

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

“Estudio fase II de tratamiento con esquema de 5 Fluorouracilo/Leucovorín con Oxaliplatino (FLOX) de primera línea para pacientes con Cáncer Gástrico avanzado y/o metastásico”

Tesis de Posgrado
Que para obtener el título de Subespecialidad en Oncología Médica:

Presenta
Fernando Aranda Sánchez

Asesor Clínico: Dr. Ricardo Villalobos Valencia
Médico de Base del Servicio de Oncología Médica.

Asesor Metodológico: Dr. Gabriel González Ávila
Jefe de Enseñanza del Hospital de Oncología.

México, D. F., Agosto de 2008



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602

FECHA 03/08/2008

Estimado Ricardo Villalobos Valencia

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

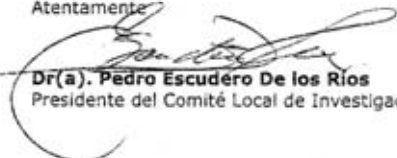
ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON ESQUEMA DE 5 FLUOROURACILO/LEUCOVORÍN CON OXALIPLATINO (FLOX) DE PRIMERA LÍNEA PARA PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO Y/O METASTÁSICO

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **A U T O R I Z A D O**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3602-19

Atentamente


Dr(a). Pedro Escudero De los Ríos
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3602

IMSS

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA
Jefe del Servicio de Oncología Médica
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA
Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Asesor Clínico
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA
Jefe de Enseñanza
Asesor Metodológico
Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DEDICATORIAS

A MI ESPOSA, por aceptar juntar nuestras vidas, amores, anhelos, metas y destinos.

A MI HIJO, y si hay más también fue por ustedes.

A MI MAMA, sabes que no lo habría hecho sin tí, eres mi inspiración.

A MI PAPA, por el ejemplo.

A MIS HERMANAS, por levantarme y escucharme.

A MIS SOBRINOS, consideren solo los buenos ejemplos.

A MIS PADRINOS, los del cielo y de la tierra.

A MIS FIELES DIFUNTOS, sé que están conmigo.

A TODA MI FAMILIA, para que no se me olvide nadie más.

ÍNDICE

	PÁGINA
PRESENTACIÓN	1
TÍTULO	3
ÍNDICE	4
DEDICATORIAS	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	22
HIPÓTESIS	23
OBJETIVOS	24
METODOLOGÍA	25
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	25
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	26
DESARROLLO DEL ESTUDIO	30
IMPLICACIONES ÉTICAS	33
ORGANIZACIÓN	34
PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	34
RESULTADOS	35
DISCUSION	38
BIBLIOGRAFÍA	51
ANEXOS	55
CRONOGRAMA	61
AGRADECIMIENTOS	62

RESUMEN

El cáncer gástrico es una enfermedad con una incidencia importante a nivel mundial y a nivel local, actualmente se considera como la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial y con importantes variaciones geográficas y étnicas. Aunado a esto la evolución del mismo ha presentado cambios importantes en la localización anatómica inicial del mismo, con un aumento de las enfermedades proximales, lo cual complica el tratamiento e incide en el estado funcional del paciente.

Muy importante además es que en prácticamente todo el mundo, al momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes se encuentran en etapas avanzadas de la enfermedad, a pesar de los esfuerzos por establecer programas de detección temprana, sobretodo en países de alta incidencia como Japón, no se ha podido demostrar que el empleo ayude de éstas pruebas, ayude a disminuir la incidencia de etapas avanzadas de la enfermedad, por lo que no se ha extendido su aplicación. Además, la supervivencia de los pacientes en etapas avanzadas es mínima, sin tratamiento es de aproximadamente 6 meses, y con tratamiento se ha logrado llevar hasta sólo 9 o 12 meses en los mejores casos.

De la misma forma, el tratamiento en general es decepcionante, la cirugía en etapas tempranas de la enfermedad se considera como el único que puede ofrecer curación, no se ha logrado justificar plenamente la neoadyuvancia, la adyuvancia o la radioterapia. Por otra parte, en la

enfermedad metastásica la única opción de tratamiento es la quimioterapia, que como ya se mencionó sólo ha logrado aumentar la sobrevida en aproximadamente 3 meses, incluso, no hay un esquema de tratamiento ideal, que haya superado a otros y que se pueda considerar como tratamiento de elección en todo el mundo, a nivel internacional los estudios se han basado en el éxito que ha mostrado el Oxaliplatino y las Fluoropirimidinas para el tratamiento de los tumores colorrectales, transpolándolos a la enfermedad avanzada gástrica, utilizando los esquemas de FOLFOX y FUFOX, con resultados alentadores. Un estudio asiático en el cual se utilizaba un FLOX modificado y que muestra por lo menos la misma efectividad que los esquemas clásicos con buena tolerancia. Consideramos que el esquema de FLOX es un esquema fácilmente aplicable en nuestra institución, y que los recursos necesarios para la realización del estudio no son un problema para la realización. Buscamos ofrecer una nueva opción de tratamiento para los pacientes con ésta neoplasia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El cáncer gástrico es uno de los principales tumores a nivel mundial, en la literatura se reportan las más altas tasas de incidencia en países asiáticos, sobre todo en Japón, con menores tasas de incidencia en países occidentales. Incluso es ya la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial. En México, la situación no es diferente, con un aumento en la incidencia del mismo. A nivel local aproximadamente el 20% de la consulta externa diaria realizada en el consultorio de tumores de colon y recto del servicio de Oncología Médica, se ocupa en atender a pacientes con tumores gástricos.

Así mismo, el 90% de los pacientes con tumores gástricos en países occidentales, se presentan con etapa avanzada o metastásicos, y con pocas opciones de tratamiento debido a que la una buena parte tienen mal estado funcional y no son candidatos a tratamientos invasivos o con altas posibilidades de toxicidad. El tumor gástrico avanzado o metastásico es incurable, la sobrevida sin tratamiento no pasa los 9 meses, y con tratamiento sólo se puede aumentar hasta no más de 13 meses de forma general. En contraparte, los pacientes que se presentan con etapas tempranas, más de 50% de éstos se tratarán con cirugía y de éstos el 60% presentará recurrencia de su enfermedad incluso con cirugías curativas. En la actualidad se han realizado numerosos avances para entender mejor y tratar la enfermedad, sin embargo, el cáncer gástrico continúa siendo de mal pronóstico.

La QT como parte del tratamiento cumple un papel primordial, múltiples agentes han mostrado efectividad en su tratamiento, así se comentan

respuestas en general desde el 10 al 20% con fármacos como el 5 FU, Doxorubicina, Epirubicina, Mitomicina C y Etopósido. Por los porcentajes de respuesta, la terapia de combinación ha sido el estándar de tratamiento. Las opciones han evolucionado en orden cronológico desde 5FU/Doxorubicina/Mitomicina C (FAM), 5FU/Doxorubicina/Metrotexate a dosis altas (FAMTX), Epirubicina,/Cisplatino/5FU (ECF), y Etopósido/LV/5FU (ELF). Al comparar éstos contra cuidados de soporte (CS) se encontró mejoría en la SG de 8 a 12 meses vs 3 a 5 meses. Con mejoría en calidad de vida, y concluyendo que ningún régimen es superior a otro.

La evolución de los tratamientos ha sido marcada, en la última década se han presentado nuevas opciones de tratamiento que incluyen fármacos como: Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Capecitabine, Oxaliplatino.

Como conclusión tenemos diferentes opciones para el tratamiento del cáncer gástrico, sin embargo, ninguna ha mostrado ser completamente superior a otra, y aunque hay combinaciones novedosas y prometedoras, continuamos sin un esquema estándar, de hecho, todos los consensos internacionales solicitan que la mayoría de los pacientes ingresen a estudios clínicos y de éste forma, encontrar el esquema ideal.

ANTECEDENTES

El cáncer Gástrico representa una de las neoplasias más comunes a nivel mundial, de hecho, se ha convertido en la segunda causa de muerte relacionada al cáncer en todo el mundo, con un total de 850,000 nuevos casos.

(4) En Estados Unidos se reportaron en el año 2007 40,000 nuevos casos y aproximadamente 25,000 muertes en el mismo año. (3) En México según el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas en el 2003 se reportó una morbilidad de 3,584 casos, con un ligero predominio en el sexo masculino (1993 casos) contra el sexo femenino (1591 casos), así mismo, reportan una mortalidad de 5,201 muertes, prácticamente igual entre hombres y mujeres, y con mayor incidencia para el grupo de 65 años o más.(5)

La incidencia y mortalidad del cáncer Gástrico tiene altas variaciones a nivel mundial, asociadas a la geografía y al tipo de cultura en donde se estudie. Tiene una alta incidencia en Asia, específicamente en Japón, además en América del Sur y en Europa del Este, las incidencias son de hasta 30 a 85 casos por 100,000 habitantes, con una menor incidencia en países de occidente, sobre todo en países desarrollados, como Estados Unidos y países europeos, Israel y Kuwait, con incidencias de 4 a 8 casos por 100,000 habitantes, se ha documentado una mayor incidencia en países sub-desarrollados, pero no a los niveles de los asiáticos. (6) Incluso se puede encontrar que los familiares de personas que viven en países de alto riesgo y se mudan a un país de baja incidencia y que adoptan su alimentación, tienen una baja incidencia del cáncer gástrico. (1, 2)

CUADRO CLÍNICO.

