabolitos.

Influencia de la disfunción hepática en la farmacocinética de Capecitabine:

Debido a que capecitabine es extensamente metabolizado por el hígado, y porque las metastásis hepáticas se presentan frecuentemente en pacientes con cáncer colorectal y de mama, es importante entender el efecto de disfunción hepática en pacientes con metastásis hepáticas en la farmacocinética de capecitabine y sus metabolitos. Un estudio incluyó 27 pacientes con cáncer con metastásis hepáticas, pero sin lesiones óseas conocidas: 14 con pruebas de función hepáticas normales y 13 con disfunción hepática de leve a moderada. La función hepática se clasificó (normal y disfunción leve a moderada) usando un sistema de puntuación basado en las bilirrubinas séricas, fosfatasa alcalina y niveles de transaminasas. A los pacientes se les asignaron basados en la magnitud de sus valores para cada prueba hepática que excediera el valor normal de referencia. Pacientes con puntuación ≤ 2 fueron considerados como pruebas de función hepáticas normales, pacientes con puntuación > 2 y ≤ 9 fueron considerados como disfunción leve a moderada. Ningún paciente con puntuación > 9 se incluyó en este estudio. Pacientes con otras anomalías hepáticas como cirrosis o hepatitis no fueron incluidos en este estudio. Cada paciente recibió una sola dosis oral de 1255 mg/m² de capecitabine. Este estudio mostró que una disfunción hepática leve a moderada no tiene significancia clínica en los efectos farmacocinéticos de capecitabine y sus metabolitos.

Interacciones farmacocinéticas con drogas usadas en combinación con Capecitabine:

Leucovorin, Como indican los estudios preclínicos hubo mejoría en el índice terapéutico cuando capecitabine se combinó con leucovorin, un estudio fase I se realizó para determinar la dosis máxima tolerada (MTD), seguridad y perfil farmacocinético de la combinación de dosis ascendentes de capecitabine (1004, 1657, 2000 y 2510 mg/m²) más una dosis oral de leucovorin (60mg/día) en pacientes con cáncer gástrico avanzado refractario. Ambas drogas fueron dadas dos veces al día en ciclos de tratamiento de 2 semanas consecutivas, seguida por 1 semana de descanso. La duración media del tratamiento en los grupos de diferentes dosis y varió de 52 a 88 días. La selección de la dosis de leucovorin se basó en los estudios de eficacia llevados a cabo con la combinación de fluorouracilo más leucovorin en pacientes con cáncer colorectal.

La MTD de capecitabine fue 2000mg/m² /día y fue definida por la aparición de eventos adversos limitantes de dosis tales como diarrea, náuseas, vómito y síndrome mano-pie. Los eventos adversos en este estudio no fueron serios. Ninguno de los eventos considerados relacionados a capecitabine amenazaron la vida y todos ellos fueron clínicamente manejables. Los parámetros farmacocinéticos de leucovorin, capecitabine y sus metabolitos fueron determinados en el día 1 (capecitabine sin leucovorin) y en el día 14 (capecitabine con leucovorin) de la terapia. El análisis estadístico de la información farmacocinética en los días 1

y 14 después de capecitabine a dosis de 829 y 1000 mg/m² mostraron que la coadministración de leucovorín no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de capecitabine o sus metabolitos.

Interacciones con Warfarina:

Algunos pacientes con cáncer de mama o colorectal requerirán de terapia anticoagulante, ya sea por condiciones comórbidas o como un resultado directo de la enfermedad. La potencialización del efecto anticoagulante de warfarina cuando se da concomitantemente con fluorouracilo se ha observado y es una interacción clínicamente significativa. Un mecanismo potencial que involucra la supresión de la actividad del citocromo P450 (CYP) por fluorouracilo ha sido sugerida.

En la vigilancia y seguridad post-mercadeo en los países donde capecitabine ha sido aprobada para uso en cáncer de mama resistente a taxanos sugiere una interacción similar con capecitabine. Se han reportado alteraciones en los parámetros de coagulación o sangrados en pacientes que toman capecitabine concomitantemente con anticoagulantes derivados cumarínicos tales como warfarina o fenprocumon. Estos eventos ocurren dentro de varios días y hasta varios meses después de iniciar terapia con capecitabine y en algunos casos dentro de 1 mes después de suspender capecitabine. Debido a que capecitabine en una prodroga de fluorouracilo es factible que un mecanismo similar a ese de fluorouracilo sea responsable.

Durante el desarrollo clínico de capecitabine, *in vitro* se investigaron las interacciones con drogas en cuanto al potencial de inhibir a las enzimas CYP por capecitabine y sus metabolitos 5'-DFCR, 5'-DFUR, fluorouracilo y FBAL, usando microsomas hepáticos humanas. Estos resultados no sugirieron ninguna interacción significativa entre capecitabine o sus metabolitos con drogas que son sustratos de CYP en los sitios enzimáticos.

Fenitoína

Se han reportado concentraciones plasmáticas elevadas de fenitoína durante el uso concomitante de capecitabine con fenitoína, lo que sugiere una interacción potencial. Los pacientes que toman fenitoína concomitantemente con capecitabine deben ser monitoreados regularmente buscando niveles plasmáticos altos de fenitoína y síntomas asociados.

Sorivudine

Una interacción droga-droga clínicamente significativa es con sorivudine y 5-FU, que resulta por la inhibición de la DPD por sorivudina. Esta interacción lleva a una toxicidad excesiva por fluoropirimidinas y es potencialmente fatal. Por lo tanto capecitabine está contraindicado en pacientes que reciben sorivudina o sus análogos químicos relacionados, como brivudina.

Alopurinol

Se han observado interacciones entre 5-FU y alopurinol, con un posible decremento en la eficacia de 5-FU. El uso concomitante de Capecitabine con alopurinol debe ser evitado.

ETOPOSIDO (VP16)^{35,36}

Los extractos de las raíces de la manzana de Mayo o planta mandrágora *Podophyllum peltatum* se han usado como catárticos, eméticos y antihelmínticos así como para el tratamiento del condiloma acuminata. Las podofilotoxinas, agentes antimitóticos, se unen a la tubulina en un sitio diferente al de los alcaloides de la vinca y su poder citostático se indentificó en los 40's pero no se emplearon tempranamente por su alta toxicidad. Sin embargo dos derivados glicosilados, el etopósido y el tenipósido demostraron actividad antitumoral en contra de linfomas malignos, cáncer pulmonar y tumores germinales malignos

entre otros. Estos compuestos tienen una estructura compleja con un anillo de podofilotoxina unido a un azúcar, glucopiranosido unidos por un grupo éter.

Nomenclatura

Nombres genéricos: etopósido, VP-16, VP-16-213

Nombre químico: 4'-demetilepodofilotoxina 9- [4,6-0-(R) -etilidene-beta-glucopiranosido]

Peso molecular: 588.6

Fórmula química: $C_{29}H_{32}O_{13}$

Disponibilidad

El etopósido se encuentra disponible en ampollitas de 5 ml con 100 mg. La ampollita contiene polietilenglicol y polisorbato 80, alcohol bencilico y Ac. cítrico. El pH de la solución clara es 3-4. En México no se encuentra disponible la presentación en cápsulas para tratamientos orales.

Almacenamiento y administración.

Las ampollitas sin abrir son estables a temperatura ambiente por 24 meses mientras no se rebasen los 25°C. Diluido a una concentración de 0.2 a 0.4 mg/ml es estable por 48 a 96 hrs a temperatura ambiente. La dilución final para la administración se puede realizar en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%. La infusión debe realizarse en mínimo 30 a 60 min para evitar la hipotensión. La solución a concentraciones mayores como 0.6 mg/ml se puede administrar generalmente en forma segura a velocidad de 2.5 ml/min. Debido a la pobre solubilidad del producto, debe vigilarse la solución para evitar una posible precipitación. El etopósido es vesicante y debe evitarse la extravasación. Puede producir también rash cutáneo al contacto, por lo que se recomienda emplear guantes para su preparación. En caso de contacto con ojos o mucosas, el manejo es lavar con agua abundante, en esas áreas.

Su administración intraperitoneal, intrapleurale e intratecal se consideran contraindicadas debido a una intensa reacción inflamatoria observada en estudios con animales. Se recomienda vigilar el efecto mielosupresor a través de biometrías hemáticas y aunque no existen tablas de ajuste de dosis recomendadas cuando hay disfunción hepática o renal, los pacientes con baja función renal requieren una reducción de la dosis para evitar toxicidad importante.

Mecanismos de acción:

El etopósido induce un bloqueo irreversible de las células en el período premitótico del ciclo celular, lo que conduce a un reclutamiento de las células en el período tardío de la fase S o G2. El producto tiene un efecto de ruptura en las cadenas sencillas y dobles de DNA. Sin embargo el efecto más potente es sobre la acción de corte y re-ensamblaje de la enzima topoisomerasa II, al inducir una estabilidad prolongada irreversible de las cadenas de DNA en el momento de su unión. Este efecto sobre las cadenas de DNA parece estar relacionado con las aberraciones cromosómicas y efectos mutagénicos asociados a las epipodofilotoxinas. A dosis bajas, el efecto de bloqueo de la enzima topoisomerasa II es reversible.

Otro mecanismo de acción parece relacionarse con la activación de peroxidasas u otras enzimas intracelulares lo que produce radicales libres que se unen directamente al DNA en reacciones de oxidación-reducción.

El etopósido también inhibe el transporte de nucleósidos a través de la membrana plasmática. Se ha demostrado que inhibe en forma reversible la captación de uridina, adenosina, timidina y guanina.

De los mecanismos de resistencia reconocidos para las epipodofilotoxinas se encuentra la amplificación de la glicoproteína P-170 asociada a la multiresistencia a drogas. Otro

mecanismo es la baja concentración intracelular de topoisomerasa II o alteraciones en su estructura molecular lo que impide al etopósido unirse a ella, así como el incremento de la capacidad de reparación del DNA.

El etopósido ha demostrado tener efecto sinérgico con otros fármacos como citosina arabinósido, ciclofosfamida, carmustina, vincristina, cisplatino, hidroxourea, metotrexate y 5-FU.

Los efectos citotóxicos parecen mejorar con las dosis fraccionadas. En modelos in vitro, el efecto citotóxico aumenta con aplicaciones en 2 a 4 días en comparación con aplicaciones de un día o semanales. Esta observación se confirmó en estudios posteriores en pacientes con cáncer pulmonar avanzado.

Farmacología:

En adultos con función renal y hepática íntegra, la disponibilidad plasmática del etopósido es bifásica, con una vida media de aprox. 1.5 hrs que termina en 3 a 11 hrs. Los niveles máximos plasmáticos y el área bajo la curva de etopósido tienen aumento lineal con la administración de concentraciones de 100 a 600 mg/m², la dosis máxima tolerable de 290 mg/m² produce una concentración plasmática máxima de 29 mg/ml. El etopósido no se acumula en plasma tras la administración diaria x 5 días a dosis de 100 mg/m². Además, la depuración plasmática y renal son independientes de la dosis. La depuración plasmática oscila en 16 +/- 7 hasta 28 +/- 9.7 ml/min/m² mientras que los rangos de depuración renal van de 5.1 a 14.6 ml/min/m², siendo esta última la eliminación principal del etopósido en 36%. En animales, la distribución es mayor en intestino delgado, riñones e hígado, lo que refleja la excreción principal del etopósido por vía biliar conformando un 20 a 30% de la eliminación renal de la dosis. Un estudio en pacientes con disfunción renal y hepática reveló que los mejores predictores de la depuración del VP16 son la función renal y la albúmina, mientras que la función hepática parece tener poco que ver en la eliminación final.

El 94% del etopósido administrado se une a proteínas plasmáticas. Penetra muy poco en el LCR y las concentraciones en este compartimento no son mayores del 1.8% de las concentraciones plasmáticas máximas incluso cuando se administran dosis altas como 900 a 1200 mg/m².

Después de la aplicación de etopósido intravenoso u oral, la biodisponibilidad es muy variable entre pacientes y en un mismo paciente. En general, la biodisponibilidad de la administración oral es del 50% de la i.v., aunque puede variar de 25% a 75%.

Indicaciones:

El etopósido está indicado en cáncer pulmonar de células pequeñas, de células no pequeñas, en tumores germinales malignos, en linfomas no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin, tanto en programas combinados de primera línea como en esquemas de rescate y paliativos.

Toxicidad:

Hematológica: la mielosupresión está relacionada a la dosis y es el efecto limitante del etopósido. La neutropenia es común, se presenta entre el día 7 y 14 después de la administración. La trombocitopenia es menos común y se desarrolla entre los días 9 y 16. La recuperación suele ser completa en promedio al día 20 a 27 y el efecto medular ni es acumulativo con las dosis subsiguientes.

Gastrointestinal: la náusea y el vómito se presentan en aprox. 30 a 40% de los casos y rara vez requiere suspender el tratamiento ya que responde bien a tratamiento antiemético común. Anorexia y diarrea son menos frecuentes y se presentan en 15% de los casos. Adicionalmente

se han reportado casos de estreñimiento, disgeusia, estomatitis y dolor abdominal. La mucositis se desarrolla particularmente a dosis altas y es la limitante de las megadosis de VP16 en casos de trasplante de médula ósea.

Alérgicos: el etopósido induce hipotensión transitoria después de la administración rápida y generalmente revierte al interrumpir la infusión y aplicar otras medidas de sostén. Las reacciones tipo anafiláticas se caracterizan por escalofríos, fiebre, taquicardia, broncoespasmo, disnea y se pueden asociar con hipotensión, lo cual ocurre en un 0.7% a 2% de los casos. Estos efectos se presentan inmediatamente al iniciar la infusión y responden bien ante la interrupción del fármaco y la aplicación de antihistamínicos, corticoides y expansores de plasma.

Dermatológicos: alopecia reversible, ocurre en 8% a 20% de los casos. hiperpigmentación, prurito y rara vez efecto de reinstalación de radiodermatitis se han descrito. Se han informado de casos de síndrome de Steven-Johnson.

