



TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ONCOLOGIA MÉDICA

“COMPARACION DE EFICACIA ENTRE ESQUEMA BASADO EN
ANTRACICLINA (PAF) Y OTRO SIN ESTA (PF), EN PACIENTES CON CANCER
GASTRICO LOCALMENTE AVANZADO Y METASTASICO, EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO”

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA

Dr. Jesús Miguel Lázaro León
Jefe del Servicio
Oncología Médica HGM

Dra . Georgina Garnica Jaliffe
Oncología médica

Gerardo López Cisneros
Residente de 3° año de Oncología Medica

MEXICO, DF A 31 DE JULIO DE 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ANTECEDENTES

Los registros a nivel mundial mas recientes datan del año 2008. En ese año la población mundial ascendía a 6,773, 281,000. En ese año se registro una incidencia total de cáncer de 12, 662,600 casos con una mortalidad asociada a cáncer de 7, 564,800 casos. Con lo anterior el porcentaje de incidencia mundial de cáncer equivale a 5.3%. La tasa de mortalidad corresponde a 1.1% de la población mundial.

Cerca de un millón de nuevos casos de cáncer gástrico ocurrieron en 2008, (988,602 casos, 7.8% del total), ubicándolo como la 4ª causa más frecuente de cáncer a nivel mundial, solo por debajo del cáncer de pulmón, mama y colorrecto; Es el 5º lugar en mujeres y en hombres es el 4º. Con una incidencia de 988,602 casos y una mortalidad de 737,419 casos, correspondiente a 14% y 10.3%, respectivamente. Con predominio en hombres, la incidencia por sexos corresponde a 640, 031 casos (19.7%) y 348,571 casos (9.1%), para hombres y mujeres, respectivamente. Con una mortalidad de 463,930 casos (14.2%) y 273,489 casos (6.9%), para hombres y mujeres, respectivamente.

Mas del 70% (713,000 casos) ocurre en países sub-desarrollados (467,000 en hombres y 246,000 en mujeres). La mitad del total se observan en el este de Asia, principalmente en China. La incidencia estandarizada por edad es del doble para hombres en comparación con las mujeres. La incidencia varia de 3.9 (norte de África) hasta 42.4 (este de Asia), esto en hombres; y de 2.2 al sur de África hasta 18.3 en el este de Asia (para mujeres). La mayor tasa de mortalidad se encuentra en este de Asia (28.1) en hombres y 13.0 en mujeres. La tasa más baja de mortalidad especifica es en Norteamérica (2.8 y 1.5, hombres y mujeres, respectivamente). Altas tasas de mortalidad se presentan para ambos sexos tanto para Europa central y del este como para América central y Sudamérica. (1)

En estados unidos, por medio del Instituto Nacional del Cáncer, se realizan anualmente estimaciones de incidencia y mortalidad del cáncer en general así como específico, para 2013 se estiman 1, 660,290 nuevos casos de cáncer en general con una mortalidad estimada de 580,350 casos. El cáncer gástrico se encuentra entre los 4 canceres que en la ultima década ha presentado mayor decremento en mortalidad anual (3.1%) solo por debajo de la leucemia mieloide crónica. El cáncer gástrico no se encuentra dentro de las primeras 10 causas de incidencia ni de mortalidad, ni en hombres ni en mujeres. Su incidencia es de 21,600 casos (hombres 61% y mujeres 39%) de los cuales 10,990 morirán por este cáncer, (hombres 61% y mujeres 39%); se encuentra como la 4ª causa de incidencia de cáncer de tubo digestivo, solo por debajo de colorrecto, páncreas e hígado y vías biliares. (2)

En México no existe una estadística, sin embargo por datos internacionales, se sabe que el cáncer gástrico tiene una incidencia de 9.4 (x 100,000 hab.) en hombres y 6.7 (x 100,000 hab.) en mujeres. Con una mortalidad de 6.7 y 5.8 (x 100,000 hab.) en hombres y mujeres, respectivamente. (1)

Por estadísticas de estados unidos se sabe que la incidencia y mortalidad del cáncer gástrico ha disminuido gradualmente desde 1930, en que era la 1ª causa de incidencia de cáncer específico, hasta 2008 que se ubica en 7ª causa de incidencia; pasando de una tasa de 45 por cada 100,000 habitantes a 7 por cada 100,000 habitantes (en hombres); en mujeres paso de la 2ª causa de incidencia en 1930 (35 por 100,000 habitantes) a ser la 7ª causa (4 por 100,000 habitantes) (2)

Aproximadamente 95% del cáncer gástrico es adenocarcinoma, las otras estirpes histológicas que conforman en 5% restante lo constituyen carcinoma de células escamosas, adenoacantoma, tumores carcinoides, carcinomas de células pequeñas, carcinoma mucinoso, adenocarcinoma hepatoide, carcinoma

oncocítico, linfopitelioma, carcinoma sarcomatoide, de células gigantes osteoclastico y leiomiomas, también el estomago es el sitio mas frecuente de linfomas del tracto GI. (3). Desde 1980 ha existido un incremento en la incidencia de adenocarcinoma gástrico proximal así como de la unión gastroesofágica (UGE) (4).

Dentro de los factores de riesgo existen los adquiridos y los genéticos, de los primeros destacan los nutrimentales: infección por *H. pylori* y alta ingesta de sal, que se asocia a gastritis atrófica crónica y alta ingesta de nitratos, que se asocia a metaplasia intestinal. En algunos países subdesarrollados aun se preservan o preparan alimentos curtidos o ahumados, lo que también se ha asociado como factor de riesgo. Por ultimo el tabaquismo también presenta riesgo de desarrollo de este cáncer (RR 1.6) el cual aumenta cuando se asocia a consumo etílico (RR8.5%) (5). Como se comento con anterioridad el adenocarcinoma de UGE y estomago proximal ha presentado aumento en incidencia y esto en parte es debido a los hábitos adquiridos recientemente, la obesidad, secundaria a la ingesta de una dieta hipercalórica e hiperglicémica así como el reflujo gastroesofágico (también asociado a obesidad) se han vinculado con aumento en esta incidencia, con un RR de 7.7 para UGE y de 2.0 para estomago proximal (6).