En realidad no hay un síntoma específico de la enfermedad, en general son síntomas vagos y no específicos, por lo que la gran mayoría de los pacientes, por lo menos en los países occidentales, se diagnostican en etapas avanzadas. (1) Los principales síntomas iniciales con la pérdida de peso, anorexia, fatiga, epigastralgia, pero ninguno es patognomónico de la enfermedad. La pérdida de peso es uno de los más comunes, se llega a presentar hasta en el 80% de los pacientes. (2, 3) En algunas ocasiones los síntomas pueden sugerir la localización del tumor, así la historia de disfagia puede sugerir la presencia de un tumor con extensión a la unión esófago-gástrica. La saciedad precoz es un síntoma temprano de un tumor con infiltración difusa. El vómito persistente puede sugerir obstrucción pilórica. Sangrado gastrointestinal es poco común, sin embargo la hematemesis se puede presentar hasta en el 10 a 15% de los pacientes. (6) La ascitis, ictericia o tumor palpable indica enfermedad incurable y extensa. Se puede presentar obstrucción colónica. Un tumor ovárico voluminoso (tumor de Krükenberg) o un tumor voluminoso en la pelvis (pared de Blumer) se pueden encontrar en la exploración pélvica o rectal.

ESTADIFICACIÓN.

El principal sistema de etapificación es del American Joint Committee on Cancer (AJCC) o TNM, aunque existe una clasificación japonesa, en los países occidentales la primera es la más usada. (1, 2, 3)

En cuestión al T es importante la profundidad a través de las capas del estómago para determinar el mismo. Es importante recalcar que el T2 tiene una situación especial, ya que se subdivide en T2a y T2 b, con respecto a la profundidad de invasión hasta la musculares propia para la primera y la subserosa para la segunda. Con respecto al N el número es el que lo clasifica, de 1 a 6 como N1, de 7 a 15 ganglios como N2 y más de 15 ganglios como N3. Las metástasis a distancia presentes o ausentes establecen la M. Y determinan entonces la etapa clínica.

TRATAMIENTO.

El tratamiento del cáncer gástrico se basa en la valoración por un equipo multidisciplinario, las opciones incluyen los tres tratamientos básicos en Oncología: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

De forma general la cirugía es el tratamiento primario del cáncer gástrico en etapas tempranas. (9) El objetivo será lograr la resección total del tumor y la resección de por lo menos 14 ganglios, (3) incluso para aumentar la sensibilidad se podría considerar hasta 25 ganglios disecados y analizados, pero aún existe controversia sobre la cantidad de ganglios a resecar. (10) Así mismo se han podido identificar factores tumorales específicos que pronostican la posibilidad de ganglios positivos: tamaño tumoral, invasión a submucosa, histología poco diferenciada, invasión linfática y vascular. (10, 11).

RADIOTERAPIA

En casi todos los estudios aleatorizados la radioterapia (RT) sola, no es mejor que la terapia combinada, por lo que se prefiere la última. (3). Como neoadyuvante, la quimiorradioterapia aún no es aceptada, por lo que se mantiene en proceso de estudio. (3, 4)

Como tratamiento postoperatorio (adyuvante) no hay estudios aleatorizados, (3), por lo que la evidencia de su uso no está confirmado. El estudio Intergroup de 2001 y 2004, estudió pacientes con T3 y ganglios positivos, aleatorizándolos a vigilancia vs 5 ciclos de 5 FU/LV con RT a 45 Gy en los ciclos 2 y 3, reportando disminución en recurrencia local de 19 vs 29% (mejoría del 10%), en SM de 27 s 36 meses (9 meses), y Sobrevida Libre de Recurrencia (SLR) a 3 años de 31 vs 48% y SG a años de 41 vs 50%. Con base en éste estudio se puede considerar como tratamiento en pacientes con las mismas características. (12, 13)

QUIMIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD RESECABLE.

El primer estudio fase III se realizó en Inglaterra, los pacientes se aleatorizaron para recibir QT pre y posquirúrgica con esquema de 4 Epirrubicina, Cisplatino y 5 FU (ECF) + cirugía vs cirugía sola. En total el 74 % de los pacientes tenían cáncer gástrico, la mayoría con lesiones T1 y T2, el resto fueron paciente con carcinoma de la Unión esófago-gástrica. La SG a 5 años fue de 36% en el grupo de QT y de 23% en el de cirugía, además de mejorar la Sobrevida Libre de Progresión. (SLP), considerándose como tratamiento de elección en Estados Unidos. (14)

QUIMIOTERAPIA POSQUIRÚRGICA.

Sólo hay un estudio japonés con una nueva fluoropirimidina oral el S-1 combinada con Tegafur, el cual ha mostrado beneficio pero sólo para población japonesa, es un estudio en etapa temprana y aún falta confirmación. (3)

QUIMIOTERAPIA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA.

A pesar de los avances en el estudio del cáncer en general y de la quimioterapia, el cáncer gástrico avanzado aún es una enfermedad que se considera incurable, y desgraciadamente el efecto de la QT en este contexto continúa siendo sólo con intento de paliación. (1, 2) Los agentes que han mostrado efecto como tratamientos únicos son pocos, incluyen el 5FU, Mitomicina, Etopósido y Cisplatino, todos con diferentes rangos de respuestas entre el 10 y 20%. Se han encontrado nuevos medicamentos como el Paclitaxel, Docetaxel, Irinotecan, 4 Epirubicina, Oxaliplatino y Etopósido oral, con aceptables rangos de respuesta. (3, 4)

Por otro lado, el tratamiento combinado de QT de combinación ha mostrado mejoría en Calidad de Vida (CdV) y SG cuando se comparó con tratamiento paliativo de soporte. (1, 3, 6) Los primeros estudios en 1980, mostraron que el esquema de 5 FU, Mitomicina y Doxorubicina (FAM) era efectivo y fue considerado como de primera elección. En el estudio NCCTG el FAM se comparaba con 5 FU + Doxorubicina o 5 FU como único tratamiento, los resultados no encontraron diferencias en SG entre los tres brazos, en

general los tratamientos combinados presentaban mejores respuestas por lo que se consideraron como de elección. (15)

Estos primeros esquemas de tratamiento fueron punto de partida para otras combinaciones: FAM vs FAMTX (5 FU, Doxorrubicina, Metotrexate), FMATX vs ECF (4 Epirubicina, Cisplatino y 5 FU), FAMTX vs ELF (Etopósido/LV/5FU) vs 5 FU/Cisplatino; ECF vs MCF (Mitomicina/Cisplatino/5 FU). De los anteriores, el régimen de ECF fue el único que mejoró SM, CdV, pero sin diferencias estadísticamente significativas y no establecía un tratamiento de elección. (1, 2, 3, 4)

Se continuaron estudiando nuevos fármacos, por lo que se agregó Docetaxel al régimen de ECF pero sustituyendo a la 4 Epirubicina para disminuir el riesgo de toxicidad cardiaca comparado con Doxorrubicina, se comparó DCF trisemanal vs 5FU/Cisplatino (CF), DCF mostró mejoría en Tiempo a la Progresión (TaP) 5.6 vs 3.7 meses, la SG a 2 años fue de 18 vs 9%. SM 9.2 vs 8.6 con $p= 0.02$; así con base a éste estudio se aprobó por la NCCN en Estados Unidos el régimen con Docetaxel para aplicación en cáncer gástrico, incluyendo al de la UEG. (16)

El Capecitabine se evaluó en el estudio REAL-2, estudio fase III que comparaba el esquema de Capecitabine/5FU/Oxaliplatino vs Cisplatino solo. (17, 18) En total 1003 pacientes se aleatorizaron a cuatro brazos: ECF, EOF (4 Epirubicina/Oxaliplatino/5FU), ECX (4 Epirubicina/Cisplatino/Capecitabine) o EOX (4 Epirubicina/Oxaliplatino/Capecitabine). De forma general no hubo diferencias en las respuestas globales:

- ECF: 41 %.
- EOF: 42 %

- ECX: 46 %.
- EOX: 48 %

En el mismo contexto el estudio fase III comparó Capecitabine/Cisplatino (XP) vs 5 FU/Cisplatino (FP), reportó que el XP presentaba mejores respuestas (41 vs 29%), SG (10.5 vs 9.3 meses), SLP similar. Con estos estudios se pudo comprobar que el Capecitabine es por lo menos tan eficaz como el 5 FU.

(3) El fármaco S1 con Tegafur continúa en estudio, y el Bevacizumab (agente contra el Factor de Crecimiento Vascular-Endotelial VEGF) con Irinotecan y Cisplatino se valoró en estudio fase II, demostrando una supervivencia de 12.3 meses. (3,4)

Muchos otros esquemas alternativos de QT están actualmente en estudios fase III, lo que marca que en este contexto previo pueda cambiar en un futuro próximo, como ha sucedido con muchas otras neoplasias. La evolución de los tratamientos ha sido marcada, en la última década se han presentado nuevas opciones de tratamiento que incluyen fármacos como: Docetaxel, Paclitaxel, Irinotecan, Capecitabine, Oxaliplatino. (1,2,3,4, 6)

De los más estudiados han sido los taxanos, en estudios fase II han mostrado ser tan efectivos como los tratamientos previos, con porcentajes de respuestas que van desde 42% para DC y hasta 55% para DCF, mejorías ligeras de la supervivencia en general desde los 9 hasta los 11 meses. (16) Por ello el régimen DCF se ha convertido en una buena opción de tratamiento, ya que ha mostrado ser más efectivo que ECF, aunque así mismo es más tóxico, con mayores índices de neutropenia.