Misceláneos: la neuropatía periférica es rara. La toxicidad del SNC se ha reportado en casos de tratamiento de gliomas malignos. Hepatotoxicidad reversible se puede presentar en casos con dosis altas como las empleadas en programas de condicionamiento de trasplante de médula ósea. Es posible que algunos eventos de cardiotoxicidad se hayan asociado al etopósido tales como infartos, insuficiencia cardíaca congestiva pero se han desarrollado en casos con cardiopatía isquémica previa. A largo plazo, el tratamiento con VP16 se ha asociado a segundas neoplasias como leucemia aguda, no linfocítica en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas quienes recibieron también cisplatino.

5.- JUSTIFICACIÓN

- a. Los pacientes con cáncer gástrico avanzado deben recibir tratamiento sistémico de quimioterapia paliativa para aliviar las complicaciones inherentes a la enfermedad, para prolongar el período libre de estos síntomas, para prolongar la sobrevida y por tanto mejorar la Calidad de Vida.
- b. Un esquema paliativo eficaz, de baja toxicidad como ELF es recomendado a nivel internacional como esquema combinado.
- c. Capecitabine ha demostrado eficacia antitumoral como monofármaco
- d. Capecitabine puede sustituir al 5-FU y leucovorin en la combinación de ELF.
- e. La sustitución de 5-FU y Leucovorin por Capecitabine es más conveniente para el paciente ya que evitará aplicaciones intravenosas diarias x 5 días.
- f. La toxicidad de Capecitabine es menor y la eficacia antitumoral es mayor que la combinación simple de 5-FU y Leucovorin en algunos modelos de tumores malignos gastrointestinales ²⁴.

6.-HIPÓTESIS

* Al no ser un estudio comparativo, no requiere de una hipótesis. Ya que es un estudio fase II donde sólo se describirá la incidencia o prevalencia de la eficacia antitumoral del esquema XE.

7.-OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Primario:

1. Evaluar eficacia antitumoral del esquema de XE (Xeloda con Etopósido)

Secundario:

1. Evaluar la Calidad de Vida de los pacientes tratados con XE
2. Evaluar la toxicidad del esquema de XE (tolerancia)
3. Determinar el tiempo libre de progresión
4. Determinar el tiempo medio de sobrevida global

8.-DISEÑO DEL ESTUDIO:

Es un estudio Fase II, abierto, multicéntrico, con un solo brazo, para evaluar eficacia del tratamiento de primera línea con Capecitabine y Etopósido del cáncer gástrico avanzado/metastásico sin tratamiento previo para enfermedad avanzada o metastásica.

9.-CÁLCULO DE LA POBLACIÓN:

- Tamaño de muestra: Considerando una población anual de alrededor de 1000 pacientes nuevos, y un porcentaje de eficacia de 55% en el tratamiento con Capecitabine mas Etopósido con un intervalo de confianza entre 45 y 65%), con un poder alfa de 95%, se requieren 87 pacientes + 20% = 103 pacientes.

10.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

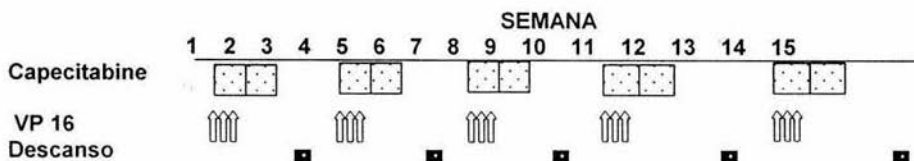
1. Firma del consentimiento informado (Anexo 1).
2. Diagnóstico de carcinoma o adenocarcinoma gástrico (puede incluir adenocarcinoma de la unión esofago-gástrica).
3. Enfermedad metastásica medible y/o evaluable. (Se acepta enfermedad recurrente local o recaída distante).
4. Edad mayor de 18 años y menor de 75 años.
5. Estado funcional : ECOG 0-2 (Anexo 2)
6. Expectativa de vida de más de 3 meses.
7. No se permite ninguna quimioterapia paliativa previa. Puede haber recibido quimioterapia adyuvante siempre y cuando no haya incluido Capecitabine o Etopósido.
8. Que hayan transcurrido cuando menos 6 semanas desde la radioterapia previa y 3 semanas desde la cirugía.
9. Con permeabilidad de la vía oral
10. Evaluación inicial completa dentro de las cuatro semanas previas a la primera dosis (estudios de imagen).
11. Con parámetros de laboratorio de los últimos 8 días: BH con parámetros adecuados (Hb ≥ 10 gr/dl, leucocitos $\geq 2.0 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$). Creatinina ≤ 1.5 x del límite superior normal (LSN) y una eliminación de creatinina calculada en ≥ 30 ml/min (se acepta calcular la depuración con fórmula de Cockroft Gault y en caso de depuración 30 a 50 ml/min, ajustar dosis de Capecitabine (Anexo 3) . La bilirrubina total ≤ 1.5 x LNS, AST y ALAT ≤ 2 x LNS, fosfatasa alcalina ≤ 5 x LNS. Límite de albúmina 2.1 gr/dl.
12. Capaz de cumplir con el período de seguimiento programado y con el manejo de la toxicidad.

11.- CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Mujeres embarazadas o lactando.
2. Otro tipo de tumor diferente al carcinoma o adenocarcinoma.
3. Cualquier quimioterapia paliativa previa.
4. Neoplasias previas o actuales diferentes al carcinoma gástrico, excepto CACU in situ o cáncer de piel diferente a melanoma tratado adecuadamente (basocelular).
5. Pacientes con sangrado importante gástrico que haya sufrido descompensación hemodinámica en las últimas 4 semanas en más de dos ocasiones y/o que haya requerido transfusiones de ≥ 3 paquetes globulares por semana en más de 2 semanas seguidas.
6. Pacientes con metastásis cerebrales o leptomeningeadas.
7. Enfermedades concomitantes de difícil control o infecciones activas.
8. Tratamiento concomitante con cualquier otra terapia anticáncer.

12.- MEDICAMENTOS DEL ESTUDIO:

Ciclos cada 3 semanas con retraso máximo de 2 semanas entre ellos.



A) Capecitabine 1,000 mg/m² vía oral c/12 horas por 14 días seguido de 7 días de descanso, repitiendo el ciclo al día 22.

- Capecitabine debe ser administrado dentro de los 30 minutos después del desayuno y del alimento de la tarde (cena) con una diferencia aproximada de 12 horas. Las tabletas deben ser deglutidas con aproximadamente 200 mL de agua.

B. Etopósido : 120 mg/m² iv al día x 3 días. Dosis cada 21 días.

- La dosis diaria debe prepararse en dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0.9%. Diluido a una concentración de 0.2 a 0.4 mg/ml, es estable por 48 a 96 hrs a temperatura ambiente. La infusión debe realizarse en mínimo 30 a 60 min para evitar la hipotensión.

13. EVALUACION DEL ESTUDIO

Medición de la enfermedad: Basal y respuesta al término de cada 3 ciclos.

13.1 EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA

Evaluable para respuesta:

Se evaluará a los pacientes para respuesta tumoral cada 3 ciclos (9 semanas) y serán considerados como evaluables para respuesta tumoral después de haber recibido cuando menos 2 ciclos de tratamiento, y cuando menos una evaluación tumoral completa durante el seguimiento con los mismos procedimientos de captura de imágenes que en la basal para cada lesión, a menos que ocurra progresión temprana en cuyo caso serán considerados evaluables (enfermedad progresiva). A los pacientes en terapia por cuando menos este período se les clasificará su respuesta de acuerdo con las definiciones que se explicarán más adelante.

La evaluación tumoral para todas las lesiones debe realizarse durante la terapia cada 9 semanas hasta la documentación de la progresión. Para el paciente que salga del estudio por una razón diferente a EP (enfermedad progresiva), la respuesta tumoral en las visitas de seguimiento deberá reportarse cada 9 semanas, calculadas desde la primera administración del tratamiento.

No deberá administrarse terapia antitumoral posterior después de la finalización del tratamiento hasta que se documente la progresión de la enfermedad, excepto si el paciente lo demanda o el investigador lo considera necesario.

Criterios de RECIST* para la medición de la respuesta:

***(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)**

- En la basal del estudio, las lesiones tumorales serán categorizadas como: medibles o no medibles.
- El termino "evaluable" en relación a una medición no se recomienda y no se utilizará porque no agrega un valor o precisión adicional.
- Todas las medidas serán efectuadas en el sistema métrico y se harán con una regla o compás. Las evaluaciones basales deben efectuarse lo más cercano posible al inicio del tratamiento y nunca más allá de 4 semanas antes del inicio del tratamiento.
- Las lesiones que realmente se consideran que no son medibles, incluyen: lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria de la mama, linfangitis, cutis pulmonis, masas abdominales que no están confirmadas por técnicas de imagen y lesiones quísticas.
- Las lesiones tumorales que están situadas en un área previamente irradiada, pueden o no ser consideradas medibles, pero estas condiciones deben estar especificadas previamente en el protocolo. Se deberá utilizar el mismo método y la misma técnica de evaluación, en la basal así como en todas las evaluaciones posteriores. Es preferible una evaluación basada en imagen a una evaluación por examen clínico, cuando ambos métodos han sido utilizados para evaluar el efecto antitumoral de un tratamiento.
- Examen Clínico Las lesiones detectadas clínicamente, solo serán consideradas medibles cuando son superficiales (nódulos de la piel o ganglios linfáticos palpables). En el caso de lesiones cutáneas, se recomienda documentarlas mediante fotografías (incluyendo una regla para estimar el tamaño de la lesión).
- Tele de Tórax Las lesiones por medio de una tele de tórax son aceptables como lesiones medibles, cuando están claramente definidas y rodeadas por tumor aireado.
- Tomografía Computarizada y Resonancia Magnética Son los métodos más confiables para la medición de las lesiones blanco seleccionadas para la evaluación de la respuesta. La tomografía convencional y la resonancia magnética deben efectuarse en cortes continuos de < 10 mm de grosor. La tomografía helicoidal se debe efectuar usando el algoritmo de reconstrucción continua de 5 mm, esta especificación se aplica a los tumores del tórax, abdomen, pelvis. Mientras que las lesiones de la cabeza y el cuello y de las extremidades usualmente requieren de protocolos específicos.
- Ultrasonido Cuando el objetivo primario del estudio es la evolución de la respuesta objetiva, no se deberá utilizar el U.S. para medir lesiones tumorales que no sean fácilmente accesibles para ser medidas por examen clínico. Pueden ser utilizadas como una alternativa posible para mediciones clínicas de ganglios linfáticos palpables superficiales como lesiones subcutáneas o nódulos tiroideos.
- Endoscopia y Laparoscopia La utilización de estas técnicas para una evaluación objetiva del tumor no ha sido completamente validada. Estas técnicas sólo pueden ser útiles en confirmar una respuesta histopatológica completa, cuando se obtienen muestras de biopsias.
- Marcadores Tumorales Solos no se pueden utilizar para evaluar la respuesta. Sin embargo, si inicialmente los marcadores están elevados, deben regresar a sus límites normales para que se pueda considerar que un paciente presente una respuesta clínica completa.
- Citología e Histología Estas técnicas en raros casos, se pueden utilizar para diferenciar entre una respuesta completa y una respuesta parcial. Cuando la enfermedad medible cumple con los criterios de respuesta o de enfermedad estable, se necesita la confirmación histológica de la naturaleza neoplásica de cualquier derrame que aparece o empeora durante el tratamiento.

Criterios de Respuesta:

Enfermedad Medible – La presencia de al menos una lesión medible. Si la enfermedad medible está restringida a una lesión solitaria, se debe investigar la naturaleza neoplásica y debe confirmarse por citología/histología.

Lesión Medible – Las lesiones que pueden ser medidas con precisión en al menos una dimensión en su diámetro mayor ≥ 20 mm usando técnicas convencionales de tomografía o resonancia magnética o ≥ 10 mm con tomografía helicoidal.

Lesiones No medibles - Todas las otras lesiones, incluyendo lesiones pequeñas (diámetro mayor <20 mm con técnicas convencionales o <10 mm con tomografía helicoidal), i.e., lesiones óseas, enfermedad leptomenígea, ascitis, derrame pleural/pericárdico, cáncer inflamatorio de la mama, linfangitis, lesiones quísticas, y masas abdominales que no están confirmadas y ni en seguimiento por técnicas de imagen.

- Todas las medidas deben registrarse métricamente, usando regla o compás. Todas las evaluaciones basales deben realizarse tan cercanamente como sea posible al inicio de tratamiento y nunca más de 4 semanas antes del inicio de tratamiento.
- El mismo método de evaluación y la misma técnica deben ser utilizadas para caracterizar cada lesión identificada y reportada en la visita basal y durante el seguimiento.
- Las lesiones clínicas solo serán consideradas medibles cuando son superficiales (e.g, nódulos cutáneos y ganglios linfáticos palpables). En el caso de lesiones en piel, de ser posible deben documentarse por fotografía incluyendo una regla para estimar el tamaño de la lesión.
- Rx de Tórax: se aceptan como medibles cuando están claramente definidas y rodeadas por pulmón aerado. Sin embargo se prefiere TC.
- TC y RM: son los mejores métodos, reproducibles para medir lesiones blanco y evaluar respuesta.
 1. TC convencional, cortes de 10 mm o menos.
 2. TC helicoidal, algoritmos de reconstrucción, 5mm
- Ultrasonido: si el objetivo primario del estudio es evaluar respuesta objetiva, no se debe utilizar US para medir lesiones tumorales que no están fácilmente accesibles.
 1. Usar para mediciones clínicas (ganglios linfáticos, lesiones subcutáneas y nódulos tiroideos).
 2. Confirmar desaparición completa de lesiones superficiales valoradas por clínica.
- Endoscopia y Laparoscopia: técnicas que aún no han sido completamente validadas.
 1. Su uso requiere equipo sofisticado
 2. Capacitación
 3. Sólo disponible en algunos centros
- Marcadores Tumorales: solos no pueden ser utilizados para evaluar respuesta.
 1. Si los MT están inicialmente por arriba del límite normal, deben regresar al límite normal para que un paciente se considere en respuesta clínica completa cuando todas las lesiones tumorales han desaparecido.