Dentro de los factores genéticos destaca el tipo sanguíneo A (+), anemia perniciosa, mutación de CDH1 (cáncer gástrico hereditario difuso) y síndrome de Li Fraumeni.

Existe una clasificación anatomopatologica (Lauren) que clasifica el cáncer gástrico en 2 principales, el difuso y el tipo intestinal. El tipo difuso se ha asociado a mutaciones de CDH1 y el tipo intestinal se ha asociado a reflujo biliar. El tipo intestinal ha disminuido un 44% su incidencia y el tipo difuso ha aumentado un 62%. Por regiones anatómicas el tipo difuso en cardias ha aumentado 377%, así

como el intestinal ha aumentado en cuerpo y antro asociado a infección por *H. pylori* Cag A (+). También existe una clasificación endoscopia de las lesiones gástricas (Borman), sin embargo el manejo clínico de los pacientes con cáncer gástrico no toma en cuenta estas diferencias.

El cáncer gástrico se puede diseminar por extensión local a estructuras adyacentes y también puede desarrollar metástasis linfática, peritoneal y a distancia. Del 60 al 90% de este cáncer se encuentra al momento del diagnóstico penetrando la serosa o invadiendo estructuras adyacentes y al menos 50% con invasión a ganglios linfáticos (7) el cáncer gástrico puede recurrir en múltiples sitios, loco regional o sistémicamente y sus patrones de falla son variables. Recurrencia loco regional se presenta en 54%, a distancia en un 51%, peritoneal en un 29%. Al momento de presentación 35% ya presentan metástasis a distancia, con involucro hepático 4 a 14%. (8, 9)

La sintomatología es vaga e inespecífica (déficit de peso, anorexia, fatiga, disconfort epigástrico o dolor, distensión postprandial, indigestión, náusea y vómito); y gran parte de los pacientes son diagnosticados en etapas avanzadas. Ascitis, ictericia y masa palpable indican enfermedad incurable. El déficit ponderal tiene sobrevida significativamente más corta que aquellos sin déficit. (10)

En países como Japón dada la alta incidencia de cáncer gástrico y considerarse problema de salud, se han realizado pruebas de escrutinio las cuales tienen sensibilidad y especificidad aproximada del 90%, las cuales constan de serología para *H. pylori*, radiografías con doble contraste de bario y endoscopia con toma de biopsia de lesiones sospechosas. (11)

La piedra angular del tratamiento en el cáncer gástrico sigue siendo la cirugía, si este se encuentra en estadio temprano, tiene un alta tasa de curación, sin



embargo se ha visto que en etapas poco mas avanzadas II y III, la cirugía por si sola no basta. Se requiere de resección completa microscópicamente corroborada y aun así la alta tasa de recurrencia obliga al uso de adyuvancia. (8, 9)

Tratamiento estándar por estadios.

El cáncer gástrico temprano (EC I y II) tienen buena oportunidad de ser curados con cirugía sola. A partir de la EC II el riesgo de recurrencia y de no lograr resección completa aumenta, por lo que a partir de esta etapa está indicada la adyuvancia sistémica. También existen modalidades como quimioterapia neoadyuvante o peri operatoria (12) cuyos esquemas son los mismos que para enfermedad metastasica y de lo cuales se hablara más adelante. El uso de terapia sistémica aunado a la resección quirúrgica con intención curativa es considerado el estándar de tratamiento para pacientes con enfermedad localmente avanzada. Sigue siendo motivo de estudio la adyuvancia con radiación aunado a terapia sistémica.

La quimioterapia intraperitoneal adyuvante es otra opción dada la alta tasa de recurrencia peritoneal tras resección curativa. La media de supervivencia con recurrencia peritoneal es de 3 a 6 meses. Se han intentado diferentes modalidades como la quimioterapia peritoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) por sus siglas en ingles, la quimioterapia intraoperatoria normotérmica (NIIC), la quimioterapia intraperitoneal posoperatoria temprana (EPIC) y la quimioterapia intraperitoneal posoperatoria tardía (DPIC). Las drogas que se han usado en esta modalidad han sido fluoropirimidinas, cisplatino y mitomicina.

La mejor estrategia en la actualidad, quimioterapia sistémica con posterior resección con intención curativa o iniciar con la cirugía y posterior adyuvancia con quimioterapia sistémica con o sin radioterapia, aun no se ha establecido. A nivel mundial un esquema adyuvante ampliamente utilizado es el esquema de McDonald que combina quimioterapia con radioterapia.

Tratamiento de la enfermedad avanzada

Como en todos los cánceres avanzados e incurables, en el cáncer gástrico metastásico se ha planteado la disyuntiva entre dar tratamiento citotóxico sistémico con intención paliativa o tan solo dar cuidados paliativos. Entendiendo que cuidados paliativos se refiere a “medidas que mejoren la calidad de vida del paciente y sus familiares haciendo énfasis en los problemas asociados al cuidado del paciente” (13). Así también de cuando es el momento ideal de inicio de este tratamiento sistémico. De ser mejor el tratamiento quimioterapéutico sistémico paliativo, que es mejor, terapia monodroga o combinaciones de 2 o mas drogas. También existe la cuestión de saber cual es la mejor droga o mejor combinación que tenga toxicidad tolerable y que muestre mayores tasas de sobrevida libre de progresión, mayor sobrevida global, mayores tasas de respuesta y mejor calidad de vida.

En el estudio de cáncer gástrico metastásico o localmente avanzado se han realizado numerosos estudios fase II y fase III, en donde se ha incluido por cercanía y características semejantes en extensión y respuesta a quimioterapia, el adenocarcinoma de la UGE y del esófago distal.