El Oxaliplatino se ha convertido en una parte primordial del tratamiento para el cáncer colorrectal junto con 5 FU/LV, con respecto al cáncer gástrico se

han encontrado con SM de 11.2 y 11.4 para FOLFOX y FUFOX y Tiempo a la progresión (TTP) e 7.1 y 6.5 meses respectivamente; además se han realizado estudios con otros esquemas, ya sea 5 FU/LV en infusión (FLO) y con 5 FU/LV en bolos (FLOX), en donde se han reportado respuestas entre 39 y 24%. Por lo mismo se han considerado como opción para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico avanzado. (19, 20, 21)

Un estudio fase II en el que se utilizó el esquema de FLOX modificado, con un total de 52 pacientes 26 tratados como primera línea y 26 como segunda, con resultados de SM de 6.6 meses y SLP media de 2.5 meses, tasas de respuesta del 4% y tasas de control de la enfermedad de hasta el 48%, con excelente perfil de toxicidad con neutropenias grado $\frac{3}{4}$ de 16% y vómito del 6%. La variación de éste estudio consistió en la aplicación de Leucovorín 20 mg/m² en los días 1 a 3 y la infusión continua de 5 FU 1000 mg/m² en los días 1 a 3. El Oxaliplatino se ministró a 75 mg/m² en una infusión de 1 hora en el día 1 antes del 5 FU/LV, y se repitió cada 3 semanas. (8)

El Capecitabine se ha presentado como otra opción de tratamiento con respuestas de hasta el 19.4% y SM de 8.2 meses, uno de los estudios más prometedores es con la ya estudiada combinación con Oxaliplatino (XELOX), con respuestas competas del 60%. Con respecto al Irinotecan, combinado con Oxaliplatino y con 5 FU/LV, que aunque ha mostrado alta toxicidad está siendo estudiado. (3, 8)

CONCLUSIONES DE ANTECEDENTES.

TRATAMIENTO PRIMARIO

Se sigue considerando que la cirugía es la única modalidad curativa para pacientes aptos para la misma, y se recomienda para las etapas I a III o M0. También se recomiendan QT perioperatoria para pacientes con T2 o más antes y después de la cirugía, y basados en el estudio de MAGIC, se pueden recomendar 3 ciclos pre y posquirúrgicos con ECF. Para pacientes con buen estado funcional con enfermedad irresecable se recomienda RT a 45 a 50.4 Gy con 5FU como radiosensibilizador, ya que un estudio americano demostró que cinco ciclos antes, durante y después de la RT, mejoró en 15 % la SG a 5 años, aunque ha mostrado alta toxicidad. Los pacientes que por su estado funcional no toleran tratamientos radicales también se pueden tratar con QT/RT o QT paliativa. (1, 2, 3, 4)

TRATAMIENTO ADYUVANTE.

El tratamiento adyuvante se recomienda para pacientes seleccionados con márgenes negativos y sin evidencia de carcinoma metastásico se pueden considerar para recibir QT/RT adyuvante, pero los pacientes en el estudio Intergroup casi el 20% tenían tumor en la UEG, por lo que se pueden considerar pacientes con las mismas características, así mismo se podrían considerar pacientes con T2, N0 con factores de mal pronóstico (pobrementemente diferenciados o de algo grado, invasión linfovascular o neural, edad menor de 50 años). En general se recomienda que los pacientes con T3, T4, o con ganglios positivos se deberán tratar con QT/RT con 5 FU como

radiosensibilizador y posteriormente 5FU/LV después de resección R0. Sólo la el 5FU con RT se ha estudiado en éste contexto en estudios fase III, existen otras opciones que necesitan ser estudiadas. La QT con ECF adyuvante se considerará sólo si han recibido como neoadyuvancia. Para los europeos en cambio, la adyuvancia en este tipo de pacientes no se justifica, y solicitan que la misma se lleve a cabo bajo protocolo de investigación. (3, 4)

Después de terminado el tratamiento, se sugiere reetapificar a los pacientes. Si después del tratamiento se logra respuesta completa se puede iniciar la vigilancia, si se encuentran más metástasis se puede dar tratamiento de rescate.

TRATAMIENTO DE RESCATE

Las opciones incluyen: tratamiento paliativo, QT o ingreso a estudio clínico. Al parecer se mejora en un año la SG y la calidad de vida. La decisión de ofrecer QT vs cuidados paliativos se tomará en base al estado funcional del paciente, así un paciente con ECOG mayor de 3 o un Karnofsky menor de 60% serán candidatos a cuidados paliativos, el resto se considerarían para cualquier opción.

En general hay pocos estudios fase III, los regimenes que se han estudiado en fase III pueden no ser superiores a ECF o DCF, por lo que se recomiendan éstos dos como primera opción, y consideran otras opciones los esquemas: fluoropirimidina/leucovorin, en base a fluoropirimidinas, en base a cisplatino, en base a oxaliplatino o en base a Irinotecan. (3)

En Europa se recomiendan el ECF como primera línea por ser el más tolerado y activo, el Docetaxel en cambio, aumenta la actividad y la toxicidad del 5FU y el Cisplatino, también consideran el esquema de Irinotecan/5FU/Cisplatino. Como se mencionó previamente consideran que el agregar a los esquemas nuevas pirimidinas (Capecitabine) y nuevos platinos (Oxaliplatino) mejoran la eficacia y con mejores rangos de toxicidad, incluso en algunos centros europeos se ha sustituido al esquema de ECF por otros como ECX o EOX como las primeras líneas. Además no consideran segundas líneas bien establecidas, así que sugieren que todos los pacientes deben ingresar a protocolos de estudio. (4)

SEGUIMIENTO.

Ambas guías consideran importante el seguimiento, aunque no definitivo, así sugieren exploración física y consulta cada 4 a 6 meses los primeros 3 años y posteriormente anual. Estudios de laboratorio completos y otros se deberán realizar sólo si está indicado clínicamente. Además los americanos sugieren monitorizar los niveles de vitamina B12 periódicamente en los pacientes gastrectomizados.

RESUMEN DE LAS OPCIONES DE TRATAMIENTO.

QT NEOADYUVANTE:

- ECF.
- ECF modificado.

QT/RT NEOADYUVANTE:

- Paclitaxel o Docetaxel + Fluoropirimidina.

QT/RT (Sólo con QT neoadyuvante):

- ECF.
- ECF modificado.

QT/RT ADYUVANTE:

- Fluoropirimidina (5FU o Capecitabine).

METASTÁSICO O LOCALMENTE AVANZADO (No se recomienda QT/RT).

- DCF.
- ECF.
- ECF modificado.
- Irinotecan + Cisplatino.
- Oxaliplatino + fluoropirimidina (5FU o Capecitabine).
- DCF modificado.
- Irinotecan + fluoropirimidina (5FU o Capecitabine).

JUSTIFICACIÓN.

Se tomó como base el esquema de FLOX ya que es un esquema ya estudiado en otras neoplasias (colorrectal) y que ha mostrado su efectividad.

Esquema de tratamiento ya valorado en el cáncer gástrico según el estudio fase II reportado en Annals of Oncology Vol. 19, páginas 1135 a 1140, en 2008, en donde se demostró respuesta y tolerancia al mismo.

Consideramos un esquema sencillo de aplicar, ya que no implica hospitalización, puede ser aplicado de forma ambulatoria y es bien tolerado por los pacientes.

El tratamiento no es costoso para la institución ya que todos los fármacos forman parte del cuadro básico del Instituto y están a disposición.

Por estos motivos se propone el estudio.

HIPOTESIS

El esquema de FLOX como primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado (irresecable) tiene perfil de seguridad adecuado y porcentajes de respuesta significativos, por lo que puede ser considerado como una opción de tratamiento.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

- ESTABLECER LA EFECTIVIDAD Y TOLERANCIA DEL ESQUEMA DE FLOX COMO PRIMERA LÍNEA EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO IRRESECABLE AVANZADO O METASTÁSICO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- DETERMINAR LA SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN Y LA SOBREVIDA GLOBAL.
- DETERMINAR LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO,
- REALIZAR MEDICIONES DE LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS, ASÍ COMO EL TIEMPO DE FALLA AL TRATAMIENTO
- COMPARAR CON DOS GRUPOS CONTROLES HISTÓRICOS LA RESPUESTA Y LA TOLERANCIA AL MISMO.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio prospectivo fase II para establecer tolerancia y efectividad del esquema de FLOX.

Se tomarán dos controles históricos comparativos con los principales esquemas de tratamientos establecidos con (ECF y ELF).

UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA.

Pacientes con cáncer gástrico irresecable que acudan a la consulta externa de Oncología Médica. El tamaño de la muestra es abierto en un período de tiempo comprendido desde el primer de noviembre de 2007 hasta el 31 de julio de 2008.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Edad: 18 a 90 años de edad.
- Ambos sexos.
- Con histología de cáncer gástrico confirmada.
- Con EC III o IV confirmada.
- Con estado funcional según escala de ECOG no mayor de 2, y según escala de Karnofsky no menor de 60%.
- Con Hemoglobina mayor de 9 gr/dL.
- Leucocitos totales mayores de 1500 cel/microlitro.

- Plaquetas totales mayores a 100,000 cel/microlitro.
- Pruebas de Función Hepática (PFH): AST: no más de 3 veces valor normal, ALT: no más de 3 veces valor normal; Bilirrubinas totales: no mayor de 3 mg/dL.
- Con expectativa de vida mayor de 12 semanas.
- Que firmaran hoja de consentimiento informado de QT.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con obstrucción de unión esófago-gástrica o duodenal y que no toleren vía oral.
- Embarazo o lactancia
- VIH-SIDA.
- Comorbilidades que no tolerarán el tratamiento.
- Hemorragia gastrointestinal activa.
- Historia de hipersensibilidad a los agentes empleados.
- Pacientes que recibieran QT, inmunoterapia o RT previa.
- Ascitis severa, que ameritara drenaje inmediato.

VARIABLES Y MEDICION.

- Nombre. En siglas
- Sexo: 1: Masculino, 2: Femenino.
- Número de filiación. Establecido.