2. Criterios para el uso estandarizado del Antígeno prostático específico y Ca 125, están en proceso de validación.
- Citología e Histología: Se pueden usar para distinguir entre RP y RC en algunos casos (después de tratamiento, lesión residual benigna vs lesión residual maligna en tumores de células germinales).
 1. Confirmación citológica en caso de derrame que aparezca o empeore durante el tratamiento .

Evaluación Basal

Evaluación de la carga tumoral global y enfermedad medible

- Para valorar respuesta objetiva, es necesario estimar la carga tumoral global para comparar subsecuentemente.

Lesiones Blanco (Target) y No Blanco (Non-Target)

- Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 5 lesiones por órgano y 10 lesiones en total, representativas de todos los órganos afectados (registradas y medidas en la visita basal).
- Lesiones blanco (Target) deben ser seleccionadas en base a su tamaño (lesiones en su diámetro mayor) y su disponibilidad para ser evaluada en mediciones repetidas (por imagen o clínicas).
- La suma de los diámetros mayores (DM) de todas las *lesiones blanco* se calculan y reportan como la suma basal de DM. La suma basal de DM será usada como referencia con la que se comparará la respuesta tumoral objetiva.
- El resto de las lesiones (o sitios de enfermedad) deben ser identificadas como *lesiones no blanco* y deben ser registradas en la visita basal.
- Las medidas de estas lesiones no son requeridas, pero la presencia o ausencia de cada una debe ser anotada a lo largo del estudio.

Criterios de Respuesta de lesiones blanco

Respuesta Completa (RC)

La desaparición de todas las lesiones blanco sin que haya nuevas lesiones.

Respuesta Parcial (RP)

Al menos 30% de disminución en la suma de los diámetro mayores de las lesiones blanco comparado con la basal.

Progresión de la enfermedad (PE)

Al menos un incremento del 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco comparado con la suma menor alcanzada desde el inicio del tratamiento, o la aparición de nuevas lesiones.

Enfermedad Estable (EE)

Las lesiones blanco no han disminuído lo suficiente como para alcanzar una RP, pero no han incrementado en tamaño para calificar como EP, comparado con la suma menor de los diámetros mayores desde el inicio de tratamiento.

Criterios de Respuesta Lesiones No Blanco

Respuesta Completa (RC)

La desaparición de todas las lesiones no blanco y normalización de marcadores tumorales.

Respuesta Incompleta / Enfermedad Estable (RI/EE)

La persistencia de una o más lesiones no blanco y/o mantener el marcador tumoral por arriba de límites normales.

Progresión de la Enfermedad (PE)

La aparición de una o más nuevas lesiones y/o progresión de lesiones no-blanco existentes

*Aunque una progresión franca de las lesiones no blanco es excepcional, en tales circunstancias la opinión del médico tratante debe prevalecer, y (si el protocolo lo permite) la progresión de la enfermedad debe confirmarse por un panel revisor externo.

Evaluación de la Mejor Respuesta Global

Es la mejor respuesta documentada desde el inicio de tratamiento hasta progresión o recurrencia.

Lesiones blanco	Lesiones No-Blanco	Nuevas lesiones	Respuesta Global
RC	RC	No	RC
RC	RI/EE	No	RP
RP	No-PE	No	RP
EE	No-PE	No	EE
PE	Cualquier	Si or No	PE
Cualquier	PE	Si or No	PE
Cualquier	Cualquier	Si	PE

*RC = respuesta completa; RP = respuesta parcial; EE = enfermedad estable; y PE = progresión de la enfermedad.

Evaluación de la mejor respuesta global

- Pacientes con deterioro global de su estado de salud que requieran discontinuar el tratamiento sin evidencia objetiva de progresión de la enfermedad, debe clasificarse como DETERIORO SINTOMÁTICO, debe intentarse documentar la progresión aunque ya haya discontinuado el tratamiento.
- Algunas veces puede ser difícil distinguir entre enfermedad residual de tejido normal. Cuando la evaluación de RC depende de esta determinación, se recomienda que la lesión residual sea investigada por medio de biopsia para confirmar el estatus de respuesta completa.
- El objetivo de confirmar la respuesta objetiva en estudios clínicos es evitar sobre estimación en la tasa de respuesta observada. Confirmar con imagen a las 4 semanas.
- En caso de EE, las mediciones en el seguimiento deben haber cumplido criterios de EE al menos una vez después de entrar al estudio a un intervalo mínimo (en general, no menor que 6-8 semanas) esto es definido en el protocolo de estudio

Duración de la respuesta global

La duración de la respuesta global se mide desde el tiempo en que los criterios de medidas se cumplen para RC o RP (lo que sea primero) hasta el primer dato de recurrencia o progresión y que sea documentado objetivamente.

Duración de la enfermedad estable

- Enfermedad estable se mide desde el *inicio de tratamiento hasta que cumple criterios para progresión de la enfermedad*, tomando como referencia la medición más pequeña registrada desde el inicio del tratamiento.
- La relevancia clínica de la duración de Enfermedad Estable puede variar de acuerdo a tipos tumorales y grados. Por lo tanto se recomienda que el protocolo especifique el tiempo mínimo requerido entre dos mediciones para determinar EE.

Relación entre cambios en diámetro, producto y volumen

	Diametro, $2r$	Producto, $(2r)^2$	Volumen, $4/3\pi r^3$
Respuesta	Disminución	Disminución	Disminución
	30%	50%	65%
	50%	75%	87%
Progresión de la enfermedad	Incremento	Incremento	Incremento
	12%	25%	40%
	20%	44%	73%
	25%	56%	95%
	30%	69%	120%

Definiciones de mejor respuesta de acuerdo a OMS con RECIST

Mejor respuesta	OMS cambio en la suma de productos	RECIST cambio en la suma de diámetro mayor
RC	Desaparición confirmada a las 4 semanas	Desaparición confirmada a la 4 semanas
RP	Disminución 50%, confirmado a las 4 semanas	Disminución 30%, confirmado a las 4 semanas
EE	No es RP ni EP	No es RP ni EP
EP	Incremento en el 25%.	Incremento en el 20%.

Tiempo para la progresión

El tiempo para la progresión será medido como el tiempo desde que el paciente es aleatorizado, hasta el tiempo en que se registra por primera vez la progresión de la enfermedad en el paciente, o la fecha de muerte si el paciente muere por causas ajenas a la progresión de la enfermedad.

Respuesta global

La respuesta global se registrará en cada evaluación de la enfermedad.

Prevalecerá la designación de la peor respuesta por órgano. No obstante, si en el total de respuestas por órgano existen cantidades iguales o mayores de respuestas parciales más completas que de "sin cambios", entonces la respuesta global será parcial.

Si existe enfermedad progresiva en alguna lesión o si aparece una lesión nueva, el resultado global será enfermedad progresiva.

Las respuestas combinadas con un sitio progresivo se consideraran enfermedad progresiva, pero también deberán documentarse las respuestas por sitio.

Independientemente de lo que suceda con la enfermedad medible, para indicar progresión deberá tenerse en cuenta la progresión en las lesiones no medibles causante del deterioro del paciente debido al volumen tumoral

La mejor respuesta global

La mejor respuesta global es la mejor asignación de respuesta registrada desde el comienzo del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad.

Las respuestas completas y parciales deberán confirmarse mediante dos evaluaciones de la enfermedad, realizadas al menos con 4 semanas de distancia entre una y la otra.

Sólo se acepta "sin cambios" si la medición que lo indica se realizó al menos 1 mes después del inicio del tratamiento.

Duración de la respuesta

En caso de que no exista otro tratamiento, la duración de la respuesta se medirá a partir de la fecha de inicio del tratamiento y hasta la fecha de la progresión objetiva (en caso de respuesta o estabilización, la respuesta deberá evaluarse regularmente hasta la progresión, aún cuando se haya discontinuado el tratamiento, o hasta el comienzo de un tratamiento nuevo.)

Para los pacientes que produzcan una respuesta completa se medirá un segundo parámetro, la "duración de la respuesta completa", a partir de la fecha de la primera documentación de una respuesta completa y hasta la fecha de progresión objetiva.

Tiempo para la progresión

El tiempo para la progresión será medido como el tiempo desde que el paciente es aleatorizado, hasta el tiempo en que se registra por primera vez la progresión de la enfermedad en el paciente, o la fecha de muerte si el paciente muere por causas ajenas a la progresión de la enfermedad.

14. SOBREVIDA

Esta se registrará como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la fecha de muerte o la última fecha en que se sabe que paciente estaba vivo.

Sobrevida global

La supervivencia global se medirá desde el inicio del tratamiento hasta la muerte o, para aquellos pacientes que continúan vivos, hasta la fecha de la última observación. Las muertes comórbidas se manejarán como si los pacientes hubiesen sido retirados vivos del estudio.

15. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Eventos adversos/signos y síntomas de enfermedad: Se evaluará regularmente a cada paciente para los eventos adversos potenciales y signos y síntomas relacionados con la enfermedad de acuerdo con los criterios de toxicidad común NCIC-CTG (Anexo 4). Es

crucial que todos los eventos, aun los no relacionados al tratamiento, se reporten en la forma de reporte de caso en los formatos de recolección de datos.

Eventos adversos

Definición: Un evento adverso es cualquier sintoma, signo, enfermedad o experiencia que desarrolla o empeora en severidad durante el transcurso del estudio. Las enfermedades o lesiones interactivas deberán considerarse como eventos adversos. Los resultados anormales de procedimientos diagnósticos se consideran como eventos adversos si la anomalía:

- Resulta en retiro del estudio
- Está asociado con un evento adverso serio
- Está asociado con signos o síntomas clínicos
- Está considerado por el investigador como de importancia clínica.

Los eventos adversos están clasificados ya sea como **serios** o **no serios**. Un evento adverso **serio** es cualquier evento que resulta:

- Fatal
- Amenaza para la vida
- Requiere o prolonga la hospitalización
- Resulta en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa
- Una anomalía congénita o defecto de nacimiento
- Un evento médicamente importante (aquellos que no representan una amenaza inmediata para la vida, pero que pueden poner en pleigro a los pacientes, y que pueden requerir intervención para prevenir uno de los otros resultados serios enlistados arriba, por ejem.

16. MODIFICACION DE LAS DOSIS POR TOXICIDAD

- En caso de toxicidad relevante no resuelta al menos a Grado 1 a l día 21, el tratamiento se puede retrasar MAXIMO 2 SEMANAS. Si no hay resolución del problema, el paciente sale de protocolo.

Recomendaciones para Capecitabine

- Capecitabine es un tratamiento diseñado para ser manejado por los mismos pacientes de manera ambulatoria, por lo tanto es sumamente importante que el paciente sea informada acerca de la necesidad de interrumpir el medicamento si se presentan datos de toxicidad moderada o grave. Por ejemplo, si una paciente llegara a presentar diarrea grado 2 (aumento de 4-6 evacuaciones por día o evacuaciones nocturnas), estomatitis grado 2 (eritema doloroso, edema o úlceras pero puede comer), o síndrome mano-pié grado 2 (eritema doloroso, edema, o incomodidad que afecte sus actividades diarias). La paciente deberá interrumpir inmediatamente el tratamiento con Capecitabine e informar al clínico que está a cargo. Estos datos de toxicidad típicamente mejoran rápidamente y evolucionan a grado 0-1 en los siguientes 2-3 días y el medicamento puede entonces ser reiniciado siempre con instrucción del médico. De esta manera cuando una paciente experimente toxicidad entre las consultas programadas, ésta deberá ser estimulada a contactar inmediatamente al clínico para indicaciones posteriores o para el tratamiento de estos eventos.

- Las dosis de Capecitabine que se omitan por la presencia de datos de toxicidad no son reemplazadas, en su lugar, la paciente deberá reiniciar los ciclos de tratamiento planeados.
- Todos los eventos adversos deben ser clasificados de acuerdo al sistema de graduación de la OMS. Para aquellos datos de toxicidad que a consideración del investigador es poco probable se tornen serios o que no amenazen la vida y que no requieran interrupción del tratamiento o demora en el mismo (v.g alopecia, degustación alterada, etc.), el tratamiento continuará con las misma dosis si puede ser controlada de manera satisfactoria con transfusiones.
- Si se presenta cualquier dato de toxicidad grado 2, 3 o 4, la interrupción del tratamiento será seguida de una reducción de la dosis de manera selectiva dependiendo del tipo de toxicidad como se describe a continuación:

Precauciones relacionadas con Capecitabine

- Historia de enfermedad cardíaca significativa, arritmias y angina de pecho
- Condición pre-existente de hipo o hipercalcemia
- Enfermedad a nivel del sistema nervioso central o periférico (v.g. metastásis cerebrales o neuropatía).
- Alteraciones electrólíticas
- Diabetes Mellitus
- Disfunción hepática leve a moderada debido a metastásis hepáticas
- En ≥ 65 años de edad y/o pacientes con depuración de creatinina ≤ 50 ml/min pero ≥ 30 ml/min, la dosis inicial de Xeloda se reducirá a $2.000 \text{ mg/m}^2 \times 14$ días

Contraindicaciones para recibir Capecitabine

- Con historia de reacciones severas e inesperadas a la terapia con fluoropirimidinas
- Hipersensibilidad conocida a capecitabine, fluorouracilo o a cualquiera de los excipientes.
- Deficiencia conocida de DPD
- Embarazo o lactancia
- Leucopenia severa, neutropenia o trombocitopenia
- Insuficiencia hepática severa
- **Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina menor a 30mL/min)**
- Que esté siendo tratado con sorivudine o análogos químicamente relacionados, como brivudine

Función renal en la evaluación inicial

- Capecitabine está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal severa.
- En pacientes con insuficiencia renal renal moderada (depuración de creatinina de 30-50mL/min) antes de iniciar tratamiento, se recomienda reducir la dosis desde el inicio. Estos pacientes deben recibir una dosis inicial de 2.000 mg/m^2 divididos en dos tomas al día, administrado en los días 1-14 seguido por una semana de descanso.
- No existen recomendaciones claras respecto al ajuste de dosis de etopósido con disfunción renal, pero deupraciones por debajo de 50 ml/min se han acompañado de prolongación de la vida media del etopósido, lo que contribuye a una mayor toxicidad. Se recomienda en estos casos, emplear la misma dosis inicial pero vigilar al paciente en forma especial.