Existen 5 estudios que han comparado cuidados paliativos contra quimioterapia paliativa, de estos, son elegibles 3, con 184 pacientes estudiados. Los 3 estudios utilizaron regímenes combinados de cito tóxicos. Mostrando tasas de SG a 1 año de 34 a 40% y a 2 años de 6 a 9.6% a favor de la QT paliativa. El hazard radio global es de 0.39 (IC 95%, 0.28 a 0.52) a favor de quimioterapia paliativa (14, 15, 16). Demostrando un beneficio convincente en SG sobre cuidados paliativos, que se traduce en un beneficio en ganancia de 6 meses aproximadamente en SG, de 4.3 meses con cuidados paliativos a 11 meses con QT (13). La proporción, de pacientes con mejor calidad de vida en el tiempo de SG, fue significativamente mayor en el grupo de pacientes aleatorizados a QT paliativa (69% Vs 47%, a favor de QT con $p < 0.05$) (13). Esto ultimo basado en el cuestionario de calidad de vida de la OMS.

También se observó una modesta mejoría en tiempo a la progresión de 7 meses contra 2.5 meses a favor de QT paliativa. La tasa de SG a 2 años fue de 5 a 14% para pacientes con QT paliativa contra 0% con cuidados paliativos solamente. (13)

Una vez que el papel de la quimioterapia paliativa demostró beneficio, la siguiente interrogante fue saber que droga presentaba mayor tasa de respuesta. Muchos agentes cito tóxicos han sido estudiados a este respecto, cuando se han usado mono drogas se han identificado actividad modesta, siendo los más utilizados anti metabolitos como las fluoropirimidinas, antibióticos antitumorales como las antraciclinas, agentes alquilantes como las sales de platino, inhibidores de topoisomerasa II y agentes antimicrotúbulos como los taxanos. Las principales drogas utilizadas y sus tasas de respuesta son las siguientes: 5-fluorouracilo (21%); capecitabine (26%); UFT (28%); S1 (49%); doxorubicina (17%); epirubicina (19%); cisplatino (19%); paclitaxel (17%); docetaxel (19%); irinotecan (23%). Aunque las TR de UFT y S1 tan altas solo se han podido demostrar en países orientales como Japón y Corea, no así en occidente.

El 5-fluorouracilo es la droga más estudiada en variedad de dosis y combinaciones, se ha utilizado en bolo semanal, en infusión continua de 5 hasta 21 días. Por su tasa de respuesta del 21% y su tiempo para la progresión de 4 meses, fue utilizada en la década de los 90's como brazo control en diferentes estudios. Sus principales toxicidades son mucositis, diarrea y mielosupresión leve. (17). Otros análogos de 5-FU han sido estudiados tegafur, S1 y capecitabine, este ultimo mostrando no inferioridad. (18)

Otros compuestos ampliamente usados son los platinos, de estos el cisplatino ha mostrado TR de 15%, teniendo como principales complicaciones náusea, vómito, nefro y ototoxicidad; carboplatino se ha utilizado como alternativa en los pacientes con nefropatía sin embargo ha mostrado menor efectividad en cáncer gástrico. Recientemente se ha comparado la utilidad del oxaliplatino, (18) mostrando ser no inferior.

Los taxanos son un grupo de medicamentos antimicrotúbulos con altas tasas de respuesta en diferentes cánceres. En las neoplasias del tubo digestivo se han empezado a estudiar en esófago y estómago a raíz de su TR de 19.1%, el más utilizado ha sido el docetaxel, cuyas principales toxicidades son neutropenia, alopecia, edema y reacciones alérgicas agudas que pueden llegar al 25%. (17) El docetaxel ha mostrado una media de tiempo para la progresión de 6 meses, por lo que fue aceptado por la FDA como parte del régimen DCF (del cual se hablara más tarde).

El cuarto grupo de medicamentos utilizados en cáncer gástrico es el de los inhibidores de topoisomerasa II y de estos el irinotecan, utilizado como monodroga o en combinaciones, con TR que van del 15 al 25%, sus principales efectos adversos son mielo supresión y diarrea (17). Sin embargo las combinaciones con irinotecan no han mostrado beneficio estadísticamente significativo. (13) siendo utilizadas en diversos estudios en combinación con cisplatino, como una opción en 2ª línea. (31)

Las antraciclinas, tema central de este estudio, también han mostrado actividad en cáncer gástrico; se ha utilizado la doxorubicina desde los años 60, observando una TR del 17%. Más recientemente la epirubicina ha mostrado TR del 19%. Las antraciclinas han sido estudiadas más como combinación que como esquemas monodrogas

Ya una vez establecido el beneficio de la QT el siguiente paso es definir con que hay mayor beneficio, si con esquemas monodrogas o combinaciones. Existen un total de 11 estudios que han comparado esquemas monodrogas contra combinaciones, con una población total de 1472 pacientes. El esquema más estudiado ha sido el 5FU y uno de ellos uso como monodroga la doxorubicina (19). Dentro de los esquemas combinados, los 7 estudios contenían al menos 5FU y una antraciclina. Dos estudios no estaban basados en 5FU, y si contenían etoposido, una antraciclina y cisplatino. (13) el Hazard radio resultante fue de 0.83 (IC 95% 0.74 a 0.93) para SG a favor del régimen combinado proveyendo

evidencia de beneficio estadísticamente significativo del régimen multidroga contra el monodroga. Demostrando un beneficio convincente en SG sobre monodroga de poco más de un mes, pasando de 6.7 as 8.3 meses de SG (13). En contra del régimen combinado esta la toxicidad global asociada a tratamiento que resultado mayor, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, 1.7% contra 0.8% para la monodroga ($P=0.285$), la mortalidad asociada a tratamiento fue ligeramente mayor para las combinaciones (1.5% Vs 1.1%) (13).