- Edad. En número de años.
- Estado funcional según ECOG inicial. Del 0 al 4.
- Estado funcional según ECOG final. Del 0 al 4.
- Histología. Adenocarcinoma (1) Otros (2)
- Etapa clínica. III A = 1, III B = 2, IV = 3.
- Principales síntomas a paliar: intolerancia a la vía oral, dolor, pérdida de peso: Ausente = 0, Presente = 1, No documentado = 2.
- Valoración de la mejoría clínica al principal síntoma a paliar: No hubo mejoría = 0, Presentó mejoría = 1, No documentado = 2.
- Resultados de Tomografía computada iniciales. Los cuales se medirán de forma lineal, si no se informa, se utilizará el siguiente método: No cuenta con Tomografía computada = 0, Actividad tumoral locorregional = 1; Actividad tumoral locorregional con ganglios = 2; Actividad tumoral metastásica = 3.
- Respuesta en Tomografía computada final, en base a criterios de RECIST: 0 = No se realizó, 1 = Respuesta parcial, 2 = Respuesta Completa; 3 = Estatismo; 4 = Progresión.
- Resultados de Panendoscopia inicial según la clasificación de Borrmann: 1= Tipo I, Tumor polipoide o fungado, 2 = Tipo II, lesiones ulceradas rodeadas de bordes elevados, 3 = Tipo III, lesiones ulceradas infiltrando la pared gástrica, 4 = Tipo IV tumores difusos infiltrantes, incluye tipo linitis plástica, 5 = Tipo V, inclasificables.
- Resultados de Panendoscopia final (si hay disponibles). Porcentaje de respuesta en base al tamaño tumoral, con efecto de clasificación se tomarán como base los porcentajes de respuesta de RECIST para

establecer la misma, con los siguientes valores: 0 = No se realizó, 1 = Respuesta Parcial; 2 = Respuesta Completa; 3 = Estabilización, 4 = Progresión.

- Número de ciclos recibidos.
- Respuesta clínica. 1 = Menos del 50%; 2 = Más del 50%; 3 = Enfermedad estable; 4 = Progresión.
- Toxicidad grado 3 o 4: 0 = no reportada, 1 = reportada
- Toxicidad reportada durante cada ciclo de quimioterapia. En grados en base a guías NCCN.
- Sobrevida en días desde el diagnóstico histológico al 31 de julio de 2008 o hasta la última consulta registrada.
- Sobrevida Libre de Progresión: desde el día de inicio de Quimioterapia hasta el 31 de julio de 2008.
- Seguimiento: desde la primera consulta en Oncología Médica hasta el 31 de julio de 2008, en caso de pérdida de seguimiento se establecerá hasta la fecha de la última consulta.
- Fallecimiento: si el paciente falleció durante el seguimiento, se reportará como sigue: 0 = No, 1 = Sí.
- Progresión: si el paciente específico presentó progresión durante el seguimiento, se reportará: 0 = No, 1 = Sí.

INTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN.

Posterior al reclutamiento de los pacientes, se procederá al periodo de análisis de los datos, en donde por medio de una base de datos de los pacientes que contenga:

- Nombre.
- Número de filiación.
- Edad.
- Estado funcional según ECOG inicial.
- Estado funcional según ECOG final.
- Histología.
- Valoración de los síntomas a paliar: pérdida de peso, intolerancia a la vía oral, dolor, y si hubo mejoría del síntoma a paliar durante el tratamiento.
- Etapa clínica.
- Resultados de Tomografía computada iniciales y finales (si hay disponibles). Porcentaje de respuesta.
- Resultados de Panendoscopia inicial y final (si hay disponibles). Porcentaje de respuesta.
- Número de ciclos recibidos.
- Respuesta al tratamiento en base a mediciones de Tomografía y Endoscopia.
- Respuesta clínica.
- Toxicidad grado 3 o 4 durante la quimioterapia.
- Neutropenia, Trombocitopenia, Anemia, Diarrea, Náusea, Vómito, Mucositis.
- Sobrevida global.

- Sobrevida libre de progresión.
- Seguimiento.

DESARROLLO DEL ESTUDIO.

Todos los pacientes en la consulta de primera vez se realizará historia clínica, exploración física, somatometría, medición de signos vitales. Al considerarse candidatos a tratamiento se dará informe sobre riesgos y beneficios y se firmará hoja de consentimiento informado. Se calculará superficie corporal y en base a la misma se calculará la quimioterapia.

Esquema de QT.

Se basará en el esquema de FLOX, descrito por Klueber et al., en la revista Journal of Clinical Oncology en junio de 2007 volumen 25, número 16, con la corrección en la dosis de Leucovorin a 20 mg/m², en base a los estudios que determinan que no hay superioridad en esquemas de 500 mg/m² frente a los esquemas de 20 mg/m², por lo que el ciclo a aplicar consistirá en:

- 5 Fluorouracilo: 500 mg/m² de SC, diluído en solución salina al 0.9% de 1000 ml., para infusión de 1 hora semanal por 6 semanas consecutivas en los días 1, 8, 15, 22, 29 y 36, seguidos por 2 semanas de descanso, posterior a la infusión del Leucovorín.

- Leucovorín: 20 mg/m² de SC, diluído en solución salina al 0.9% de 500 ml., para infusión de 2 horas, semanal por 6 semanas consecutivas en los días 1, 8, 15, 22, 29 y 356, seguidos por 2 semanas de descanso.
- Oxaliplatino 85 mg/m² diluído en solución glucosada al 5% 1000 ml., en una infusión de 2 horas, después de la infusión del 5 Fluorouracilo y el Leucovorín, en los días 1, 15 y 29 del tratamiento.

El tratamiento se aplicará según cita establecida el día de la consulta en el servicio de quimioterapia bajo el protocolo de manejo en el servicio. Se citará a los pacientes previo a cada nuevo ciclo de quimioterapia, en la cual se establecerá tolerancia al ciclo previo, documentando toxicidad gastrointestinal, estado funcional, actividad durante el tratamiento, y se calificará el grado de paliación como nulo, dudoso, bueno. Se solicitarán estudios de laboratorio básicos: biometría hemática completa, química sanguínea, pruebas de función hepática, solicitándose previo a cada ciclo de tratamiento.

Las tomografías y endoscopias se solicitarán al principio del estudio y posterior al ciclo 3 y al ciclo 6 de tratamiento para los pacientes que así aplique, valorando los porcentajes de respuesta. Al finalizar la consulta se dará cita para la aplicación del siguiente ciclo de tratamiento y se solicitarán los siguientes estudios de laboratorio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de los datos se realizó para las variables cuantitativas con medianas, media, promedio y normalidad en la distribución de los datos. La comparación entre los grupos de tratamiento se llevó a cabo por medio de χ^2

para variables cualitativas y a través del análisis de varianza de una vía para variables cuantitativas.

Por su parte las variables que mostraron alguna significancia estadística ($p < 0.05$) se introdujeron en un modelo de regresión logística múltiple en pasos ascendentes para determinar IC del 95%, significancia estadística y error estándar para establecer si el tratamiento beneficiaba o perjudicaba. Para el análisis de la supervivencia se empleó la prueba de Kaplan-Meyer mostrando las gráficas correspondientes. Para llevar a cabo el análisis se utilizó el sistema SPSS versión 12.0.

RESULTADOS

La fase de reclutamiento del estudio, comprendió desde noviembre de 2007 hasta el 31 de julio de 2008, se estudiaron un total de 26 pacientes, para el grupo de ECF sólo se estudiaron 8 pacientes que fueron los tratados con el esquema en el mismo periodo, se perdió el seguimiento en un paciente en el grupo de FLOX y otro en el de ELF, pero fueron incluidos en el análisis final de sobrevida y recurrencia. La tabla 1 muestra las características basales de los pacientes, la cual muestra que no hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos establecidos.

La respuesta al tratamiento en los grupos históricos no fue posible analizarla basándonos en las respuestas radiológicas o endoscópicas, ya que a la gran mayoría de pacientes no se les realizaron los estudios de control y en el brazo experimental se solicitarán posterior al tercer ciclo de tratamiento, por ello se asignaron variables subjetivas a los principales síntomas referidos, la respuesta de los mismos, así como la respuesta clínica total y el ECOG al final del tratamiento (Tabla 2). El análisis demostró que el grupo de FLOX presentó mejor respuesta de los síntomas principales comparado con los grupos de ECF y ELF (55 vs 50 vs 33% respectivamente con $p = 0.184$), en el mismo contexto la respuesta clínica total (mejoría de síntomas) fue mejor para los pacientes tratados con FLOX, así la respuesta de más de 50% representó un 77% en el grupo de FLOX y sólo una progresión (11.1%) y otro paciente no se reportó en el expediente, los pacientes con ECF presentaron como mejor respuesta, la enfermedad estable en el 25 %, 12.5% respuesta menor del 50% y 12.5% mayor de 50%, en cuanto al grupo de ELF, el 66% de los pacientes

progresaron y el 22% tuvieron respuesta menor del 50%. El estado funcional final se reportó con tendencia a ser mejor con FLOX, el ECOG de 1 fue de 88% para dicho grupo, para ECF de 75% y sólo 22% con ELF ($p = 0.016$).

Con respecto a la tolerancia al tratamiento (Tabla 3), la toxicidad grado 3 y 4 fue mucho menor con FLOX, frente a ECF y ELF (11 vs 37 vs 33% respectivamente), para el grupo de FLOX la toxicidad gastrointestinal fue mínima sólo un paciente (11.1%) presentó diarrea grado 3 y vómito grado 4, ningún paciente documentó toxicidad hematológica y dos pacientes presentaron toxicidad neurológica pero ninguna mayor de 1, que no ameritó ningún manejo. Para el grupo de ECF la principal toxicidad fue hematológica, dos pacientes (25%) neutropenia grado 3 y 4, seguida de la gastrointestinal un paciente (12.5%) con diarrea grado 4 que ameritó hospitalización. Para ELF dominó la toxicidad gastrointestinal dos pacientes (22.2%) diarrea grado 3, náusea grado 3 un paciente (11.1) y vómito grado 3 dos pacientes (22.2). Pero no se encontraron diferencias significativas entre los grupos cuando se analizaron todas toxicidades.