Recomendaciones para el uso de Etopósido:

- La toxicidad hematológica tanto de leucocitos como plaquetaas. es la toxicidad limitante del etopósido. Los ajustes de dosis se recomiendan acorde a la tabla anterior descrita en caso de eventos adversos.
- No existen tablas de ajuste inicial de dosis en base a la disfunción renal o hepática. La eliminación principal es por estas dos vías y sólo en casos de una insuficiencia renal importante, se ha observado aumento de la vida media del etopósido, lo que puede contribuir al incremento de la toxicidad.
- Cualquier paciente con desnutrición, tiene mayor posibilidad de toxicidad por etopósido, ya que el 90% del producto se une a proteínas. Se recomienda por tanto, vigilar de cerca a los enfermos con mala nutrición para identificar cualquier evento tóxico en forma temprana.

Recomendaciones para modificar dosis de Capecitabine y de Etopósido		
Grado de toxicidad NCIC	Durante el curso de tratamiento	Ajuste de dosis al reiniciar tratamiento
Grado 1		
	Mantenga la misma dosis	Mantenta la misma dosis
Grado 2		
1a aparición	Interrumpa hasta que se resuelva a grado 0-1	Continuar misma dosis
2a aparición	Interrumpa hasta que se resuelva a grado 0-1	Reinicia dosis al 75%
3a aparición	Interrumpa hasta que se resuelva a grado 0-1	Reinicia dosis al 50%
4a aparición	Suspender tratamiento permanentemente	
Grado 3		
1a aparición	Interrumpa hasta que resuelva a grado 0-1	Reinicie dosis al 75%
2a aparición	Interrumpa hasta que resuelva a grado 0-1	Reincie dosis al 50%
3a aparición	Suspenda el tratamiento permanentemente	
Grado 4		
1a. Aparición	Suspenda el tratamiento permanentemente o si el médico considera que el paciente se beneficia, interrumpa hasta que resuelva a grado 0-1	50% de la dosis inicial.

Tratamientos concomitantes:

Es posible administrar los tratamientos necesarios en beneficio del enfermo y para controlar las complicaciones presentes de la enfermedad, tales como :

- a) Antibióticos, para uso profiláctico o curativo
- b) Filgastrim sólo en caso de neutropenia (no se empleará como profiláctico).
- c) Se permite radioterapia paliativa para el control del dolor o por otras razones no curativas. El área irradiada deberá ser tan pequeña como sea posible. No deberán incluirse todas las

lesiones evaluables en el campo irradiado, de otra manera el paciente deberá retirarse del estudio y no podrá ser evaluable para respuesta. El área irradiada no puede utilizarse como parámetro para la evaluación de respuesta. Durante el tiempo de la radioterapia, no debe aplicarse quimioterapia (recordar que el retraso máximo es 2 semanas).

- d) Parámetros de coagulación, se han reportado alteraciones en paciente que están tomando Capecitabine concomitantemente con anticoagulantes derivados de cumarínicos tales como warfarina. Estos eventos ocurrieron dentro de los primeros días o incluso hasta varios meses después de iniciar la terapia con capecitabine y en algunos casos hasta en 1 mes después de suspender el capecitabine. Estos eventos ocurrieron en pacientes con o sin metastásis hepáticas. Los pacientes que estén tomando anticoagulantes derivados de cumarínicos concomitantemente con capecitabine deben de ser monitoreados regularmente por alteraciones en los parámetros de coagulación.
- e) Se han reportado concentraciones plasmáticas elevadas de fenitoina durante el uso concomitante de capecitabine con fenitoina, lo que sugiere una interacción potencial. Los pacientes que toman fenitoina concomitantemente con capecitabine deben ser monitoreados regularmente buscando niveles plasmáticos altos de fenitoina y síntomas asociados.
- f) Una interacción droga-droga clínicamente significativa es con sorivudina y 5-FU, que resulta por la inhibición de la DPD por sorivudina. Esta interacción lleva a una toxicidad excesiva por fluoropirimidinas y es potencialmente fatal. Por lo tanto capecitabine está contraindicado en pacientes que reciben sorivudina o sus análogos químicos relacionados, como brivudina.
- g) Se han observado interacciones entre 5-FU y alopurinol, con un posible decremento en la eficacia de 5-FU. El uso concomitante de Capecitabine con alopurinol debe ser evitado.

17. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

En este estudio se utilizará el EORTC QLQ-C30 (Anexo 5), que es un instrumento específico para el cáncer que consta de 30 preguntas y proporciona una evaluación multidimensional de la CdV (calidad de vida). Es autoadministrado y el llenarlo toma entre 5-10 minutos. El QLQ-C30 es una medición del estatus de salud siendo aplicable a una amplia gama de condiciones de salud y tratamientos.

Se llenará el cuestionario de Calidad de Vida:

- Previo a la aleatorización (dentro de un periodo de 8 días)
- Durante el periodo de tratamiento se realizará antes de cada ciclo. Los cuestionarios deberán llenarse en el centro, previo a la administración de la quimioterapia y previo a la consulta médica.
- No se debe omitir el último cuestionario relacionado con el fin del tratamiento, sea cualquiera la causa del término.

18. EVALUACIONES DEL ESTUDIO

La información se registrará en los formularios diseñados para ello conocidos como CRF (Anexo 6)

Visita Basal

- Consentimiento informado
- Datos demográficos (fecha de nacimiento, sexo)
- Cáncer gástrico/antecedentes (histología, localización de los sitios metastásicos)
- Examen físico general
- Prueba de embarazo (si es aplicable)
- Enfermedades concomitantes y tratamiento
- Rx de Tórax (max. **4 semanas** previas)
- Signos vitales, peso, talla y ECOG
- Lab (BHC, QS, PFH). Máximo **8 días** antes del inicio del tratamiento.
- Cuestionario Calidad de Vida (máx. 1 sem previa)
- Medición del tumor (TAC tórax o Rx de Tórax. TAC abdominal, de acuerdo al caso, panendoscopia) Máximo **4 semanas** previas al inicio del tratamiento

Visitas subsecuentes

- Signos vitales, peso y talla
- Laboratorio (BH, QS, PFH)
- Eventos adversos y tratamiento
- Medición del tumor al terminar los ciclos 3, 6, 9, 12, 15, 18,.....
- Cuestionario de calidad de vida basal y antes de cada ciclo

19.- DURACION DEL TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

- Se deberá administrar tratamiento hasta la progresión o hasta la toxicidad inaceptable o retiro del consentimiento.
- Se deberá establecer en motivo del retiro y registrarlo en la CRF correspondiente a fin de tratamiento.
- Seguimientos cada 2 meses.

Programa de estudios y evaluación del paciente durante el tratamiento

	Basal	Ciclo 1	Ciclo 2	Ciclo 3	Ciclo 4	antes de c/ciclo
Consentimiento	x					
Historia Clínica	x					
Exámen físico	x (8 días)	x	x	x	x	x
Laboratorio	x (8 días)	x	x	x	x	x
Estudio gabinete	x (4 sem)				antes del ciclo 4	antes ciclos 7, 10 y fin de tx
Cuestionario QLQ30	x (8 días)	x	x	x	x	X y fin de tx
Valoración respuesta					antes del ciclo 4	antes ciclos 7, 10, 13 y fin de tx
Seguimiento						cada 2 meses

20.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar la eficacia antitumoral, calidad de vida y toxicidad, se utilizarán porcentajes, y también para evaluar el tiempo libre de progresión y el tiempo de supervivencia global.

21.- CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo deberá ser sometido para la aprobación del Comité de Ética de la Institución donde se llevará a cabo dicho estudio clínico. Este protocolo se está llevando de acuerdo a las "Buenas Prácticas Clínicas". Es necesario que todos los pacientes antes de ser incluidos en el estudio firmen la carta de consentimiento informado.

22.- RECURSOS

HUMANOS: Personal médico, paramédico y administrativo del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE.

FISICOS: Instalaciones del CMN 20 de Noviembre, aporte de medicamentos antineoplásicos (capecitabina y etoposido), medicamentos antieméticos, factores estimulantes, antipiréticos, antibióticos, exámenes de laboratorio y estudios de gabinete.

FINANCIAMIENTO: Interno. CMN 20 de Noviembre (ISSSTE).

23.- PACIENTES Y METODOS:

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo.

Universo y unidades de observación: El Servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre todos los pacientes con diagnóstico de Cáncer gástrico avanzado o metastasico que cumplan los criterios de inclusión antes mencionados del Marzo del 2003 a Octubre del 2004.

Análisis de datos . Se detecto el porcentaje de pacientes con Cáncer gástrico avanzado o metastasico en nuestra población, clasificamos por edad, sexo, etapa clínica, estado funcional del paciente, sitios de actividad tumoral, se determino toxicidades hematológicas, no hematológicas por número de ciclo de quimioterapia, así como número de pacientes que progresaron, los sitios de recaída, las respuestas a la quimioterapia, el intervalo libre de enfermedad y la sobrevida.

Los métodos matemáticos utilizados: Porcentajes, promedios y medias.

Estudio Etico.

24. RESULTADOS

Se incluyeron 13 pacientes con Diagnóstico de Cáncer gástrico localmente avanzado o metastasico, con edad entre los 35 a 67 años, con un promedio de edad de 53 años. (Tabla 1) (Fig. 1). De los cuales el 23.1% (n=3) fueron mujeres y 76.9% (n=10) fueron hombres (Tabla 2) (Fig. 2). El promedio del Estado Funcional del paciente (ECOG) fue de 1 en 61.50% (Tabla 3) (Fig. 3).

Los sitios de actividad tumoral fueron estomago 100% (n=13), partes blandas 7.70% (n=1), pulmón 7.7% (n=1) y peritoneo 23% (n=3) (tabla 4) (Fig. 4). Las etapas de la enfermedad fueron 76.4% etapa 4 y 23% etapa 3 (Tabla 5) (Fig. 5)

La toxicidad hematológica en el ciclo 1 fue neutropenia G1 un 23% (n=3) (Tabla 6) (Fig. 6), en el ciclo 2 fue neutropenia G1 en el 7.70%, neutropenia G3 en el 30.8% y neutropenia G 4 7.70%, anemia G 1 en el 38.5% (Tabla 8) (Fig. 8), en el ciclo 3 fue neutropenia G1 en el 7.70%, neutropenia G2 en el 15.4%, anemia G1 en el 46.20% (Tabla 10) (Fig. 10). En el ciclo 4 se presento neutropenia G2 en el 23.1%, y anemia G1 en el 46.20% (Tabla 12) (Fig. 12), en el ciclo 5 se presento neutropenia G1 en 7.70% y anemia G 1 en 15.40% (Tabla 14) (Fig. 14), en el ciclo 6 se presento neutropenia G1 en el 15.4%.

neutropenia G3 en el 7.70% y anemia G1 en el 15.40% (Tabla 16) (Fig. 16), en el ciclo 7 se presentó neutropenia G1 en el 7.70% y anemia G1 en el 7.70% (Tabla 18) (Fig. 18), en el ciclo 8 se presentó anemia G1 en 7.70% (Tabla 20) (Fig. 20), en el ciclo 9 se presentó solo anemia G1 en 7.70% (Tabla 22) (Fig. 22) y en el ciclo 10 se presentó solo anemia G1 en el 7.7% (Tabla 24) (Fig. 24).

La toxicidad no hematológica en el ciclo 1 que se presentó fue hepática G1 en el 7.70%, diarrea G2 en el 7.70%, mucositis G1 en el 15.40% y náusea y vómito (n y v) G1 en el 30.80% (Tabla 7) (Fig. 7), en el ciclo 2 se presentó Síndrome Mano-Pie (Sx M-P) G1 en el 7.70%, diarrea G1 en el 15.40%, mucositis G1 en el 23.10% (Tabla 9) (Fig. 9), en el ciclo 3 se presentó Sx M-P G1 en el 23.10%, mucositis G1 en el 7.70%, mucositis G2 en el 7.70%, náusea y vómito G1 en el 15.40% (Tabla 11) (Fig. 11), en el ciclo 4 se presentó Sx. M-P G1 en el 7.70%, Sx. M-P G3 en el 7.70%, diarrea G1 en el 15.40% y náusea y vómito G1 en el 7.70% (Tabla 13) (Fig. 13), en el ciclo 5 se presentó náusea y vómito G1 en el 7.70% (Tabla 15) (Fig. 15), en el ciclo 6 se presentó Sx M-P G2 en el 7.70% (Tabla 17) (Fig. 17), en el ciclo 7 se presentó toxicidad hepática G1 en el 7.70%, diarrea G1 en el 7.70% (Tabla 19) (Fig. 19), en el ciclo 8 se presentó toxicidad hepática G1 en el 7.70%, náusea y vómito G1 en el 7.70% (Tabla 21) (Fig. 21), en el ciclo 9 no se presentó ninguna toxicidad no hematológica (Tabla 23) (Fig. 23) y por último en el ciclo 10 se presentó sólo náusea y vómito G1 en el 7.70% de los pacientes (Tabla 25) (Fig. 25).

La progresión de la enfermedad se presentó locorregionalmente en el 53.80% (n=7) y a distancia en el 15.40% (n=2) (Tabla 26) y el 30.80% (n=4) de los pacientes no progresaron (Tabla 26) (Fig. 26). Los sitios de progresión fueron estómago en el 30.80% (n=4), pulmón con 7.70% (n=1), peritoneo con el 23.10% (n=3), partes blandas con 7.70% (n=1) (Tabla 27) (Fig. 27).

Se presentaron Respuestas Completas (RC) en el 15.4% (n=2), Respuesta Parciales (RP) en el 23.10% (n=3), Enfermedad Estable (EE) en el 7.70% (n=1) y Progresión de la enfermedad (PE) con un 53.80% (n=7). (Tabla 28) (Fig. 28). intervalo libre de Progresión (ILP) el menor fue de un mes con 30.80% (n=4) y el mayor fue de 9 meses un 7.70% (n=1). (Tabla 29) (Fig. 29). La Sobrevida (SV) en el estudio fue de 69.20% (n=9) y fallecieron 30.80% (n=4).