Uno de los esquemas mas utilizados ha sido la combinación de 5FU y cisplatino, siendo desde 1991 el brazo control contra regímenes experimentales. este esquema fue reportado en 1991 por Lacave y col. (20) donde se establecieron las dosis de fluorouracilo de 1000 mg/m² en IC de 5 días y cisplatino a dosis de 100 mg/m² en infusión de 1 hora el día 2 del ciclo, administrándose cada 29 días. Existen 6 de estos estudios, donde se ha utilizado este esquema con algunas modificaciones, utilizando el cisplatino en el día 1 con dosis de 80 a 100 mg/m² o fraccionado del día 1 al 5 a dosis de 20 mg/m², así como 5FU en IC de 1 día o 5 días a dosis de 800 a 1000 mg/m², con ciclos administrados en promedio cada 28 días.

De los mas representativos esta el desarrollado por Vanhoefer (21) reportado por la EORTC donde se compara 5FU/CDDP contra 5FU/doxorubicina mas metotrexate (FAMTX) y un tercer grupo etoposido/leucovorin y fluorouracilo (ELF). Con un total de 399 pacientes aleatorizados y 245 elegibles se observaron TR de 9% (ELF), 20% (5FU/CDDP) y 12% (FAMTX); sin diferencia significativa entre ambos. En el 2000 que se publico este estudio se concluyo que dada la modesta eficacia clínica y la diferencia no significativa entre los 3 brazos, ninguna de estos se debería utilizar como tratamiento estándar. Otros estudios han comparado 5FU/CDDP contra uracil/tegafur/ mas mitomicina (22), o contra cisplatino/S-1 (23), sin beneficio en SG, solo mostrando menores efectos adversos con Cisplatino/S-1. Mas recientemente docetaxel/cisplatino/5FU. Mostro mejoría en TR, SG y SLP

pero con mayor toxicidad por lo que se le considera solo una alternativa nueva pero lejos de ser el estándar de tratamiento. (24).

Las TR van de 20% a 36%, la SLP va desde 3.7 a 7.3 meses, con una SG de 7.2 a 8.6 meses y una SG a 2 años de 7 a 10%. Los ensayos muestran resultados consistentes a favor de 5FU/CDDP, los cuales se ratificaron en un meta análisis reciente (13). Sin embargo por estudios como el de Van Cutsem, donde se agrego docetaxel al estándar 5FU/CDDP mostrando mejoría en TR, SG y SLP., y otros estudios como el que comparo 5FU/CDDP contra EFC, se sugiere que algunos pacientes pueden tener mayor SG y se podrían beneficiar de regímenes nuevos.

Por lo anterior esquemas combinados basados en fluorouracilo y cisplatino (estándar hasta 1990) se han comparado con esquemas con otras drogas, como por ejemplo las antraciclinas.

Ya en 1991 Wils O. et al habían mostrado mejores TR del esquema FAMTX (5FU, doxorubicina, metotrexate) comparándolo con FAM (5FU, doxorubicina, mitomicina) y ese mismo año se reporto un régimen en la Unidad de Gastroenterología del Hospital Royal Marsden basado en epirubicina/cisplatino/5FU (ECF), (25) por lo que se realizo un estudio comparando estos 2 regímenes. En el Royal Marsden se escogieron estas 3 drogas basados en la actividad mostrada como agentes únicos en los canceres digestivos superiores, además de la sinergia mostrada de 5FU/CDDP y que la toxicidad anticipada de una antraciclina seria tolerada. De entre las antraciclinas se decidieron por epirubicina sobre doxorubicina por su menor toxicidad. Primero se comparo 5FU/CDDP Vs EFC, mostrando mayor TR el triplete con antraciclina de 55 a 67%. (26) El esquema EFC consiste en epirubicina 50 mg/m² y cisplatino 60 mg/m² día 1 cada 21 días, así como 5FU 200 mg/m² en bomba de IC durante 6 meses, el esquema FAMTX consiste en metotrexate 1,500 mg/m² y 5FU 1,500 mg/m² día 1 y doxorubicina 30 mg/m² en día 15. Los resultados favorecieron el

esquema ECF. 219 pacientes, 111 en ECF y 108 en FAMTX con TR 45% Vs 21%, respectivamente. SG fue de 8.9 vs 5.7 meses, a favor de ECF. SG a un año fue de 36% vs 21% a favor de ECF. A 2 años la SG fue 14 vs 5%, a favor de ECF. SLP fue de 7.4 vs 3.4 meses, igual a favor de ECF. Incluso la calidad de vida a las 24 semanas fue mejor para ECF. La toxicidad fue aceptable con tan solo 3 muertes relacionadas a tratamiento experimental, la toxicidad principal consistió en alopecia y emesis. Por presentar mejor SG, TR, calidad de vida y dada la toxicidad aceptable, este esquema ha sido desde 1997, considerado como estándar. (27)

Otro estudio realizado por Ross, et al. Comparo este esquema ECF Vs MCF (mitomicina/5FU/CDDP), el estudio consto de 580 pacientes los cuales se aleatorizaron 1:1. 290 en cada brazo. El esquema ECF ya se menciono con anterioridad y el MCF consistía en mitomicina 7 mg/m² IV cada 6 semanas por 4 cursos, y cisplatino 60 mg/m² día 1 cada 3 semanas máximo 8 ciclos y 5FU a 300 mg/m² en IC durante 6 meses. La TR para ECF y MCF fue de 42.4% vs 44.1%, respectivamente. La SG fue de 9.4 vs 8.7 meses y la SG a 1 año fue 40.2% vs 32.7%, todas sin diferencia estadísticamente significativa. La SLP fue de 7 meses para ambos brazos. La calidad de vida favoreció al esquema ECF 3 vs 6 meses. Al tener mejor SG, TR y calidad de vida, aunque no estadísticamente significativa, continúa siendo considerado el esquema ECF como estándar de tratamiento. (28)

Hasta el momento se conocen 3 estudios, con un total de 501 pacientes mostrando un hazard ratio para sobrevida global de 0.77 (IC 95%, 0.76 a 0.91) siendo estadísticamente significativo aunque modesto. Sin embargo en términos generales la ganancia en cuanto a SG equivale a 2 meses entre tratamiento estándar y el mismo más antraciclina.