Como parte del análisis del estudio, se intentó establecer la supervivencia, pero por el seguimiento corto de los pacientes solamente se documentó un fallecimiento en el grupo de ECF, ningún dato ofrecido fue significativo y por lo mismo los resultados no son reportados, además de que dada la naturaleza del estudio, no es nuestro objetivo principal. De igual forma la sobrevida libre de progresión no pudo establecerse ya que utilizamos controles históricos para medición de tolerancia y no fue posible comparar dicho parámetro en un brazo experimental, el cual aún se encuentra en tratamiento, pero nos dimos a la tarea de hacer un ejercicio de estimación de

supervivencia libre de progresión por método de Kaplan-Meyer (Figura 1) con una media de supervivencia no estadísticamente significativa (tabla 4). Además se realizó la regresión logística binaria comparativa entre los diferentes grupos de tratamiento y se estratificó en diferentes grupos para establecer la significancia pronóstica para la edad, sexo, ECOG inicial, ECOG final, TAC inicial y entre los mismos grupos de tratamiento, intentando determinar la posibilidad de relación entre las variables y el ofrecer menor reducción del riesgo a un tratamiento determinado (Tabla 5). Sorpresivamente encontramos que los pacientes tratados con FLOX presentaron menor riesgo con respecto a la progresión que los pacientes con ECF, con un OR de 0.063 para FLOX y 0.162 para ECF, (respectivamente con $p = 0.030$ y 0.092). Ninguno del resto de variables presentó significancia como factor predictivo de progresión.

Posteriormente con el análisis de Kaplan-Meyer para identificar la posibilidad de progresión se encontró una marcada diferencia entre la posibilidad de recurrencia entre grupos (Fig. 1), siendo mayor para los pacientes en el grupo de ELF, el grupo de FLOX mostró durante nuestro seguimiento la misma tendencia de los pacientes en el grupo de ECF.

DISCUSIÓN

Nuestra investigación demuestra una tendencia a la mejoría en la sobrevida libre de progresión para los pacientes tratados con esquema de FLOX; también que el esquema es bien tolerado por los pacientes y ofrece

beneficio en respuesta clínica, incluso comparándolo frente al grupo de pacientes tratados con el esquema que históricamente se ha considerado como el que reporta mejores porcentajes de respuesta (ECF). De la misma forma, encontramos que fue superior con respecto a respuesta y tolerancia frente a los pacientes del grupo de ELF (tratamiento actual en muchos centros oncológicos de nuestro país).

Está bien establecido que las terapias citotóxicas de combinación están consideradas como los principales esquemas de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico metastásico o avanzado (22, 23), la revisión de Cochrane del 2005 demostró mejoría limitada pero significativa en sobrevida al compararlas con agente único, con HR 0.85, 95 % IC 0.76 a 0.96, en total una diferencia en sobrevida de 7.0 frente a 5.9 meses, además reportó mayor beneficio cuando se utilizaban tres fármacos que incluyeran 5 FU/Antraciclinas frente a 5 FU, con mejoría en la supervivencia global, pero no estadísticamente significativo ($p = 0.94$), se confirmó la eficacia de los regimenes con tres fármacos sobre todo con 5 FU/Antraciclinas y Cisplatino, por lo que se ha considerado el tratamiento de elección para los pacientes desde hace 20 años, con el inconveniente de una alta toxicidad a corto y largo plazo y sin estudios que hayan valorado la mejoría en la calidad de vida (22); similares resultados se mostraron en el meta-análisis de 2006, con respecto a la combinación de tres medicamentos (5 FU/Antraciclinas/CDDP), pero haciendo el análisis para establecer la mejor combinación reportaron que el beneficio del mencionado esquema también es mínimo y con pocos estudios con resultados concluyentes (23). Así ambos se establece que el esquema de ECF sólo es recomendado para pacientes jóvenes con estado funcional aceptable (22,23). El meta-análisis

reportó además los alentadores resultados de los esquemas combinados con Irinotecan y Docetaxel y además la superioridad en respuesta y seguridad de los esquemas con 5 FU en infusión continua. (22, 16). Ambos estudios, en sus conclusiones, establecen la necesidad de la investigación continua de nuevos esquemas de tratamiento para definir el verdadero beneficio de éstos y lograr un equilibrio entre toxicidad, calidad de vida y sobrevida. (22, 23)

Las alentadoras respuestas de la combinación del 5 FU/LV con el Oxaliplatino observadas en los estudios de de Gramont en el 2000, Giacchetti en 2000 y de Goldberg en 2004 que se realizaron en pacientes con tumores de colon y recto, en donde reportaron aumentos significativos en sobrevida global y supervivencia libre de progresión, además en los estudios iniciales de 2003 se demostró actividad in vitro del Oxaliplatino frente a células de cáncer gástrico, lo que dio pie a la investigación con la combinación. Uno de los primeros estudios en el 2002 con FOLFOX6 en 54 pacientes en Cáncer Gástrico Metastásico, mostró respuestas de hasta un 44.9%, tiempo a la progresión de 6.2 meses y SG de 8.6 meses, y rangos de toxicidad aceptables, por lo que lo propusieron como una opción de tratamiento (21), el estudio del 2003 por Kim D. y cols; también mostró actividad y buena tolerancia de la combinación de 5 FU/LV en bolo e infusión en 23 pacientes (25). El esquema de FOLFOX4 como primera línea, se reportó en un estudio fase II en el 2005 por DeVita y cols; con un total de 61 pacientes, con rangos de respuesta total el 38%, enfermedad estable en 36%, tiempo medio a la progresión de 7.1 y la sobrevida global de 11.2 meses. La toxicidad hematológica grado 3 y 4 fue de 10 y 5% respectivamente y la neurológica en 5%. (19). Posteriormente otro estudio con FUFOX (Lordick F. y cols) con Oxaliplatino a 50 mg/m² e infusión

de 5 FU encontró también respuestas hasta de 54% en 48 pacientes, con buena tolerancia y limitada toxicidad (20). La combinación con FLOX en pacientes pretratados, fue estudiada en el 2008, con la particularidad de que el Leucovorín se usó a dosis bajas (20mg/m²), el 5 FU 1000 mg/m² días 1 a 3 y el Oxaliplatino a 75 mg/m² cada 3 semanas en 56 pacientes, con rangos de respuesta de sólo el 4%, y de control de la enfermedad del 48%, la toxicidad grado 3 o 4 más común fue la neutropenia, consideraban que el esquema tenía un rango de respuesta moderado; sin embargo, el principal problema del estudio fue que no aplicaron el esquema descrito en el 2007, en el que se aplicó el 5 FU en bolo de 500 mg/m² y el Leucovorín a 500 mg/m² semanal por 6 semanas y la aplicación del Oxaliplatino a 85 mg/m² en las semanas 1, 3 y 5, el cual demostraba actividad en pacientes con cáncer de colon (8, 26).

Nuestro estudio por lo tanto fue basado en el esquema de FLOX utilizado en el cáncer de colon, pero con la variación del Leucovorín a 20 mg/m² (dadas las equivalencias con dosis altas, reportadas en múltiples estudios). Con resultados alentadores, encontramos porcentajes de respuesta clínica de 77% similares a los principales esquemas utilizados en nuestra institución y en muchos otros centros (ECF y ELF), adicionalmente un beneficio estadísticamente significativo con respecto al ECOG final y en la respuesta clínica. Además con diferencia estadísticamente significativa en la SLP, con una clara tendencia inicial a comportarse de manera similar al observado en el grupo de ECF pero mejor tolerancia. Una parte importante del estudio fue el tratar de establecer la respuesta en calidad de vida al disminuir el síntoma principal, que de hecho, prácticamente no se ha documentado en prácticamente ninguno de los ensayos relacionados al cáncer gástrico

avanzado. Así mismo, se realizó la regresión logística binaria para tratar de determinar factores pronósticos para los pacientes y solamente se encontró que los pacientes del grupo de FLOX eran los que presentaban diferencia significativa para la disminución del riesgo.

Aunque los pacientes del grupo de FLOX en nuestro estudio fueron más jóvenes que los otros grupos, la diferencia no fue estadísticamente significativa, además, los pacientes del grupo de FLOX presentaron EC IV en el 100% a diferencia de los otros esquemas, con un 25% para el ECF y 55% para ELF, y el mismo sentido el grupo con FLOX tenían los porcentajes más altos de enfermedad avanzada tanto en TAC como en endoscopia inicial (44 y 66% respectivamente). Las principales limitaciones de nuestro estudio, y que obligan a tomar con cautela estos prometedores resultados, son el tamaño de la muestra, con pocos pacientes incluidos, e incluso mucho menor que en los reportes de la literatura internacional; también debemos considerar el corto seguimiento, que obviamente evitó que se pudiera valorar la sobrevida global, al sólo presentarse un deceso en todos los grupos de tratamiento; otra situación a considerar del estudio, es la cantidad de ciclos recibidos entre los grupos, que aunque de forma inicial se consideraría mucho menor para los pacientes en el grupo de FLOX, se debe considerar que la duración de cada ciclo (8 semanas) acercaría el tiempo de tratamiento prácticamente hasta igualarlo con el resto de los pacientes.

Por otra parte, hay en realidad muy pocos estudios relacionados con el costo-beneficio de la quimioterapia en el cáncer gástrico avanzado, en la búsqueda realizada en MEDLINE y Pubmed, sólo se pudo identificar un estudio realizado en China (24), el cual mostró de forma general que los esquemas con

5 FU como base, se consideran de primera elección, y algunos agentes nuevos como Taxanos se pudieran tomar como buena opción, desafortunadamente la evidencia de los estudios analizados es pobre ya que está basado sólo en estudios regionales y de poco valor externo. Aún así podemos considerar al esquema como altamente aplicable en nuestro hospital, ya que comparado con el esquema estándar de ECF, se disminuyen los días-hospitalización, la necesidad de colocación de catéter puerto y de demostrarse posteriormente, la necesidad de apoyo por toxicidades.