TABLA 1 FRECUENCIA POR EDADES

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
35	1	7.70%
36	1	7.70%
43	2	15.40%
46	1	7.70%
50	1	7.70%
53	1	7.70%
54	1	7.70%
56	1	7.70%
58	1	7.70%
61	1	7.70%
62	1	7.70%
67	1	7.70%
TOTAL	13	100.00%

PROMEDIO= 53 AÑOS

MODA=43 DE=9.99

TABLA 2 FRECUENCIA POR SEXOS

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	3	23.10%
MASCULINO	10	76.90%
TOTAL	13	100.00%

TABLA 3 ECOG DE LOS PACIENTES

ECOG	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	1	7.70%
1	8	61.50%
2	4	30.80%
TOTAL	13	100.00%

PROMEDIO= ECOG 1

TABLA 4 SITIOS DE ACT. TUMORAL

SITIO DE AT	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESTOMAGO	13	100%
P. BLANDAS	1	7.70%
PULMON	1	7.70%
PERITONEO	3	23.00%

TABLA 5 ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD

ETAPA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
3	3	23.10%
4	10	76.40%
TOTAL	13	100.00%

PROMEDIO= 3.6 MEDIA=3.0

TABLA 6 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 1

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	0	0	0%	0	0
ANEMIA	1	3	23%	0.23	0.43
TROMBOCIP	0	0%	0%	0	0

TABLA 7 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 1

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	1	1	7.70%	0.077	0.27
DIARREA	2	1	7.70%	0.077	0.55
MUCOSITIS	1	2	15.40%	0.154	0.37
N Y V	1	4	30.80%	0.308	0.48

TABLA 8 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 2

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	1	1	7.70%	1.38	1.6
NEUTROPENIA	3	4	30.80%	1.38	1.6
NEUTROPENIA	4	1	7.70%	1.38	1.6
ANEMIA	1	5	38.50%	0.385	0.5
TROMBOCITOP	0	0	0.00%	0	0

TABLA 9 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 2

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	1	1	7.70%	0.07	0.27
HEPATICA	0	0	0%	0	0
DIARREA	1	2	15.40%	0.3	0.63
DIARREA	2	1	7.70%	0.3	0.63
MUCOSITIS	1	3	23.10%	0.23	0.43

TABLA 10 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 3

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	1	1	7.70%	0.61	1.19
NEUTROPENIA	2	2	15.40%	0.61	1.19
ANEMIA	1	6	46.20%	0.46	0.59
TROMBOCIPENI	0	0	0.00%	0	0

TABLA 11 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 3

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	1	3	23.00%	0.23	0.43
HEPATICA	0	0	0%	0	0
DIARREA	0	0	0%	0	0
MUCOSITIS	1	1	7.70%	0.23	0.59
MUCOSITIS	2	1	7.70%	0.23	0.59
N Y V	1	2	15.40%	0.154	0.37

TABLA 12 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 4

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	2	3	23.10%	0.46	0.87
ANEMIA	1	6	46.20%	0.46	0.51
TROMBOCIPENI	0	0	0.00%	0	0

TABLA 13 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 4

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	1	1	7.70%	0.3	0.85
SX M-P	3	1	7.70%	0.3	0.85
HEPATICA	0	0	0	0	0
DIARREA	1	2	15.40%	0.15	0.37
MUCOSITIS	0	0	0.00%	0	0
N Y V	1	1	7.70%	0.07	0.27

TABLA 14 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 5

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	1	1	7.70%	0.07	0.27
ANEMIA	1	2	15.40%	0.15	0.37
TROMBOCIPENI	0	0	0.00%	0	0

TABLA 15 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 5

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	0	0	0%	0	0
DIARREA	0	0	0%	0	0
MUCOSITIS	0	0	0%	0	0
N Y V	1	1	7.70%	0.23	0.83

TABLA 16 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 6

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	1	2	15.40%	0.38	0.87
NEUTROPENIA	3	1	7.70%	0.38	0.87
ANEMIA	1	2	15.40%	0.15	0.37
TROMBOCITOP	0	0	0%	0	0

TABLA 17 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 6

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	1	1	7.70%	0.154	0.27
HEPATICA	0	0	0%	0	0
DIARREA	0	0	0%	0	0
MUCOSITIS	2	1	7.70%	0.154	0.27
N Y V	0	0	0%	0	0

TABLA 18 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 7

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	1	1	7.70%	0.38	0.87
ANEMIA	1	1	7.70%	0.38	0.87
TROMBOCITOP	0	0	0%	0	0

TABLA 19 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 7

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	1	1	7.70%	0.38	0.87
DIARREA	1	1	7.70%	0.38	0.87
MUCOSITIS	0	0	0%	0	0
N Y V	0	0	0%	0	0

TABLA 20 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 8

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	0	0	0.00%	0	0
ANEMIA	1	1	7.70%	0.38	0.87
TROMBOCITOP	0	0	0%	0	0

TABLA 21 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 8

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	1	1	7.70%	0.38	0.87
DIARREA	0	0	0.00%	0	0
MUCOSITIS	0	0	0%	0	0
N Y V	1	1	7.70%	0.38	0.87

TABLA 22 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 9

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	0	0	0.00%	0	0
ANEMIA	1	1	7.70%	0.38	0.87
TROMBOCITOP	0	0	0%	0	0

TABLA 23 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 9

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	0	0	0.00%	0	0
DIARREA	0	0	0.00%	0	0
MUCOSITIS	0	0	0%	0	0
N Y V	0	0	0.00%	0	0

TABLA 24 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 10

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
NEUTROPENIA	0	0	0.00%	0	0
ANEMIA	1	1	7.70%	0.38	0.87
TROMBOCITOP	0	0	0%	0	0

TABLA 25 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 10

TOXICIDAD	GRADO	FRECUENCIA	PORCENTAJE	PROMEDIO	DE
SX M-P	0	0	0%	0	0
HEPATICA	0	0	0.00%	0	0
DIARREA	0	0	0.00%	0	0
MUCOSITIS	0	0	0%	0	0
N Y V	1	1	7.70%	0.38	0.87

TABLA 26 PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

PROGRESION	FRECUENCIA	PORCENTAJE
NO PROGRESARON	4	30.80%
P. LOCORREGIONAL	7	53.80%
P. DISTANCIA	2	15.40%

TABLA 27 SITIOS DE PROGRESION

SITIO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
ESTOMAGO	4	30.80%
PULMON	1	7.70%
PERITONEO	3	23.10%
PARTES BLANDAS	1	7.70%
NO PROGRESARON	4	30.80%
TOTAL	13	100%

TABLA 28 RESPUESTA AL ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA

RESPUESTAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
RESP. COMPLETAS	2	15.40%
RESP. PARCIALES	3	23.10%
ENF. ESTABLE	1	7.70%
PROG. DE LA ENF.	7	53.80%
TOTAL	13	100%

TABLA 29 INTERVALO LIBRE DE PROGRESION

MESES	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	4	30.80%
2	1	7.70%
3	3	23.10%
4	1	7.70%
5	2	15.40%
7	1	7.70%
9	1	7.70%
TOTAL	13	100%

TABLA 30 SOBREVIDA

SOBREVIDA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
VIVOS	9	69.20%
MUERTOS	4	30.80%
TOTAL	13	100%