Algo similar sucedió con esquemas basados en fluorouracilo mas antraciclina con o sin cisplatino, del cual existen 4 estudios, los cuales analizados en conjunto

muestran un beneficio discreto a favor de el triplete con un hazard radio de 0.83 (IC 95%, 0.76 a 0.91).

En total existen 7 estudios que han utilizado fluorouracilo/cisplatino/antraciclina con una población total de 1147 pacientes, donde analizados en conjunto muestran una vez más el beneficio en SG estadísticamente significativo a favor de estas 3 drogas con un beneficio absoluto en SG de 1 mes (13)

Como ya se comento la adición de docetaxel a esquema estándar beneficia en TR, SG y SLP pero con mayor toxicidad (24). Este estudio utilizo docetaxel a dosis de 75 mg/m² y cisplatino 75 mg/m² día 1, y 5FU 750 mg/m² día 1 a 5 en IC, cada 21 días Vs el esquema de Lacave. 445 pacientes, de los cuales 221 recibieron DCF y 224 recibieron 5FU/CDDP se observo 32% de disminución de riesgo en tiempo para la progresión estadísticamente significativo a favor de DCF. La SG disminuyo en un 23% a favor de DCF. La SG a 2 años fue de 18% Vs 9% a favor de DCF. Las toxicidades grado 3-4 fueron 69% Vs 59% en contra de DCF, siendo las principales, neutropenia 82% Vs 57%, diarrea 19% Vs 8%, letargo 19% Vs 14% y fiebre/neutropenia 29% Vs 12%. Por lo que solo se le considera una buena alternativa con gran riesgo de efectos adversos. (24)

Otros esquemas que no han mostrado gran beneficio son por ejemplo, irinotecan con 5FU, donde se comparo con el tratamiento estándar en una población de 333 pacientes donde 170 recibieron el tratamiento experimental. No se observo beneficio en SG (31.8% Vs 25.8%), tampoco en tiempo a la progresión (5 vs 4.2 meses) ni en SG (9 vs 8.7 meses). Tuvo beneficio en cuanto a menor mortalidad asociada a toxicidad (0.6% vs 3%) y discontinuación del tratamiento (10% vs 21.5%). Se considera este esquema “No inferior” y menos toxico. (29).

Sabiendo que otro platinado, el oxaliplatino, ha mostrado respuesta en esquemas como el FOLFOX 4, ampliamente utilizado en CA de colon, se han hecho estudios



comparando este esquema contra el estándar 5FU/CDDP, con TR global de 50% y una media de tiempo para la progresión de 5 a 6 meses y media de SG de 10 a 12 meses, pero solo se ha estudiado en pacientes ancianos. (30)

Por último, en cuanto a combinaciones de agentes citotóxicos, teniendo como estándar en este momento las combinaciones de 5-fluorouracilo, cisplatino y una antraciclina (epirubicina), ha habido interés de comparar y demostrar que existen esquemas alternativos que al menos demuestren no ser inferiores. Cunningham et al. En el Hospital Royal Marsden, en Reino Unido comparó el tratamiento estándar (ECF) contra 3 esquemas, EOF (epirubicina, oxaliplatino, fluorouracilo), ECX (epirubicina, cisplatino, capecitabina) y EOX (epirubicina, oxaliplatino, capecitabina). Con la intención de demostrar no inferioridad de capecitabina con fluorouracilo y de oxaliplatino con cisplatino. 1002 pacientes distribuidos aleatoriamente, sin diferencia en SG entre los brazos (ECF 9.9 meses, EOF 9.3 meses, ECX 9.9 meses y EOX 11.2 meses) la SG a un año tampoco difirió (ECF 37.7%, EOF 40.4%, ECX 40.8% y EOX 46.8%). La SLP, TR y toxicidad fue similar en los 4 brazos. El estudio concluye demostrando que oxaliplatino y capecitabina no son inferiores en combinación en comparación de cisplatino y fluorouracilo, teniendo en cuenta TR, SG, y SLP. (18)

Como parte del tratamiento, en aquellos pacientes que han sobrevivido más de 8 meses y aun requieren paliación de síntomas y tienen ECOG aceptable, existe la posibilidad de una segunda línea. Sin embargo, es muy pequeña esta población, por lo que no existen estudios grandes para valorar una segunda línea. Se sabe que de 20 a 50% de los pacientes reciben una 2ª línea, y en este ámbito, el irinotecan y docetaxel han mostrado discreto beneficio cuando se compara con cuidados paliativos, con un aumento en SG de 3.8 a 5.1 meses. (31)

Existe un interés creciente por determinar características moleculares en todos los cánceres, características que confieren mejor o peor pronóstico, así como opciones terapéuticas. Estas opciones terapéuticas se conocen como “terapia dirigida a blanco molecular.” Dentro del cáncer gástrico se ha encontrado una sobre expresión del receptor EGFR o Her2neu, hasta en un 20%. Se han hecho estudios para tratar a estos pacientes con un anticuerpo monoclonal, el trastuzumab, el cual ha demostrado beneficio en cáncer de mama. (34).

Sin ser la intención de este estudio, pero como parte del tratamiento actual del cáncer gástrico avanzado, y que además ha dividido al cáncer gástrico avanzado como her2neu positivo o negativo, se han realizado estudios con QT con o sin trastuzumab, que es el único que ha demostrado en un estudio fase III beneficio en SG y SLP. Se estudio en 594 pacientes que recibieron tratamiento estándar de 5-FU/cisplatino o capecitabine/cisplatino con o sin trastuzumab. Los resultados favorecieron al trastuzumab con SG de 13.5 meses contra 11.1 meses y una TR de 47% vs 35%, ambos estadísticamente significativos, con toxicidad similar sin diferencia estadística. (32) Por este motivo el trastuzumab ha sido aprobado en Europa como parte del tratamiento del cáncer gástrico avanzado que sobre exprese her2neu.