Tal y como se recomienda internacionalmente, continuaremos con el estudio en la fase posterior, aumentaremos el tamaño de la muestra y el seguimiento de los mismos para poder establecer la sobrevida. Con el tiempo y de confirmarse nuestros resultados, consideraremos el inicio de un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado frente a ECF y confirmar nuestros resultados.

Concluimos que el esquema de FLOX de primera línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado y/o metastásico, tiene buen perfil de seguridad y tolerancia con porcentajes de respuesta clínica del 77%, la principal toxicidad fue gastrointestinal, pero altamente manejable. De corroborarse y continuar dichas tendencias estadísticas podría considerarse como una opción viable a utilizarse.

Concluimos que el esquema de FLOX de primera línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado y/o metastásico, tiene buen perfil de seguridad y tolerancia con porcentajes de respuesta clínica del 77%, la principal toxicidad fue gastrointestinal, pero altamente manejable. De corroborarse y continuar dichas tendencias estadísticas podría considerarse como una opción viable a utilizarse.

Tabla 1. Características basales de los 26 pacientes de estudio.

VARIABLE	FLOX n = 9	ECF N = 8	ELF n = 9	P
Edad (x±DE) años	49.2±9.9	51.8±8.4	57.4±12.8	0.73
Sexo h/m	4/5	4/4	4/5	1.0
ECOG n (%)				
1	5 (55.6)	6 (75)	6 (66.7)	
2	3 (38.1)	2 (25)	3 (33.3)	
3	1 (11.1)	-	-	0.409
Histología n (%)				
Adenocarcinoma	8 (88.4)	8 (100)	9 (100)	
Otros	1 (11.1)	-	-	0.23
Estadio Clínico n (%)				
III B	-	6 (75)	4 (44.7)	
IV	9 (100)	2 (25)	5 (55.6)	0.57
Actividad tumoral inicial n (%)				
Locorregional	-	1 (12.5)	1 (11.1)	
Loco + ganglios	2 (22.2)	5 (62.5)	3 (33.3)	
Metastásica	4 (44.4)	2 (25)	4 (44.4)	0.504
Ciclos recibidos de QT n (%)				
1	2 (22.2)	-	4 (44.4)	
2	6 (66.7)	2 (25)	-	
3	-	1 (12.5)	4 (44.4)	
4	-	1 (12.5)	-	
5	-	3 (37.5)	-	0.308
Borrmann inicial: n (%)				
3	-	3 (37.5)	1 (11.1)	
4	1 (11.1)	2 (25)	2 (22.2)	
5	6 (66.7)	2 (25)	3 (33.3)	0.361

Tabla 2. Porcentajes de respuesta clínica de acuerdo a síntoma principal y mejoría del síntoma principal.

SÍNTOMA	GRUPO DE TRATAMIENTO			TOTAL	Valor de p
	FLOX (n=9)	ECF (n=8)	ELF (n=9)		
Pérdida de peso: n (%)					
Sí	4 (44.4)	5 (62.5)	5 (55.6)	14	0.680
No	4 (44.4)	3 (37.5)	4 (44.4)	(53.8) 11 (42.3)	
Intolerancia a la vía oral: n (%)					
Sí	3 (33)	4 (50)	4 (44.4)	11	0.686
No	5 (55.6)	4 (50)	5 (55.6)	(42.3) 14 (53.8)	
Dolor: n (%)					
Presente	4 (44.4)	4 (50)	8 (88.4)	16	0.391
Ausente	4 (44.4)	4 (50)	1 (11.2)	(61.5) 9 (34.6)	
Mejoría del Síntoma Principal: n (%)					
Si	5 (55.6)	4 (50)	3 (33.3)	12	0.184
No	-	1 (12.5)	3 (33.3)	(46.2)	
No documentado	4 (44.4)	3 (37.5)	3 (33.3)	4 (15.4) 10 (38.5)	
Respuesta clínica total: n (%)					
No Reportada	1 (11.1)	-	1 (11.1)	2 (7.7)	0.164
Menos de 50%	-	1 (12.5)	2 (22.2)	3 (11.5)	
Más de 50%	7 (77.8)	1 (12.5)	-	8 (30.8)	
Enfermedad estable	-	2 (25)	-	2 (7.7)	
Progresión	1 (11.1)	4 (50)	6 (66.7)	11 (42.3)	
ECOG final: n (%)					
0	-	-	1 (11.1)	1 (3.8)	0.016
1	8 (88.9)	6 (75)	2 (22.2)	16	
2	1 (11.1)	-	-	(61.5)	
3	-	2 (25)	6 (66.7)	1 (3.8) 8 (30.8)	

Fig. 1. Porcentajes de respuesta por grupos de tratamiento, grupo 1: FLOX, grupos 2: ECF, grupo 3: ELF, 4: Total.

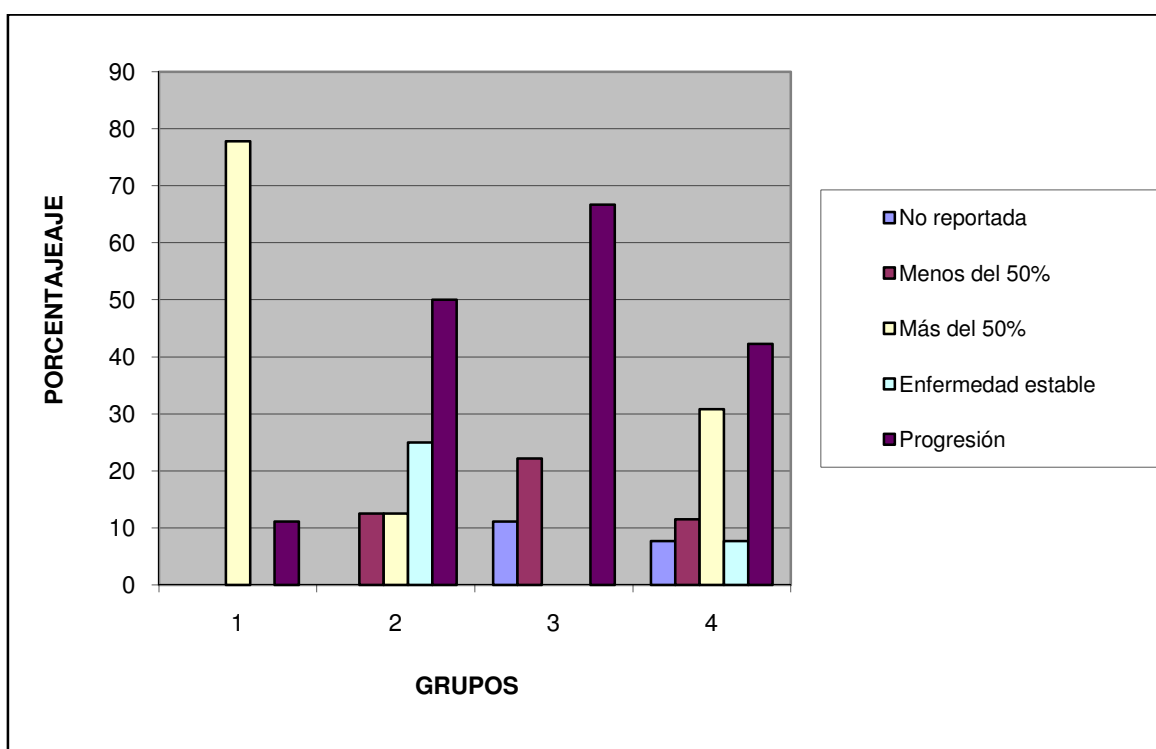


Tabla 3. Principales toxicidades en base a guías NCI.

TOXICIDAD (NCI)	GRUPO DE TRATAMIENTO			Valor de p
	FLOX (n=9)	ECF (n=8)	ELF (n=9)	
Grado 3 ó 4: n (%)				
Sí	1 (11.1)	3 (37.5)	3 (33.3)	
No	8 (88.4)	5 (62.5)	6 (66.7)	0.297
Neutropenia: n (%)				
0	9 (100)	6 (75)	9 (100)	
3	-	1 (12.5)	-	
4	-	1 (12.5)	-	1.0
Anemia: n (%)				
0	9 (100)	7 (87.5)	8 (88.9)	
2	-	1 (12.5)	-	
3	-	-	1 (11.1)	0.308
Diarrea: n (%)				
0	7 (77.8)	4 (50)	6 (66.7)	
1	-	2 (25)	1 (11.1)	
2	1 (11.1)	1 (12.5)	-	
3	1 (11.1)	-	2 (22.2)	
4	-	1 (12.5)	-	0.704
Náusea: n (%)				
0	5 (55.6)	3 (37.5)	3 (33.3)	
1	2 (22.7)	4 (50)	4 (44.4)	
2	1 (11.1)	1 (12.5)	1 (11.1)	
3	1 (11.1)	-	1 (11.1)	0.610
Vómito: n (%)				
0	6 (66.7)	6 (75)	6 (66.7)	
1	2 (22.2)	2 (25)	1 (11.1)	
3	-	-	2 (22.2)	
4	1 (11.1)	-	-	0.831
Neurotoxicidad: n (%)				
0	8 (88.9)	8 (100)	9 (100)	
1	1 (11.1)	-	-	0.229
Síndrome Mano-pie: n (%)				
0	8 (88.9)	8 (100)	9 (100)	
1	1(11.1)	-	-	0.229

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión.