FIGURA 1 FRECUENCIA POR EDADES

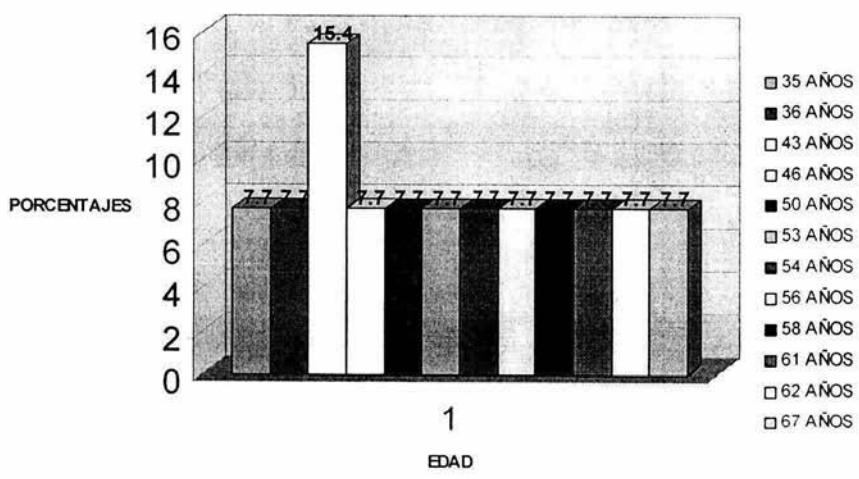


FIGURA 2 FRECUENCIA POR SEXOS

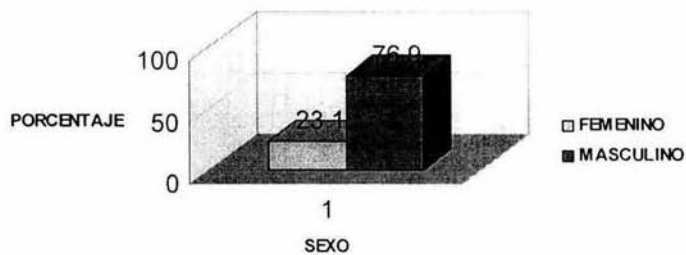


FIGURA 3 ECOG DE LOS PACIENTES

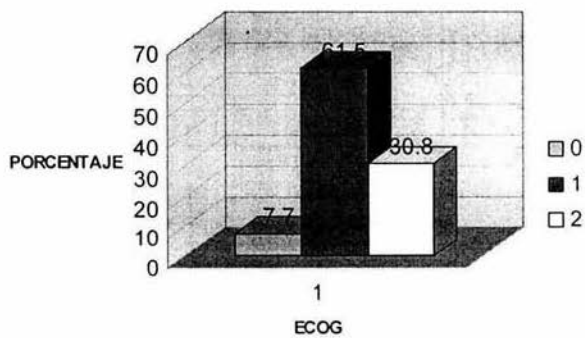


FIGURA 4 SITIOS DE ACTIVIDAD TUMORAL

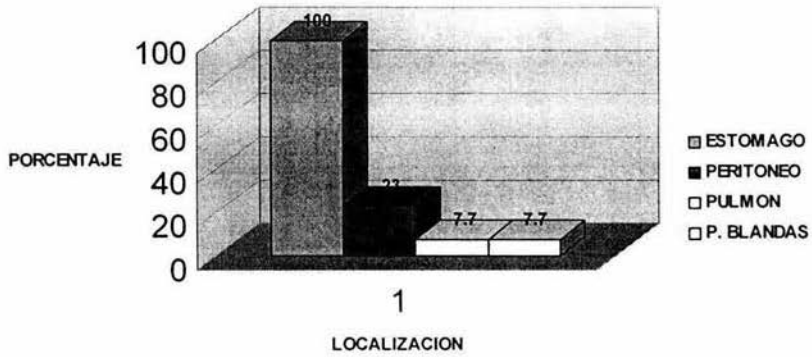


FIGURA 6 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 1

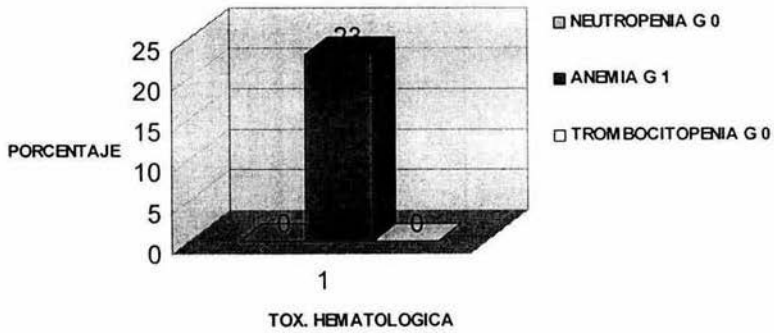


FIGURA 7 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 1

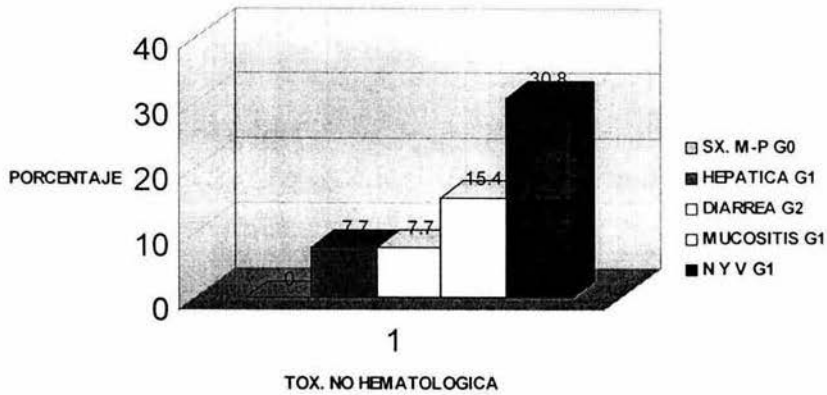


FIGURA 8 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 2

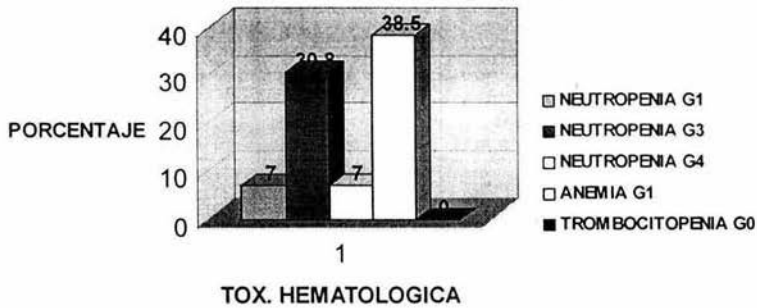


FIGURA 9 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 2

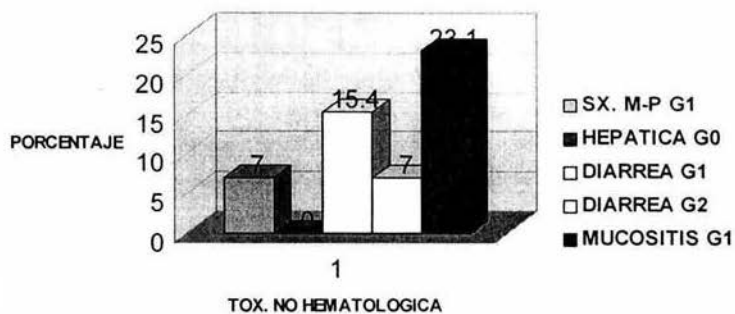


FIGURA 10 TOXICIDADHEMATOLOGICA CICLO 3

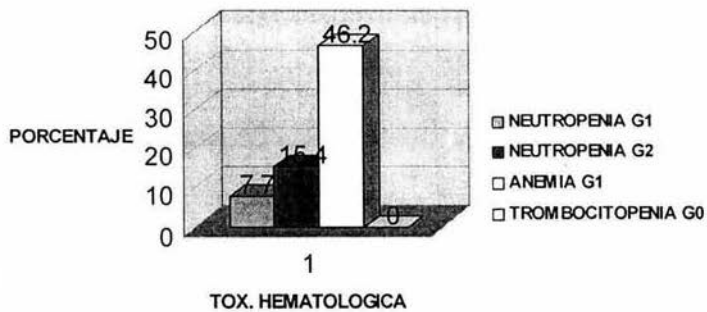


FIGURA 11 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 3

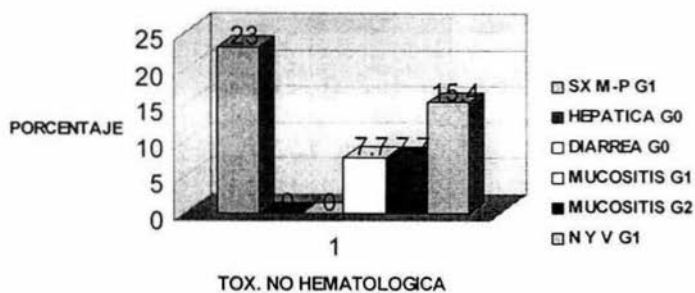


FIGURA 12 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 4

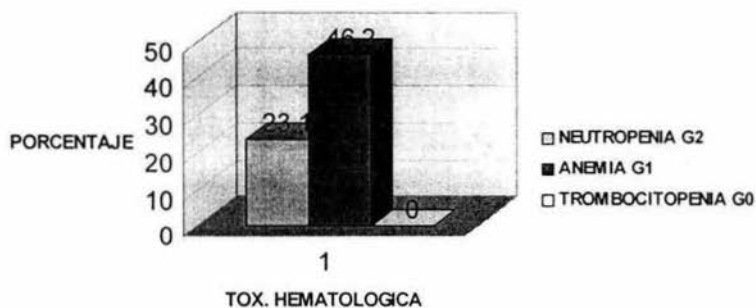


FIGURA 13 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 4

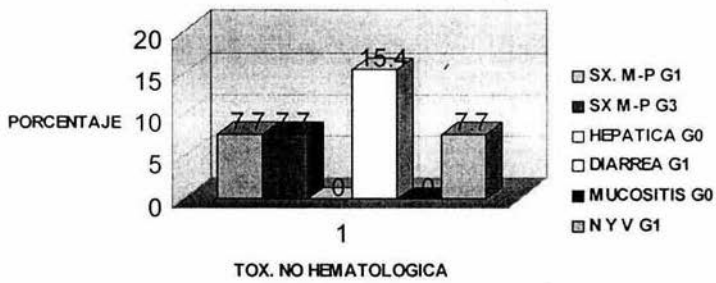


FIGURA 14 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 5

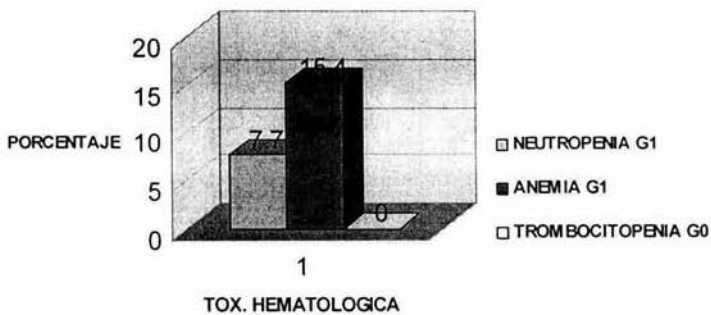


FIGURA 15 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 5

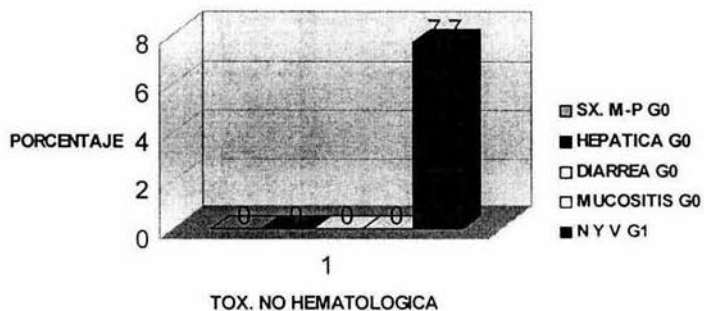


FIGURA 16 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 6

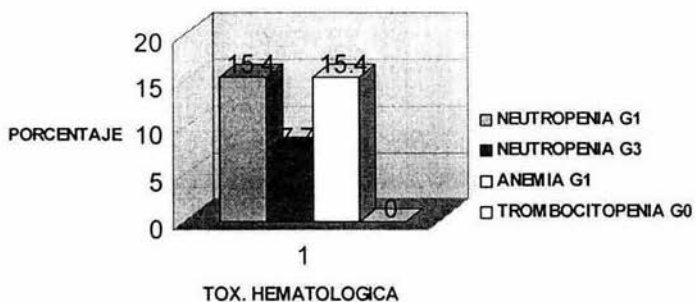


FIGURA 17 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 6

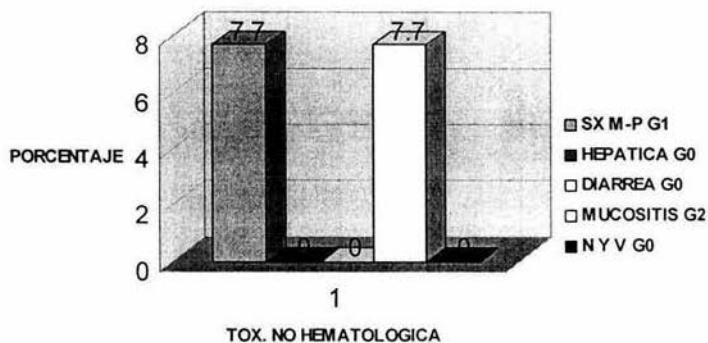


FIGURA 18 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 7

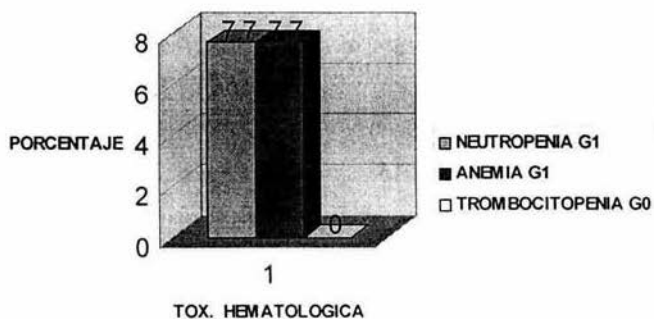


FIGURA 19 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 7

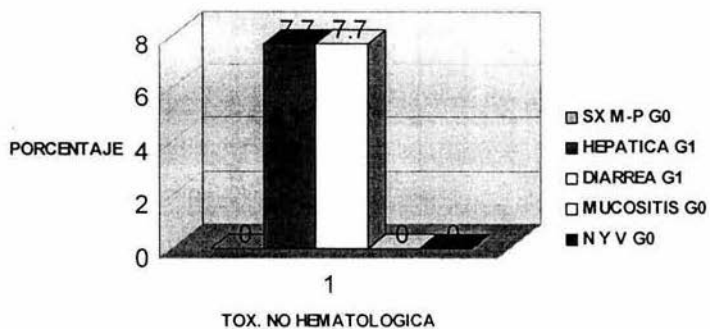


FIGURA 20 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 8

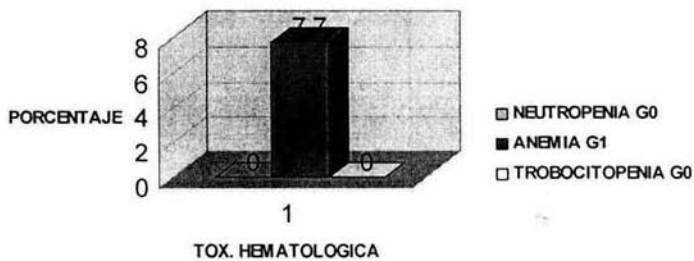


FIGURA 21 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 8

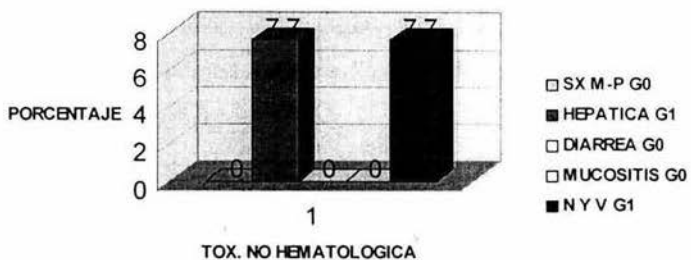


FIGURA 22 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 9

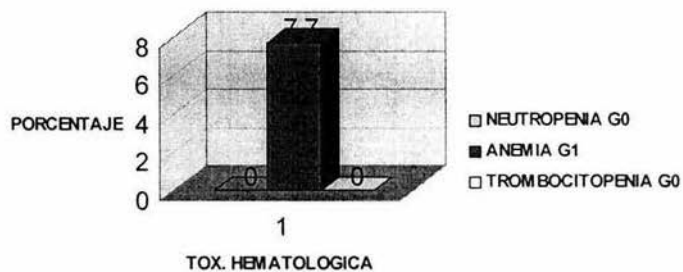


FIGURA 23 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 9

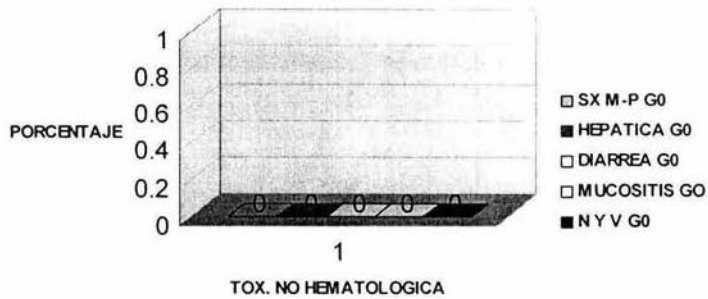


FIGURA 24 TOXICIDAD HEMATOLOGICA CICLO 10

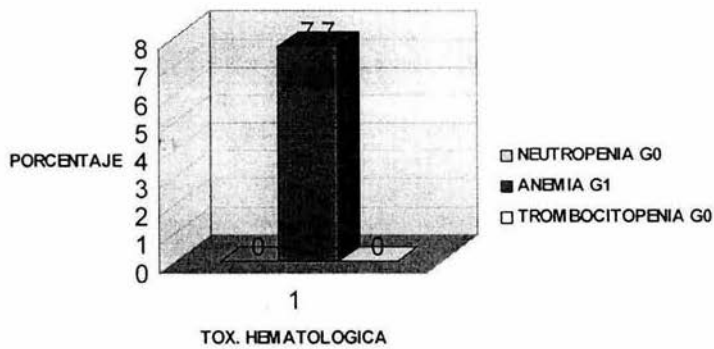


FIGURA 25 TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA CICLO 10



FIGURA 26 PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

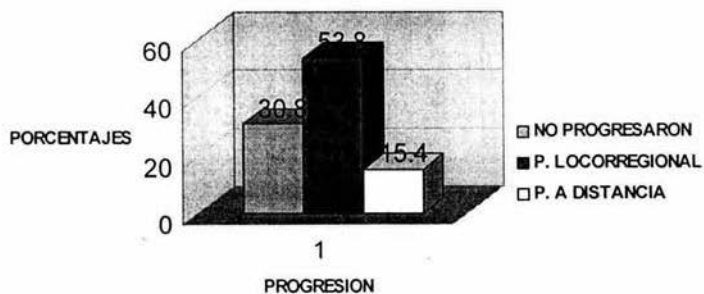


FIGURA 27 SITIOS DE PROGRESION

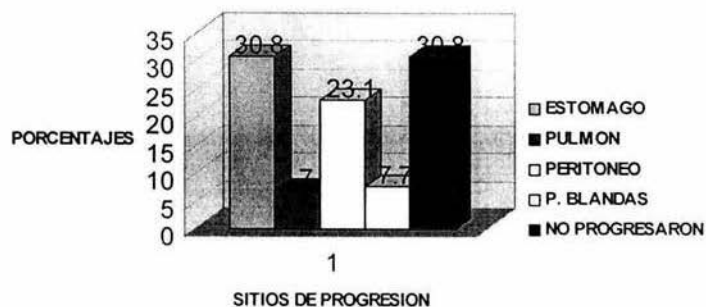


FIGURA 28 RESPUESTAS A LA QUIMIOTERAPIA

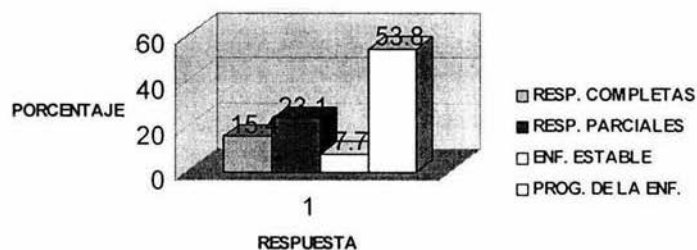


FIGURA 29 INTERVALO LIBRE DE PROGRESION

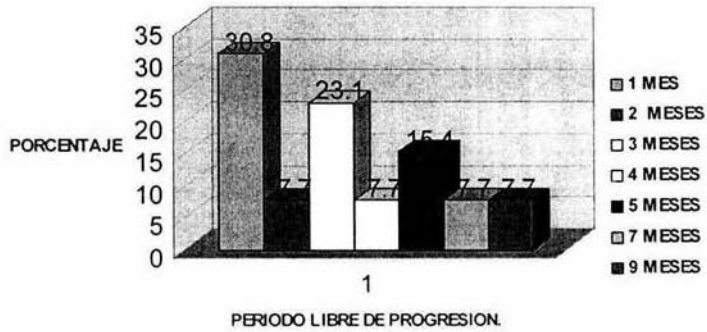
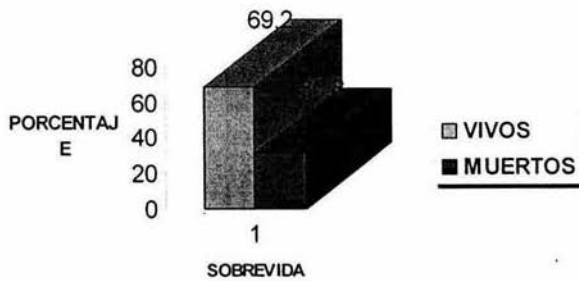


FIGURA 30 SOBREVIVENCIA



25.- DISCUSION

En el presente trabajo, no se pudo valorar en forma adecuada, las respuesta al esquema de quimioterapia con capecitabina y etoposido, ya que el número de pacientes es muy pequeño para tener significancia estadística, así mismo como el ILP y la SV, tampoco se cumplió con el objetivo de valorar en forma adecuada la calidad de vida en los pacientes, únicamente se pudo valorar toxicidad hematológica y no hematológica.