Otras terapias moleculares aun no han sido aprobadas o se encuentran en fase II de experimentación o no han mostrado beneficio significativo. Cetuximab con TR de 56% y SG de 9.5 meses; lapatinib (estudio fase II), gefitinib y erlotinib con TR 9%; sunitinib (fase II con SLP de 11.1 semanas y SG 47.7 semanas; sorafenib (fase II) con TR 38.6%, SLP 5.8 meses, SG 15.9 meses; everolimus (fase II) con tasa de control de enfermedad “RC+RP+EE” del 56%, SLP 2.7 meses y SG 10.1 meses.

Por último el bevacizumab en el estudio AVAGAST donde se aleatorizan 774 pacientes a recibir capecitabine/cisplatino con o sin bevacizumab demostró



beneficio en SLP y TR, para este ultimo. La SG fue de 12.1% vs 10.1%; la SLP 6.7% vs 5.3%; y la TR 46% vs 37.4%. Con diferencia estadísticamente significativa en SLP y TR. (33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer gástrico se ubica como la cuarta causa de muerte por cáncer a nivel mundial en hombres y la quinta en mujeres. Tiene una tasa de mortalidad mundial anual de 1.1%. De estos cánceres, hasta 70% se diagnostican en países subdesarrollados, como es el caso de México. Al momento de su diagnóstico, por sintomatología vaga y la inespecificidad de los mismos, de 60 a 90% se presentan como etapas avanzadas, refiriéndonos a aquellas EC III irresecables (localmente avanzadas) y aquellas EC IV (metastásicas). En estas etapas avanzadas la cirugía solo tiene finalidad paliativa en casos estrictos como son sangrado, obstrucción y dolor intenso. La base del tratamiento en estadios avanzados es la quimioterapia. El cáncer gástrico avanzado si se maneja solo con cuidados paliativos tiene una sobrevida global de 4.3 meses. Si se maneja con quimioterapia con intención paliativa esta sobrevida puede llegar hasta 11 meses, esto con esquemas basado en combinación de 2 a 3 drogas, sin poder excluir la toxicidad resultante de este tratamiento. Durante la década de los 90, basados en estudios en el reino unido, se tomo como base del tratamiento del cáncer gástrico avanzado el doblete que consiste en 5-FU/cisplatino y a partir del 2000, por estudios realizados en ese mismo país, se tomo como referencia al esquema basado en 3 drogas ECF. Sin embargo existen estudios más recientes comparando esquemas alternativos como EOF, ECX y EOX, que mostraron al menos no ser inferiores y si una buena alternativa de tratamiento. Por lo anterior, en diferentes artículos y meta análisis, se concluye que hoy en día no existe un tratamiento considerado estándar universalmente para el cáncer gastroesofagico localmente avanzado y metastásico. La combinación de una fluoropirimidina, un agente platinado y una

antraciclina ha mostrado hasta el momento el mayor beneficio con una sobrevida global a un año de 30%, una mediana de sobrevida global de 8 meses y una tasa de respuesta de 20 al 30%. A su vez ha demostrado ser tolerado en pacientes ancianos y aquellos con comorbilidades. El beneficio de esquemas combinados como el anterior presenta una ventaja en sobrevida con los demás esquemas comparable al beneficio entre dar tratamiento monodroga contra combinaciones.

Dentro de las antraciclinas se ha utilizado de preferencia la epirubicina, esto a decir de los autores, ha sido por cuestiones de menor toxicidad, dado que la doxorubicina incrementa el porcentaje de mucositis del 5FU, el cual no es tan elevado como con epirubicina. La principal toxicidad de la epirubicina en combinación con 5FU/cisplatino es alopecia, mielosupresión y mucositis.

El esquema ECF tiene inconvenientes principalmente relacionados con la bomba de infusión que administra el 5FU durante 6 meses. Los autores del estudio REAL2, mencionan que hasta 10% de estos catéteres deben retirarse por complicaciones tales como infección del sitio de punción y/o trombosis, además la profilaxis de una posible trombosis es empírica al impregnar con 1 ml de heparina el catéter que va a la bomba de infusión.

En México, principalmente en la población que se maneja en el hospital general de México, además de las adversidades antes comentadas, existe el agregado del bajo nivel socioeconómico y educativo de los pacientes, que hacen imposible, por recursos del hospital y recursos del paciente, la utilización de una bomba de infusión continua por 6 meses. También la adquisición de epirubicina se hace incosteable por muchos pacientes no así la doxorubicina. Dada la poca experiencia en México del esquema EFC de 21 días, y las adversidades antes comentadas, han originado la administración de esquemas modificados de EFC no aceptados mundialmente como por ejemplo EFC de un solo día.



JUSTIFICACION

Teniendo en cuenta la incidencia y letalidad de este cáncer, así como el costo y poca accesibilidad de un esquema aceptado internacionalmente a nuestra población, y con la intención de brindar el beneficio de un esquema basado en las 3 drogas más utilizadas y con mayor tasa de respuesta, se planeó la administración de un esquema experimental basado en una antraciclina más accesible económicamente, y sin detrimento de eficacia, aunada al tratamiento estándar.

Cabe destacar que a nivel mundial desde hace 16 años ya existía un esquema basado en estas 3 drogas (esquema FAP) con dosis inferiores a las administradas en el esquema PAF, las dosis recibidas eran de fluorouracilo 300 mg/m² día 1 a 5 en IC, doxorubicina 40 mg/m² día 2 y cisplatino 60 mg/m² día 2. Demostró no ser inferior al basado solo en fluorouracilo y cisplatino, sin embargo a nivel nacional no existe un estudio basado en estas 3 drogas ni con estas dosis que hayan sido comparadas con el estándar sin antraciclina, por lo que se realizara comparación directa en sobrevida global y toxicidad aceptable.

El resultado nos permitirá contar con un esquema alternativo; eficaz, al contar con 3 drogas con alta tasa de respuesta confirmadas a nivel mundial; seguro, que permita su utilización sin detrimento de calidad de vida y con toxicidad aceptable; y accesible a la población de escasos recursos. Con esto se beneficiaria no solo a la población del Hospital General de México, que son todos aquellos pacientes no derechohabientes y de bajos recursos económicos, sino también a pacientes de otros países subdesarrollados.