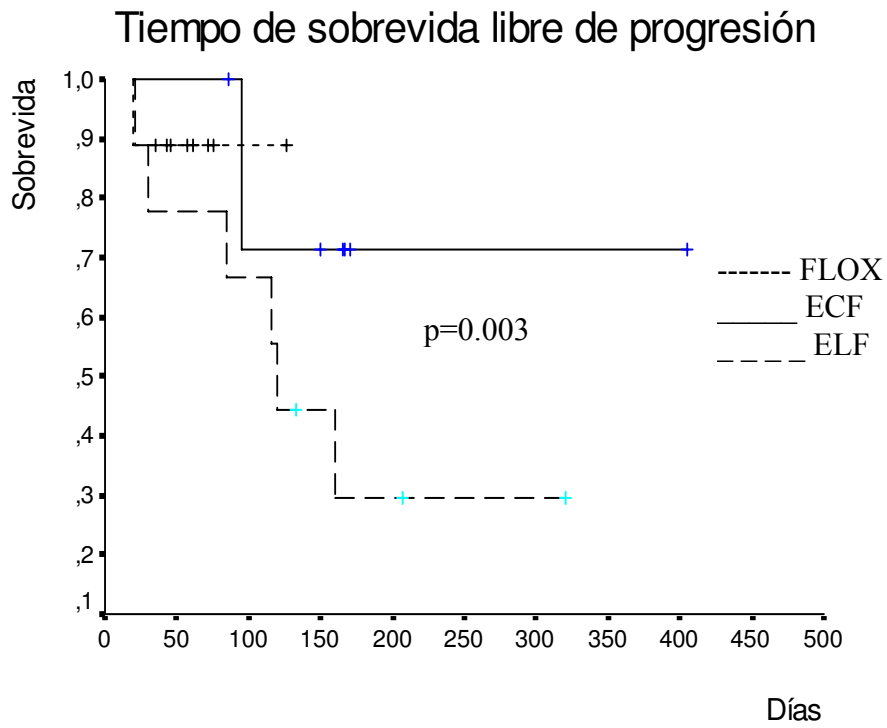
GRUPO	Número de eventos	Periodo libre de progresión (días)		p
		Media	IC 95%	
FLOX (n =9)	1	114	92 – 136	
ECF (n = 8)	2	316	213 – 420	
ELF (n = 9)	6	160	84 – 236	0.288

Tabla 5. Regresión logística binaria en base a recurrencia.

VARIABLE	OR	IC 95%	P	ES
GRUPO				
FLOX	0.063	0.005 – 0.76	0.030	1.27
ECF	0.162	0.020 – 1.30	0.092	1.08

OR: Reducción de Riesgo.
IC: Intervalo de Confianza.
P: Significancia Estadística.
ES: Desviación Estandar.

Fig. 2. Curvas de Kaplan-Meyer para sobrevida libre de progresión



ANEXOS.

Clasificación endoscópica de las lesiones gástricas. De Vita, 7ª Ed.

CLASIFICACIÓN DE BORRMAN	
TIPO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor polipoide o fungado
II	Lesiones ulceradas rodeadas de bordes elevados
III	Lesiones ulceradas infiltrando la pared gástrica
IV	Tumores difusos infiltrantes
V	Inclasificables.

Clasificación TNM por AJCC. Guías NCCN 2008.

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	No se documentó tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade lámina propia o submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia o subserosa
T2a	Tumor invade muscularis propia
T2b	Tumor invade subserosa
T3	Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invasión a estructuras adyacentes.
T4	Tumor invade estructuras adyacentes.*

* Las estructuras adyacentes incluyen: bazo, colon transverso, hígado, diafragma, páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado y retroperitoneo.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	Ganglios no documentados
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis en 1 a 6 ganglios regionales
N2	Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales
N3	Metástasis en más de 15 ganglios regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
MX	No se documentaron metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

GRADO HISTOLÓGICO (G)	
GX	No se estableció el grado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

ETAPAS CLÍNICAS			
ETAPA	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1	0	0
IB	1	1	0
	2a/b	0	0
II	1	2	0
	2 a/b	1	0
	3	0	0
IIIA	2 a/b	2	0
	3	1	0
	4	0	0
IIIB	3	2	0
IV	4	1-3	0
	1-3	3	0
	Cualq T	Cualq N	1

Guías NCI para toxicidad por quimioterapia, NCI 2007.

TOXICIDAD	GRADOS				
	1	2	3	4	5
Hemoglobina	< 10.0 g/dL	< 10.0- 8 g/dL	< 8.0- 6.5 g/dL	< 6.5 g/dL	Muerte
Linfopenia	< 800/mm ³	< 800-500/mm ³	< 500 – 200/ mm ³	< 200/mm ³	Muerte
Neutrófilos/ Granulocitos	< 1500/mm ³	< 1500 – 1000/mm ³	< 1000 – 500/ mm ³	< 500/mm ³	Muerte
Plaquetas	< 75000/ mm ³	< 75000 – 50000/mm ³	< 50000 – 25000/mm ³	< 25000/ mm ³	Muerte
Diarrea	Más de 4 en 24 hr.	4 – 6 en 24 hr.	Mayor o igual a 7 en 24 hr	Consecuencias que pongan en riesgo la vida	Muerte
Mucositis Clínica	Eritema	Úlceras en parche o pseudomembranas	Úlceras confluentes, fácil hemorragia	Necrosis de tejidos, importante hemorragia. Complicaciones	Muerte
Náusea	Pérdida de apetito	Disminución de VO sin pérdida de peso, deshidratación.	Sin tolerancia a la VO, necesidad de líquidos IV.	Complicaciones que pongan en riesgo la vida.	Muerte
Vómito	1 en 24 hr.	2-5 en 24 hr.	> 6 en 24 hr, necesidad de líquidos IV	Complicaciones que pongan en riesgo la vida.	Muerte
Neuropatía	Asintomática, debilidad.	Debilidad que interviene con la función	Debilidad que interviene con función, apoyo para deambular	Sin capacidad para realizar su vida diaria.	Muerte
Síndrome Mano-Pie	Hiperpigmentación	Hiperpigmentación, Úlceras que no interfieren con actividades	Hiperpigmentación úlceras que interfieren con actividades	Complicaciones que pongan en riesgo la vida	Muerte

Escala de clasificación de ECOG. <http://ecog.dfci.harvard.edu/>

ECOG	DESCRIPCION
0	Totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. Sólo permanece en cama durante horas de sueño nocturno.
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, síntomas que obligan a permanecer en cama varias horas al día, pero no superan más del 50% del día, satisface la mayoría de sus necesidades solo.
3	Permanece en cama más del 50% del día por los síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades diarias, incluso para moverse y alimentarse.
5	Está moribundo o morirá en horas.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.M.N. S XXI

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA
APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA**

Lugar y Fecha _____

Nombre: _____ Afiliación _____

Edad _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado _____

De _____ años de edad, en calidad de _____

Por medio de la presente manifiesto se me explicó a mi entera satisfacción el (los) procedimiento (s), al (los) que me han de someter; por lo tanto autorizo a los médicos del servicio de: ONCOLOGÍA MÉDICA y a sus asistentes a realizar la aplicación de:

Así mismo he tenido la oportunidad de formular las preguntas referentes a los diagnósticos, el pronóstico, las alternativas de tratamiento, beneficios y sus posibles complicaciones entre los que se encuentran:

Caida de cabello, pigmentación de uñas y piel; náuseas, vómito y diarrea; disminución de los glóbulos blancos (defensas) y de las plaquetas de la sangre, con riesgo de infección y sangrado, anemia y en ocasiones reacciones alérgicas; úlceras en la boca; dolor en el sitio de aplicación del medicamento y riesgo de ulceración en el mismo; alteraciones de la sensibilidad de brazos y piernas como adormecimiento y calambres; cansancio, debilidad y en ocasiones dolores de cabeza; alteraciones menos frecuentes en otros órganos. Otras complicaciones pueden ser:

Así como para atender las contingencias y urgencias, bajo los principios éticos y científicos de la práctica médica, atendiendo el principio de la libertad prescriptiva, con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM - 168 - SSA1 - 1998 del expediente clínico.

Debe existir el compromiso por parte de la pareja de utilizar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante todo el tiempo que dure el tratamiento.

Nombre y Firma del paciente _____ Nombre y Firma del Médico Tratante _____

Nombre y Firma del Familiar Responsable _____ Nombre y Firma del Testigo. _____

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CRONOGRAMA

01 de diciembre de 2007 31 de julio de 2008	01 de agosto al 01 de septiembre de 2008	02 de septiembre al 30 de octubre de 2008
<p>Reclutamiento de pacientes</p> <p>Realización de protocolo de tesis.</p> <p>Presentar protocolo de tesis a Jefatura del servicio de Oncología Médica.</p> <p>Entregar protocolo a comité de ética del hospital para valoración.</p> <p>Revisión de protocolo de tesis y ajuste de variables por asesor clínico y metodológico</p> <p>Posterior a la aceptación del protocolo iniciar trámite en Universidad.</p>	<p>Análisis de resultados y procesamiento de datos.</p> <p>Revisión de datos por asesor metodológico y asesor clínico.</p> <p>Revisión y corrección de borrador de tesis.</p> <p>Obtener anuencia de asesor clínico y metodológico para impresión.</p> <p>Continuar con trámite en Universidad.</p> <p>Impresión de tesis</p> <p>Presentación de tesis final al asesor clínico y metodológico.</p> <p>Programar fecha de examen de tesis.</p>	<p>Programar fecha de examen de tesis.</p> <p>Presentación final a Jefatura de servicio.</p> <p>Presentación de examen de tesis.</p> <p>Continuar con trámite ante Universidad</p>

BIBLIOGRAFÍA

1. De Vita, et al, Principles and practice of Oncology, Editorial Lippincott, Williams & Wilkins, 2005, 7a Edición.
2. Abeloff, Clinical Oncology, Editorial Churchill Livingstone, 2004, 3rd Edicion.
3. NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology, VI 2008.
4. Cunningham, et al, Gastric Cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 19 (Supp), 2008, ii23-24.
5. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas, México, 2003, versión en CD.
6. Alberts, et al, Gastric cancer: epidemiology, pathology and treatment, *Annals of Oncology*, 14 (Supp. 2) 2003, ii 31-36.
7. Stolte M, et al, Helicobacter pylori and Gastric Cancer, *The Oncologist*, 1998, 3, 124-128.
8. Jeong J, et al, Phase II study of combination chemotherapy of 5-fluorouracil, low-dose leucovorin, and oxaliplatin (FLOX regimen) in pretreated advenaced gastric cancer, *Annals of Oncology*, 19, 2008, 1135-1140.
9. Ajani J A, et al; Preoperative and posoperative combination chemotherapy for potentially resectable gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85; 1839-1844.
10. Hartgrink H H, et al, Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results ot the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol* 2004; 79: 1522-1530.