26.- CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir lo siguiente:

- 1.- El cáncer gástrico generalmente se presenta entre la 4ta y 7ta décadas de la vida.
- 2.- La relación hombre: mujer en este estudio no fue significativa ya que la población es pequeña, por lo cual no tuvo significancia estadística.
- 3.- El estado funcional promedio de los pacientes en este estudio fue de 1, lo cual refleja un buen ECOG.
- 4.- Los sitios más frecuentes de recaída son loco regionales al primario (estomago).
- 5.- La toxicidad hematológica más frecuente fue la neutropenia y la anemia en su mayoría grado 1 y 2,
- 6.- La toxicidad no hematológica más frecuente fue Sx mano-pie, diarrea, mucositis y toxicidad hepática grado 1 y grado 2.
- 7.- La mayoría de los pacientes progresaron en forma locorregional hasta un 53.80%, siendo el sitio de recaída mas frecuente en el estomago en un 30.80%.
- 8.- Las respuestas en su mayoría fueron parciales un 23.10%, respuestas completas en un 15.40% y tuvieron progresión de la enfermedad un 53.80%.

9.- El intervalo libre de progresión más largo fue de 9 meses un 7.70%, lo cual nos habla de que las respuestas son cortas con los esquemas de quimioterapia y la mayoría de los pacientes tienen recaídas regionales o bien a distancia.

10.- La sobrevida reportada en el estudio fue de 69.20% y fallecieron un 30.80% de los pacientes durante el estudio.

11.- Por lo cual podemos concluir que este esquema de quimioterapia es bien tolerado, aunque las respuestas son bajas y fugaces, por lo cual no es un esquema muy efectivo en cáncer gástrico, aunque sí es bien tolerada la combinación de esta quimioterapia, por lo cual se necesitan, nuevos esquemas más activos y con toxicidad manejable, dadas las condiciones de los pacientes y la etapa en la cual se diagnostican en su mayoría los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado o metastático, ya que los esquemas actuales tiene pobres respuestas a la quimioterapia.

22.- BIBLIOGRAFIA

1. Mishima Y, Hirayama R. The role of lymph node surgery in gastric cancer. *World J Surg* 1987;11:406-8.
2. 1998 Registro Histopatológico de Neoplasias en México. México-Salud 2000. 1999: pag 15.
3. Blot WS, Devesa SS, Kneller RW, et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *JAMA* 1991;265:1287-9.
4. Craanen ME, Dekker W, Blok P, et al. Time trends in gastric carcinoma: changing patterns of type and location. *Am J Gastroenterol* 1992;87:572-9.
5. Meyer HJ, Jahne J, Pichlmayr R. Strategies in the surgical treatment of gastric carcinoma. *Ann Oncol* 1994;5(suppl 3):33-6.
6. Mc Neer G, Vandenberg H Jr, Donn FY, Bowden LA. A critical evaluation of subtotal gastrectomy for the cure of cancer of the stomach. *Ann Surg* 1990;134:2-7.
7. Gunderson LL, Sosin H. Adenocarcinoma of the stomach: areas of failure in reoperative series (second or symptomatic look) clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;8:1-11.
8. Michelassi F, Takanishi DM, Pantalone D, et al. Analysis of clinicopathologic prognostic features in patients with gastric adenocarcinoma. *Surgery* 1994;116:804-10.
9. Dupont JB Jr, Lee JR, Burton GR, et al. Adenocarcinoma of the stomach: review of 1497 cases. *Cancer* 1978;41:941-7.
10. Landry J, Tepper JE, Wood WC, et al. Patterns of failure following curative resection of gastric carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1357-62.
11. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U. Initial or delayed chemotherapy with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1994;5:189-90.
12. Murad AM, Santigao FF, Petroianu, et al. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;72:37-41.
13. Pyrhonen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomized comparison of FEMTX plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91.
14. Ajani Jaffer A. Standard chemotherapy for gastric carcinoma: is it a myth? *J Clin Oncol* 2000, vol 18 (23): 4001-4002.
15. De Vivo R, Pignata S, Palaia R, Parisi V. The role of chemotherapy in the management of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2000, vol 30(4): 364-371
16. Moynihan T, Henson R, Anderson T, et al. Continuous 5-fluorouracil infusion in advanced gastric carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1988;11:461-4.

17. Comis R. Integration of chemotherapy into combined modality treatment of solid tumors. *Cancer Treat Rev* 1974;1:22-3.
18. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A comparison of three chemotherapy therapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. *JAMA* 1985;253:2061-7.
19. Douglass HO Jr, Lavin PT, Goudsmit A, et al. An Eastern Cooperative Oncology Group evaluation of combinations of methyl-CCNU, mitomycin C, adriamycin and 5-FU in advanced measurable gastric cancer (EST 2277). *J Clin Oncol* 1984;2:1372-81.
20. Wils O, Klein H, Wagner D, et al. Sequential high dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step forward in the treatment of gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9:827-31.
21. Cocconi G, Bella M, Zironi S, et al. Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin combination versus PELF chemotherapy in advanced gastric cancer: a prospective randomized trial of the Italian oncology group for clinical research. *J Clin Oncol* 1994;10:2687-93.
22. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. A randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced oesophago-gastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:261-7.
23. Eric Van Cutsem, Michael Findlay, Bruno Osterwalder, Walter Kocha, David Dalley, Richard Pazdur, Jim Cassidy, Luc Dirix, Chris Twelves, David Allman, Jean-Francois Seitz, Jürgen Schölmerich, Hans Ulrich Burger, and Jaap Verweij Capecitabine, an Oral Fluoropyrimidine Carbamate With Substantial Activity in Advanced Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase II Study, 2000. *J Clin Oncol* 18:1337-1345).
24. Paulo M. Hoff, Rafat Ansari, Gerald Batist, John Cox, Walter Kocha, Mario Kuperminc, Jean Maroun, David Walde, Charles Weaver, Evelyn Harrison, Hans U. Burger, Bruno Osterwalder, Alfred O. Wong, and Ralf Wong Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III Study, 2001. *J Clin Oncol* 19:2282-2292).
25. Miwa M, Ura M, Nishida M design of a novel oral fluoropyrimidin carbamate, capecitabine, which generates 5 FU selectively in tumor by enzymes concentrated in human liver and cancer tissues. *Eur J Cancer* 1998, 34: 1274-81.
26. Koizumi W, Taguch T. A phase II study of Capecitabine in patients with advanced/metastatic gastric cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001: 20: 142b (abst. 2320) .
27. Song SY, Lee SI. A phase II trial con Capecitabine in chemotherapy nanaïve patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Procc ECCO Congress 2001, Portugal: (abst 623). Poster.*
28. Leon E, Green D, Candelaria M, Torrecillas L. Single agent oral capecitabine as first line treatment of patients with advanced or metastatic gastric carcinoma. *Procc ESMO Congress 2002, Nice France: (abst 623) Poster.*

29. Kim T, Ahn J, Lee J, A phase II trial of Capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced gastric cancer. *Procc Amer Soc Clin ncol* 2001, 20: 166a (abst 1156).
30. Preusser P, Wilke H, Achterrath W, et al. Phase II study with the combination etoposide, doxorubicin, and cisplatin in advanced measurable gastric cancer. *J Clin Oncol* 1989;7:1310.
31. Wilke H, Preusser P, Fink U, et al. New developments in the treatment of gastric carcinoma. *Semin Oncol* 1990;17[Suppl 2]:61
32. Vanhoefer U, Philippe R, Wilke H, Michel P et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose metotrexate, fluorouracil and doxorubicin vs etoposide, leucovorin and fluorouracil vs infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: a trial of european organization for research and treatment of cancer gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2000, 18 (14): 2648-2657.
33. Monografía del producto. *Xeloda: an oral fluoropyrimidine for solid tumors*. Springer Verlag 2001.
34. Reigner . *Pharmacologie von Capecitabine: Clin Pharmacokinet*, Volume 40(2).2001.85-104
35. Michel C. Perry. *The Chemotherapy Source Book. Topoisomerase inhibitors*. Sahab N, Perry M. Williams and Wilkins Ed. 2nd edition, 2001. 425-434.
36. Chabner Bruce, Longo Dan. *Cancer Chemotherapy and Biotherapy*. Lippincott Raven Ed. "nd edition, 2000. Topoisomerase II inhibitors. Pommier Y. 435-462.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

ANEXO 1

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Estudio clínico de TRATAMIENTO CON CAPECITABINA COMBINADA CON ETOPOSIDO PARA EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA DEL CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO LOCALMENTE O METASTASICO.

Apreciado Sr./Sra. _____ :

La enfermedad maligna gástrica que usted padece, amerita ser tratada con quimioterapia y en su caso, es posible ofrecer los fármacos mencionados en el título de arriba. Este programa de tratamiento es parte de un estudio clínico nacional que pretende darle una mejor oportunidad de controlar el tumor y aliviar los síntomas y complicaciones que padece en este momento o que tienen la posibilidad de presentarse si su enfermedad avanza. Su participación en el estudio es completamente voluntaria. Si está de acuerdo en participar, debe usted firmar una carta de consentimiento que se le entregará una vez que tome la decisión y después de platicar los detalles y dudas con su médico. Si no desea participar, se le ofrecerá otro tipo de tratamiento de quimioterapia estándar para estas situaciones.

Los medicamentos de esta combinación de quimioterapia han sido utilizados en todo el mundo, incluso México, para enfermedades como la suya y se consideran actualmente como parte de los fármacos más activos y eficaces para el manejo de tumores malignos de mama, intestino grueso, recto y estómago a nivel internacional.

El medicamento llamado Capecitabine, el más nuevo dentro de la combinación ofrecida, es una quimioterapia desarrollada para que se tome por vía oral dos veces al día en casa. Este fármaco puede aplicarse en combinación con Etoposido.

La ventaja esperable de este programa nuevo de tratamiento, es mantener e incluso mejorar la eficacia de los tratamientos tradicionales de quimioterapia, pero con la ventaja de un fármaco nuevo que al tomarse por vía oral, le evitará aplicaciones intravenosas por 5 días y con menores efectos molestos por su forma de actuar en contra de los tumores malignos.

Los resultados de su tratamiento y las respuestas a los cuestionarios que le solicitaremos, son estrictamente confidenciales y nos permitirán determinar la eficacia de los mismos y las molestias asociadas; esto será de gran ayuda para personas que como usted, tienen la probabilidad futura de padecer un tumor maligno gástrico.

Si usted decide participar en este programa de tratamiento, se someterá a un examen físico completo inicial, se le realizarán varios estudios de sangre, orina, rayos X y Medicina

Nucelar entre otros, con la finalidad de verificar los sitios enfermos . Estos estudios se repetirán periódicamente ya que son necesarios para programar el tratamiento e indispensables para evaluar el estado de su salud y la eficacia de la terapia.

Las sesiones de quimioterapia denominadas ciclos de quimioterapia, se repetirán cada 3 semanas a juicio de su médico. El número de sesiones o ciclos dependerá de la evolución de su enfermedad.

Los síntomas y trastornos comunes dependen del tipo de medicamento. Los más frecuentes son:

- Para Capecitabina: hinchazón con enrojecimiento y dolor de las palmas de manos y pies que son reversibles por completo al interrumpir la toma del medicamento. Para ello le aconsejamos ante la mínima molestia mencionada, comunicarlo a su médico a la brevedad, interrumpir el tratamiento y su médico decidirá cuando reiniciar. Diarrea de leve a moderada y que suele controlarse con fármacos antiadiarréicos , pero que ameritan acudir a su médico inmediatamente para evitar deshidratación. Fatiga, náusea y vómito leves. Ardor o ulceraciones de boca y lengua. La reducción de glóbulos blancos, rojos y plaquetas es excepcional y suele ser leve.
- Para Etopósido, los efectos más comunes son baja de los niveles de glóbulos blancos y plaquetas, lo que representa un riesgo en contraer infecciones o presentar hemorragias. Su médico solicitará periódicamente estudios llamados biometrías hemáticas para vigilar, evitar o tratar esta complicación. El producto puede originar también caída del cabello, irritación u oscurecimiento de la piel, irritación de sus venas, irritación y dolor de la boca, diarrea o estreñimiento, náusea moderada o vómito. La mayoría de los efectos descritos son reversibles y sólo se desarrollan en una proporción de los casos.

La gravedad de las complicaciones expuestas puede ser de tal magnitud como para causar algún daño irreversible e incluso la muerte. Sin embargo, debemos aclararle que el riesgo de estos efectos se presenta también con la quimioterapia común recomendada para su problema y/o también como consecuencia de lo avanzado de su misma enfermedad. En caso de no recibir tratamiento alguno de quimioterapia, la enfermedad maligna que usted padece le originará la muerte.