HIPOTESIS

El esquema de tratamiento basado en la combinación de 3 drogas, una fluoropirimidina, un agente platinado aunado a una antraciclina, siendo en este



estudio doxorubicina, es mejor que el doblete sin antraciclina, en cuanto a sobrevida global y con toxicidad aceptable en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado y metastásico del hospital general de México.

OBJETIVOS

General:

Comparar y demostrar que el esquema PAF (cisplatino, doxorubicina y 5-fluorouracilo es superior al esquema estándar basado en cisplatino y 5-fluorouracilo, valorando sobrevida global y toxicidad aceptable.

Específico:

Cuantificar la sobrevida global de los pacientes que recibieron el esquema PAF así como la sobrevida global de los pacientes que han recibido es esquema 5FU/Cisplatino y realizar comparación entre ellos.

DISEÑO

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, comparativo, observacional y confirmatorio. Se consulto la información directamente de expedientes clínicos de aquellos pacientes que desde 2008 han recibido el tratamiento experimental con PAF y estándar con 5FU/cisplatino, con la finalidad que cumplan con los criterios de inclusión. Una vez obtenida esta información se recopilo y se realizo una tabla donde se demuestro las características de la población. Se obtuvo directamente del expediente clínico la fecha de defunción así como de tiempo en vigilancia. Para aquellos pacientes que no constaron estos datos en expediente se solicito la información vía telefónica, previa autorización. Ya una vez con los datos se obtuvo la mediana de sobrevida global y grado de toxicidad y se realizo aun análisis multivariado para comparar ambos.



CRITERIOS DE INCLUSION

Edad: mayores de 18 años

Género: sin distinción

ECOG: 0 a 3

Confirmación diagnóstica por reporte histopatológico de biopsia tumoral.

Confirmación de extensión mediante TAC toracoabdominopélvica o TAC abdominopélvica y tele de tórax.

RHP: adenocarcinoma (sin distinción de grado de diferenciación)

Sitio tumoral: gástrico o unión gastroesofágica (UGE)

Estadio clínico: III (localmente avanzado irresecable) y IV (metastásico)

Haber recibido más de 1 ciclo de tratamiento

CRITERIOS DE EXCLUSION

Menores de 18 años.

Estirpe diferente al adenocarcinoma.

Adenocarcinoma de esófago distal o de UGE, que reciban concomitancia con radioterapia.

Pacientes con 2º primario que hayan recibido o no previa quimioterapia.

DEFINICION DE LAS VARIABLES

VARIABLES DEPENDIENTES:

Sobrevida global: cuantitativa, intervalar y continua.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

Edad: cuantitativa, de razón, continua.

Género: cualitativa, nominal.

ECOG: cualitativa, ordinal.

Estadio clínico: cualitativa, ordinal.



Sitio anatómico: cualitativa, nominal.

Estirpe histológica: cualitativa, nominal.

PROCEDIMIENTO

La base del tratamiento en el esquema PAF es otorgar el beneficio del 5-fluorouracilo en infusión continua de 5 días, para evitar las complicaciones de su administración en bolo así como mejorar la tasa de respuesta; otorgar el beneficio de un agente platinado, administrado intrahospitalariamente para vigilar hidratación y emesis; y otorgar el beneficio de una antraciclina, que en este caso es la doxorubicina, con vigilancia estrecha de sus principales complicaciones. Para poder combinar las 3 drogas sin incremento en toxicidad como es mielotoxicidad y mucositis, se disminuyó la dosis estándar del 5FU y cisplatino. Se redujo la dosis del 5FU ajustándolo a 750 mg/m²/d (día 1 a 4) en IC de 24 horas; se redujo la dosis de cisplatino, ajustándolo a 75mg/m²/d (día 2), en infusión de 2 hrs con manitol al 20% (50 ml); Y la dosis de doxorubicina es de 50 mg/m²/d (día 1). El objetivo es la paliación por lo que se dan de 6 a 8 ciclos con un intervalo de 28 días.

El esquema de 5FU/cisplatino, que es nuestro brazo control, se maneja a dosis estándares, establecidas por Lacave en 1991, de 5FU 1000 mg/m²/d (día 1 a 5) y cisplatino 100 mg/m²/d (día 2).

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

2013												
	E N E	F E B	M A R	A B R	M A Y	J U N	J U L	A G O	S E P	O C T	N O V	D I C
Diseño del estudio												
Recopilación de información												
Análisis estadístico												
Obtención de resultados												
Validación de resultados												

RECURSOS

Equipo de cómputo con programa Excel, impresora, acceso a expediente clínico del archivo de unidad 111 del HGM. Sistema SPSS versión 19.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico mediante sistema SPSS versión 19 donde se analizaron las variables “ciclos, hemoglobina, albumina, linfocitos, edad” mediante el test de Levene. A cada variable también se realizó la prueba de chi-cuadrada.

Por último a la variable de sobrevida global se realizó la prueba de chi-cuadrada y Log Rank, así como su representación en grafica de Kaplan meier.

RESULTADOS

Se hizo un estudio retrospectivo y se integro el total de población de pacientes con diagnostico de cáncer gástrico diagnosticado del 01 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2012, hayan o no recibido tratamiento, vistos en la unidad de oncología del Hospital General de México. Se dividió el total de población de acuerdo a la intención de tratamiento recibido (tabla 1 y fig 1). Se dividió por género la incidencia de cáncer gástrico (tabla 2 y fig 2). El rango de edad al momento del diagnostico fue de 28 a 82 años, con una media de 52.9 años.

Tabla1.

INTENCION	NEOADYUVANTE	PALIATIVO	ADYUVANTE	SIN TX	TOTAL
POBLACION	33	96	38	3	170
(%)	19.4%	56.4%	22.3%	1.7%	100%

Tabla 2.