11. McCulloch P, et al, Extended versus limited lymph nodes dissection technique for adenocarcinoma of the stomach. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4).
12. MacDonald J S, et al, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*, 2001; 345: 725-730.
13. MacDonald J S, et al, Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastrointestinal junction: Update of the results of Intergroup Study INT-0116 (SWOG 9008). 2004, *Gastrointestinal Cancers Symposium*: abstract 6.
14. Cunningham D, et al, Perioperative Chemotherapy versus Surgery alone for Resectable Gastroesophageal Cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355, (1): 11-20.
15. Cullinan S A, et al, A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: Fluorouracil versus fluorouracil and doxorubicin versus fluorouracil, doxorubicin and mitomycin. *JAMA*, 1985; 253: 2061-2067. (Abstract).
16. Van Cutsem E, et al, Phase III study of Docetaxel and Cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol*. 2006;24 (31): 4997-4997.
17. Cunningham D, et al, Randomized multicenter phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with

- advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial. ASCO Meeting Abstracts 2006; 24(18_suppl). (Abstract).
18. Ajani J, Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer*. 2006; 107(2): 221-231.
 19. De Vita F, et al, Phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-fluorouracil and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 92: 1644-1649.
 20. Lordick F, et al, Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX regimen) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 93: 190-194.
 21. Louvert C, et al, Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4543-4548.
 22. Wagner A D, et al, Chemotherapy for advanced gastric cancer (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 2.
 23. Wagner A D, et al, Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Based on Aggregate Data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-2909.
 24. Chen X Z, et al, Cost-effectiveness analysis of chemotherapy for advanced gastric cancer in China, *World J Gastroenterol* 2008, May 7; 14 (17): 2715-2722.
 25. Kim D Y, et al, Phase II study of oxaliplatin, 5 fluorouracil and leucovorin in previously platinum-treated patients with advanced gastric cancer. *Annals of Oncology* 14, 2003, 383-387.

Kuebler J P, et al, Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon

ANEXOS.

Clasificación endoscópica de las lesiones gástricas. De Vita, 7ª Ed.

CLASIFICACIÓN DE BORRMAN	
TIPO	DESCRIPCIÓN
I	Tumor polipóide o fungado
II	Lesiones ulceradas rodeadas de bordes elevados
III	Lesiones ulceradas infiltrando la pared gástrica
IV	Tumores difusos infiltrantes
V	Inclasificables.

Clasificación TNM por AJCC. Guías NCCN 2008.

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	No se documentó tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor invade lámina propia o submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia o subserosa
T2a	Tumor invade muscularis propia
T2b	Tumor invade subserosa
T3	Tumor penetra la serosa (peritoneo visceral) sin invasión a estructuras adyacentes.
T4	Tumor invade estructuras adyacentes.*

* Las estructuras adyacentes incluyen: bazo, colon transverso, hígado, diafragma; páncreas, pared abdominal, glándula suprarrenal, riñón, intestino delgado retroperitoneo.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	Ganglios no documentados
N0	Sin metástasis a ganglios regionales
N1	Metástasis en 1 a 6 ganglios regionales
N2	Metástasis en 7 a 15 ganglios regionales
N3	Metástasis en más de 15 ganglios regionales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
MX	No se documentaron metástasis a distancia
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

GRADO HISTOLÓGICO (G)	
GX	No se estableció el grado
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado

ETAPAS CLÍNICAS			
ETAPA	T	N	M
0	Tis	0	0
IA	1	0	0
IB	1	1	0
	2a/b	0	0
II	1	2	0
	2 a/b	1	0
	3	0	0
IIIA	2 a/b	2	0
	3	1	0
	4	0	0
IIIB	3	2	0
IV	4	1-3	0
	1-3	3	0
	Cualq T	Cualq N	1

TOXICIDAD	GRADOS				
	1	2	3	4	5
Hemoglobina	< 10.0 g/dL	< 10.0-8 g/dL	< 8.0-6.5 g/dL	< 6.5 g/dL	Muerte
Linfopenia	< 800/mm ³	< 800-500/mm ³	< 500 - 200/mm ³	< 200/mm ³	Muerte
Neutrófilos/ Granulocitos	< 1500/mm ³	< 1500 - 1000/mm ³	< 1000 - 500/mm ³	< 500/mm ³	Muerte
Plaquetas	< 75000/mm ³	< 75000 - 50000/mm ³	< 50000 - 25000/mm ³	< 25000/mm ³	Muerte
Diarrea	Más de 4 en 24 hr.	4 - 6 en 24 hr.	Mayor o igual a 7 en 24 hr	Consecuencias que pongan en riesgo la vida	Muerte
Mucositis Cílica	Ertema	Úlceras en parche o pseudomembranas	Úlceras confluentes, fácil hemorragia	Necrosis de tejidos, importante hemorragia. Complicaciones	Muerte
Náuseas	Pérdida de apetito	Disminución de VO sin pérdida de peso, deshidratación	Sin tolerancia a la VO, necesidad de líquidos IV.	Complicaciones que pongan en riesgo la vida	Muerte
Vómito	1 en 24 hr.	2-5 en 24 hr.	> 6 en 24 hr., necesidad de líquidos IV	Complicaciones que pongan en riesgo la vida.	Muerte
Neuropatía	Asintomática, debilidad.	Debilidad que interviene con la función	Debilidad que interviene con función, apoyo para deambular	Sin capacidad para realizar su vida diaria.	Muerte
Síndrome Mano-Pie	Hiperpigmentación	Hiperpigmentación, Úlceras que no interfieren con actividades	Hiperpigmentación úlceras que interfieren con actividades	Complicaciones que pongan en riesgo la vida	Muerte

Escala de clasificación de ECOG. <http://ecog.dfci.harvard.edu/>

ECOG	DESCRIPCION
0	Totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y trabajos ligeros. Sólo permanece en cama durante horas de sueño nocturno.
2	No es capaz de desempeñar ningún trabajo, síntomas que obligan a permanecer en cama varias horas al día, pero no superan más del 50% del día, satisface la mayoría de sus necesidades solo.
3	Permanece en cama más del 50% del día por los síntomas, necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria.
4	Permanece en cama el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades diarias, incluso para moverse y alimentarse.
5	Está moribundo o morirá en horas.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD
UNAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA C.A.M. S. 308**

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA
APLICACIÓN DE QUIMIOTERAPIA**

Lugar y Fecha _____

Nombre: _____ Afiliación _____

Edad _____

Nombre del representante legal, familiar o allegado _____

De _____ años de edad, en calidad de _____

Por medio de la presente manifiesto y me explico a mi entera satisfacción al (los) procediente(s), al (los) que me han de operar; por lo tanto autorizo a los médicos del servicio de ONCOLOGÍA MÉDICA, y a sus asistentes a realizar la aplicación de:

A mí mismo he tenido la oportunidad de formular las preguntas referentes a los diagnósticos, el pronóstico, las alternativas de tratamiento, beneficios y sus posibles complicaciones entre las que se encuentran:

Caida de cabello, pigmentación de uñas y piel; náuseas, vómito y diarrea; disminución de los glóbulos blancos (defensas) y de los glóbulos de la sangre, con riesgo de infección y sangrado, anemia y en ocasiones reacciones alérgicas; dolor en la boca; dolor en el sitio de aplicación del medicamento y riesgo de absorción en el mismo; alteraciones de la sensibilidad de brazos y piernas como adormecimiento y calambres; cansancio, debilidad y en ocasiones dolores de cabeza; alteraciones mentales; Síncomas en otros órganos. Otras complicaciones pueden ser:

A mí como para atender las contingencias y urgencias, bajo los principios éticos y científicos de la práctica médica, atendiendo el principio de la libertad prescriptiva, con fundamento en la Norma Oficial Mexicana NOM - 148 - SSA1 - 1998 del expediente citado.

Debe existir el compromiso por parte de la pareja de utilizar métodos anticonceptivos para evitar el embarazo durante todo el tiempo que dura el tratamiento.

Nombre y Firma del paciente _____

Nombre y Firma del Médico Tratante _____

Nombre y Firma del Familiar Responsable _____

Nombre y Firma del Testigo _____

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CRONOGRAMA

01 de diciembre de 2007 31 de julio de 2008	01 de agosto al 01 de septiembre de 2008	02 de septiembre al 30 de octubre de 2008
<p>Reclutamiento de pacientes</p> <p>Realización de protocolo de tesis.</p> <p>Presentar protocolo de tesis a Jefatura del servicio de Oncología Médica.</p> <p>Entregar protocolo a comité de ética del hospital para valoración.</p> <p>Revisión de protocolo de tesis y ajuste de variables por asesor clínico y metodológico</p> <p>Posterior a la aceptación del protocolo iniciar trámite en Universidad.</p>	<p>Análisis de resultados y procesamiento de datos.</p> <p>Revisión de datos por asesor metodológico y asesor clínico.</p> <p>Revisión y corrección de borrador de tesis.</p> <p>Obtener anuencia de asesor clínico y metodológico para impresión.</p> <p>Continuar con trámite en Universidad.</p> <p>Impresión de tesis</p> <p>Presentación de tesis final al asesor clínico y metodológico.</p> <p>Programar fecha de examen de tesis.</p>	<p>Programar fecha de examen de tesis.</p> <p>Presentación final a Jefatura de servicio.</p> <p>Presentación de examen de tesis.</p> <p>Continuar con trámite ante Universidad</p>