En cualquier momento que usted presente cualquiera de los síntomas expuestos, debe avisar rápidamente a su médico del hospital a quien puede localizar en el lugar y teléfono abajo anotado. La gravedad de las complicaciones y la mayoría de las molestias menores, se pueden solucionar en la medida que se inicie el tratamiento médico inmediato y apropiado.

Su médico del hospital está de acuerdo en finalizar el tratamiento de esta combinación de quimioterapia en caso de intolerancia o complicaciones que contraindiquen proseguir con la misma.

Igualmente, usted puede decidir interrumpir el tratamiento en el momento que así lo decida, sin que esto afecte la atención médica necesaria para su problema en un futuro.

Durante el tratamiento, usted no debe recibir medicación prescrita por otros médicos sin informar a su doctor(a) que supervisa la quimioterapia, excepto en casos de urgencia.

Este estudio ha sido remitido a las autoridades del hospital , quienes han dado su aprobación. En forma simultánea, se realiza en diversos hospitales de México.

Si Ud. tiene alguna duda, su médico responsable estará disponible para aclararla.

Médico responsable

(nombre, firma)

Sitio para localizar al médico

(dirección y teléfono)

Lugar y Fecha: _____

ANEXO 3

SISTEMA DE CALIFICACION DEL ESTADO DE EJECUCION DEL ECOG

ESTADO	CALIFICACION DEL ESTADO DE EJECUCION DEL ECOG
0	Totalmente activo, asintomático
1	Ambulatorio; capaz de efectuar trabajo de naturaleza ligera o sedentaria. Ej: trabajo doméstico ligero, trabajo de oficina
2	En cama <50% del tiempo: capaz de cuidarse solo, pero no de trabajar
3	En cama >50% del tiempo: capaz únicamente de cuidarse solo, pero con limitaciones
4	Completamente confinado en cama, incapaz de cuidarse solo

ANEXO 4

FORMULA DE COCKROFT GAULT Cálculo de depuración de creatinina

Hombres

$$(140 - \text{edad}) \times \text{peso (en kg)}$$

$$72 \times \text{creat sérica (en mg/dl)}$$

Mujeres

$$(140 - \text{edad}) \times \text{peso (en Kg)} \times 0.85$$

$$72 \times \text{creat sérica (en mg/dl)}$$

ANEXO 5

ESCALA MODIFICADA DE TOXICIDAD COMUN NCI (05 DIC 95)

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
SANGRE/MEDULA OSEA					
Cuenta de glóbulos blancos	≥4.0	3.0 – 3.9	2.0 – 2.9	1.0 – 1.9	< 1.0
Plaquetas	DLN (dentro de límites normales)	75.0 – normal	50.0 – 74.9	25.0 – 49.9	<25.0
Hemoglobina	DLN	10.0 – normal	8.0 – 10.0	6.5 – 7.9	< 6.5
Granulocitos/bandas	≥2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5
Linfocitos	≥2.0	1.5 – 1.9	1.0 – 1.4	0.5 – 0.9	< 0.5

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
HEMORRAGIA (Clínica)	Ninguna	Leve, sin transfusión	Gruesa. 1 a 2 unidades de transfusión por episodio	Guesa. 3 a 4 unidades de transfusión por episodio	Masiva >4 unidades de transfusión por episodio
INFECCION	Ninguna	Leve	Moderada	Severa	Puso en riesgo la vida
GASTROINTESTINAL					
Náusea	Ninguna	Puede comer: ingesta razonable	Ingesta significativamente reducida pero puede comer	Ingesta no significativa	-
Vómito	-	Un episodio en 24 hrs	Dos a cinco episodios en 24 hrs	Seis a diez episodios en 24 hrs	Más de 10 episodios en 24 hrs o requiere apoyo parenteral
Diarrea	Ninguna	Incremento de 2-3 evacuaciones/día sobre el inicio de pretratamiento	Incremento de 4 a 6 evacuaciones/día o evacuaciones nocturnas o calambres ligeros	Incremento de 7 a 9 evacuaciones/día o incontinencia o calambres severos	Incremento de ≥ 10 evacuaciones/día o diarrea importante con sangre o necesidad de apoyo parenteral
Estomatitis	Ninguna	Úlceras sin dolor, eritema o ardor leve	Eritema doloroso, edema o úlceras, pero puede comer	Eritema doloroso, edema o	Requiere apoyo parenteral o enteral

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4

HIGADO					
Bilirrubinas	DLN	-	< 1.5 x N	1.5 – 3.0 x N	>3.0 x N
Transaminasas (transaminasa glutámico oxaloacética sérica, transaminasa glutámico pirúvica sérica)	DLN	≤2.5 x N	2.6 x 5.0 x N	5.1 – 20.0 x N	>20.0 x N
Fosfatasa Alcalina o 5' nucleotidasa	DLN	≤2.5 x N	2.6 x 5.0 x N	5.1 – 20.0 x N	>20.0 x N
Hígado-clínico	Sin cambio respecto al inicio	-	-	Precoma	Coma Hepático
RIÑON Y VEJIGA					
Creatinina	DLN	< 1.5 x N	1.5 – 3.0 x N	3.1 – 6.0 x N	>6.0 x N
Proteinuria	Sin cambio	1+ o <0.3g% o <3g/l	2-3+ 0.3-1.0 g% o 3 – 10 g/l	4+ o 1.0g% o > 10g/l	>6.0 x N
Hematuria	Negativa	Solo microscópica	Gruesa sin coágulos	Gruesa con coágulos	Requiere trasfusión
ALOPECIA					
	Sin pérdida	Pérdida leve de cabello	Pérdida pronunciada o total de cabello	-	-

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4

PULMONAR	Ninguno o sin cambio	Asintomática, con anomalía en las pruebas de función pulmonar	Disnea con ejercicio significativo	Disnea en el nivel normal de actividad	Disnea en reposo
CORAZON	Ninguna	Asintomáticas, transitorias, no requieren tratamiento	Recurrentes o persistentes; no requieren tratamiento	Se requiere tratamiento	Requiere monitoreo; o hipotensión o taquicardia ventricular o fibrilación
Disritmias cardíacas					
Función Cardíaca	Ninguna	Asintomática declina la fracción de eyección en reposo en menos del 20% del valor inicial	Asintomático declina la fracción de eyección en reposo en más del 20% del valor inicial	Falla congestiva cardíaca leve, responde al tratamiento	Falla congestiva cardíaca severa o refractaria
Isquemia cardíaca	Ninguna	Aplanamiento inespecífico de la onda T	Asintomática, Cambios en la onda T y el ST que sugieren isquemia	Angina sin evidencia de infarto	Infarto agudo al miocardio
Pericárdico	Ninguno	Derrame asintomática; no se requiere intervención	Pericarditis (dolor punzante en el pecho, cambios en el ECG)	Derrame sintomático; se requiere el drenado	Tamponade, se requiere drenado urgente.

PRESION ARTERIAL					
Hipertensión	Ninguno o sin cambio	Asintomático. Incremento transitorio de >20 mmHg (D) o >150/100 mm Hg sin previamente DLN. No requiere tratamiento	Incremento recurrente o persistente >20 mmHg (D) o a >150/100 mm Hg si previamente DLN. No se requiere tratamiento	Requiere tratamiento	Crisis Hipertensiva
Hipotensión	Ninguna o sin cambio	Los cambios no requieren tratamiento (incluyendo hipotensión ortostática transitoria)	Requiere reposición de líquidos u otro tratamiento, pero sin hospitalización	Requiere tratamiento y hospitalización; se resuelve en 48 horas despues de la suspensión del agente	Requiere tratamiento y hospitalización durante > 48 horas despues de la suspensión del agente
NEUROLOGICA					
Sensorial	Ninguno o sin cambio	Parestesias leves, pérdida del reflejo tendinoso profundo	Pérdida sensorial objetiva leve o moderada; parestesias moderadas	Pérdida objetiva severa o parestesias que interfieren con la función	-
Motora	Ninguna o sin cambio	Debilidad subjetiva; sin hallazgos objetivos	Debilidad objetiva leve sin daño significativo de la función	Debilidad objetiva con daño de la función	Parálisis
Cortical	Ninguna	Somnolencia leve o agitación	Somnolencia moderada o agitación	Somnolencia severa, agitación, confusión, desorientación o alucinaciones	Coma, convulsiones, psicosis tóxica

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
Cerebelar	Ninguna	Incoordinación ligera disdiadoquínica	Temblor de intención, dismetría, lenguaje confuso, nistagmus	Ataxia locomotora	Necrosis cerebelar
Anímico	Sin cambio	Ansiedad o depresión leve	Ansiedad o depresión moderada	Ansiedad o depresión severa	Ideas suicidas
Cefalea	Ninguna	Leve	Moderada o severa pero transitoria	Incontrolable y severa	-
Constipación	Ninguna o sin cambio	Leve	Moderada	Severa	Ileo > 96 h.
Audición	Ninguna o sin cambio	Pérdida de audición asintomática, sólo en la audiometría	Tinnitus	Pérdida de la audición que interfiere con la función pero corregible con auxiliar auditivo	Sordera no corregible
Visión	Ninguna o sin cambio	-	-	Pérdida subtotal sintomática de la visión	Ceguera
PIEL	Ninguna o sin cambio	Erupción macular o papular deseminada o eritema asintomático	Erupción macular o papular deseminada o eritema con prurito u otros síntomas asociados	Erupción macular, papular o vesicular sintomática generalizada	Dermatitis exfoliativa o dermatitis ulcerante

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
ALERGIA	Ninguna	Erupción transitoria, fiebre e por medicamento <38°C, 100.4F	Urticaria, fiebre por medicamento ≥38°C, 100.4F, broncoespasmo leve	Enfermedad sérica, broncoespasmos. Requiere medicamento parenteral	Anafilaxis
FIEBRE EN AUSENCIA DE INFECCION	Ninguna	37.1-38.0°C (
PIEL, LOCAL/TEJIDO BLANDO	Ninguna	Dolor	Dolor y edema, con inflamación o flebitis	Ulceración	Indicación de cirugía plástica
AUMENTO/PERDIDA DE PESO	<50.0%	5.0% - 9.9%	10.0% - 19.9%	≥20%	
METABOLICO					
Hiperglucemia	< 116	116-160	161-250	251-500	> 500 o Cetoacidosis
Hipoglucemia	>64	55 – 64	40-54	30-39	<30
Amilasa	DLN	<1.5 x N	1.5 x 2.0 x N	2.1 x 5.0 x N	>5.1 x N
Hipercalcemia	<10.6	10.6 – 11.5	11.6 – 12.5	12.5 – 13.5	≥13.5
Hipocalcemia	> 8.4	8.4 – 7.8	7.7 – 7.0	6.9 – 6.1	≤6.0
Hipomagnesemia	>1.4	1.4 – 1.2	1.1 – 0.9	0.8 – 0.6	≤0.5

TOXICIDAD	GRADO				
	0	1	2	3	4
COAGULACION					
Fibrinógeno	DLN	0.99- 0.75 x N	0.74-0.50 x N	0.49-0.25 x N	$\leq 0.24 \times N$
Tiempo de protrombina	DLN	1.01-1.25x N	1.26-1.50 x N	1.51-2.00xN	$>2.00 \times N$
Tiempo parcial de tromboplastina	DLN	1.01-1.25xN	1.67-2.33xN	2.34-3.00 x N	$<3.00xN$

APENDICE 5 B

ESCALA DE EVALUACION DEL SÍNDROME MANO – PIÉ (Eritrodisestesia Palmo- plantar)

Grado	Manifestación Clínica	Afección funcional
1	Entumecimiento, disestesias/parestesias, hormigueo, eritema o edema indoloro	Malestar que no interrumpe ni interfiere con las actividades normales
2	Eritema doloroso, con inflamación	Malestar que afecta a las actividades de la vida diaria
3	Descamación húmeda, ulceración, ampollas, dolor severo	Malestar intenso, incapaz de trabajar o realizar las actividades de la vida diaria

En el caso de discrepancia entre la manifestación clínica y la alteración funcional, el grado asignado deberá corresponder a la forma de intensidad más importante que predomine.

Se aplica únicamente para calificar la intensidad del síndrome mano-pie y no deberá ser utilizada para describir ningún otro evento cutáneo y/o afección cutánea de cualquier otra área.

ANEXO 6
CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA E.O.R.T.C. – QLQ-C30

Estamos interesados sobre algunas cuestiones sobre usted y su salud. Por favor, conteste solo(a) a todas las preguntas, marcando con una cruz el sitio que considere más apropiado. No hay respuesta correctas o incorrectas. Esta información será confidencial y nos ayudará a brindarle mejor atención.

Escriba sus iniciales

--	--	--	--

Su fecha de nacimiento

--	--	--	--	--	--	--

La fecha de hoy es

--	--	--	--	--	--	--

	NO	SI
1. ¿ Tiene problemas para realizar esfuerzos físicos importantes (llevar el carro de la compra, cargar una maleta)?		
2. ¿ Tiene problemas para dar un paseo largo?		
3. ¿ Tiene problemas para dar un paseo corto fuera de casa?		
4. ¿ Tiene que estar en cama o sentado(a) la mayor parte del día?		
5. ¿ Necesita ayuda para comer, vestirse, lavarse o usar el baño?		
6. ¿ Tiene alguna limitación para trabajar o hacer las tareas de casa?		
7. ¿ Es completamente incapaz de realizar su trabajo o las tareas de casa?		

DURANTE LA SEMANA PASADA	<i>Nada</i>	<i>Un poco</i>	<i>Bastante</i>	<i>Muchísimo</i>
8. ¿ Tuvo fatiga?				
9. ¿ Tuvo dolor?				
10. ¿ Necesitó descansar?				
11. ¿ Tuvo problemas para dormir?				
12. ¿ Se sintió débil?				
13. ¿ Le faltó el apetito?				
14. ¿ Sintió náusea?				
15. ¿ Vomitó?				
16. ¿ Estuvo estreñado(a)?				
17. ¿ Tuvo diarrea?				

ANEXO 7
FORMULARIOS DE RECOLECCION DE DATOS