GENERO	MASCULINO	FEMENINO	TOTAL
POBLACIÓN	92	78	170
(%)	54%	46%	100%

Se analizo el número de pacientes diagnosticados desde 2008 hasta 2012 y se obtuvo una incidencia anual de 34 pacientes (Tabla 3 y fig. 3). De acuerdo a la etapa clínica al momento de diagnostico, la población en general tuvo un predominio de EC IV, con más de la mitad de los pacientes en estos 5 años (tabla 4 y fig. 4). También se realizo análisis del sitio de mayor presentación del cáncer

gástrico, el cual se obtuvo directamente de las endoscopias realizadas en su mayoría en el HGM (tabla 5 y fig 5).

Tabla 3.

AÑO	PACIENTES DIAGNOSTICADOS
2008	8
2009	34
2010	39
2011	37
2012	52

Tabla 4.

ETAPA CLINICA	POBLACION	(%)
I	1	0.5%
II	17	10%
III	55	32.3%
IV	96	56.4%
Desconocido	1	0.5%
TOTAL	170	100%

Tabla 5.

SITIO ANATOMICO	POBLACION	(%)
CUERPO	45	26.4%
ANTRO	16	9.4%
PILORO	6	3.5%
FONDO	9	5.2%
CARDIAS	2	1.1%
1/3 INFERIOR	1	0.5%

ESOFAGO		
UNION GASTROESOFAGICA	5	Siewert I = 1 Siewert II = 2 Siewert III = 2
MAS DE 2 REGIONES	85	50%
SIN REPORTE	1	0.5%
TOTAL	170	100%

Dado que hubo predominio de involucro de más de 2 regiones gástricas, se subclasifico de acuerdo a si su localización era proximal “UGE y cardias” o distal “antro y píloro” (tabla 6 y fig. 6). Así también se determino la estirpe histológica encontrando un 95% de frecuencia de adenocarcinoma, así como un predominio del subtipo difuso y en anillo de sello (tabla 7 y fig. 7A y 7B).

Tabla 6.

SITIO	POBLACION	(%)
PROXIMAL	26	15%
DISTAL	41	24%
RESTO	103	61%

Tabla 7.

ESTIRPE HISTOLOGICA	POBLACION (%)	SUBTIPO	POBLACION (%)	SUBTIPO	POBLACION (%)
ADENO CARCINOMA	163 (95.8%)	INTESTINAL	42 (25.7%)		
		DIFUSO	96 (58.8%)	DIFUSO	44 (26.9%)
				ANILLO SELLO	52 (31.9%)
		SIN REPORTE	25 (15.3%)		

OTROS	7 (4.1%)	Gastritis sin metaplasia mucinosa	1		
		Adenocarcinoma epidermoide	1		
		carcinoide	1		
		adenoescamoso	1		
		Sin reporte	2		

Teniendo en cuenta que más de la mitad de la población se encontraba al momento del diagnóstico con una enfermedad metastásica, se clasificaron el número y sitio de estas, predominando la carcinomatosis peritoneal (tabla 8 y 9. Fig. 8 y 9).

Tabla 8.

# METASTASIS	POBLACION	(%)
1	87	90%
2	8	9%
3 o mas	1	1%
Total	96	100%

Tabla 9.

SITIO DE METASTASIS	POBLACION	SUBSITIO
GANGLIONAR	5	Para-aortico (1)
		Axilar (1)
		HSCD "Virchow" (3)
SUPRARRENAL	1	
SNC	1	
PLEURA	1	

BAZO	2	
MEDIASTINO	3	
PANCREAS	4	
PULMON	10	
OVARIO (KRUKENBERG)	12	
HIGADO	23	
CARCINOMATOSIS PERITONEAL	43	

También se realizó un análisis de que esquemas se han utilizado para cada una de las modalidades de quimioterapia administrada. (Tabla 10 y fig. 10).

Tabla 10.

INTENCION	POBLACION	ESQUEMA	POBLACION
ADYUVANTE	38	McDONALD	36
		Radioterapia sola	1
		EP	1
NEOADYUVANTE	33	FP	13
		PAF	11
		otros	9
PALIATIVA	96	FP	47
		PAF	26
		FAP	11
		Otros&	6
		Nunca*	6

FP, fluorouracilo/cisplatino; PAF, cisplatino/doxorubicina/fluorouracilo;

FAP, fluorouracilo/doxorubicina/cisplatino.

& EOX, Capeox, EFL, mEFC, FP + RT.

*Se planeaba dar QT paliativa pero fallecieron antes de iniciar

Se encontró que al menos 21 pacientes pasaron segunda línea de tratamiento, predominando 2 esquemas. (Tabla 11 y fig. 11)

Tabla 11.

ESQUEMA DE QT 2ª LINEA	No. PACIENTES
CARBO/TAXOL	14
IRINO/CDDP	5
McDONALD	2

En cuanto a esquemas de quimioterapia paliativos destacan 3 esquemas. El primero el basado en fluorouracilo/cisplatino y otros 2 basados en tripletes con antraciclinas. Teniendo en cuenta la intención del trabajo de tesis, se hará una comparación específica entre el esquema sin antraciclina (FP) y otro con antraciclina (PAF) “5FU/Cisplatino Vs cisplatino, doxorubicina y fluorouracilo” El otro triplete basado en las 3 drogas antes comentadas pero con dosis inferiores no será motivo de comparación en este trabajo (tabla 10). Las características de la población estudiada con fines de trabajo de tesis comprende 97 pacientes, quienes recibieron QT neoadyuvante con la finalidad de convertir en resecables y QT paliativa. El punto principal de estudio es la supervivencia global y se compara directamente un tratamiento considerado estándar contra uno experimental. Las características de la población se describen en la tabla 12. De una población de 97 pacientes se excluyeron aquellos que solo habían recibido un tratamiento y no habían regresado a la 2ª consulta (esto con fines de valorar realmente una respuesta a tratamiento). Fig. 11a.

FIG 11 a.

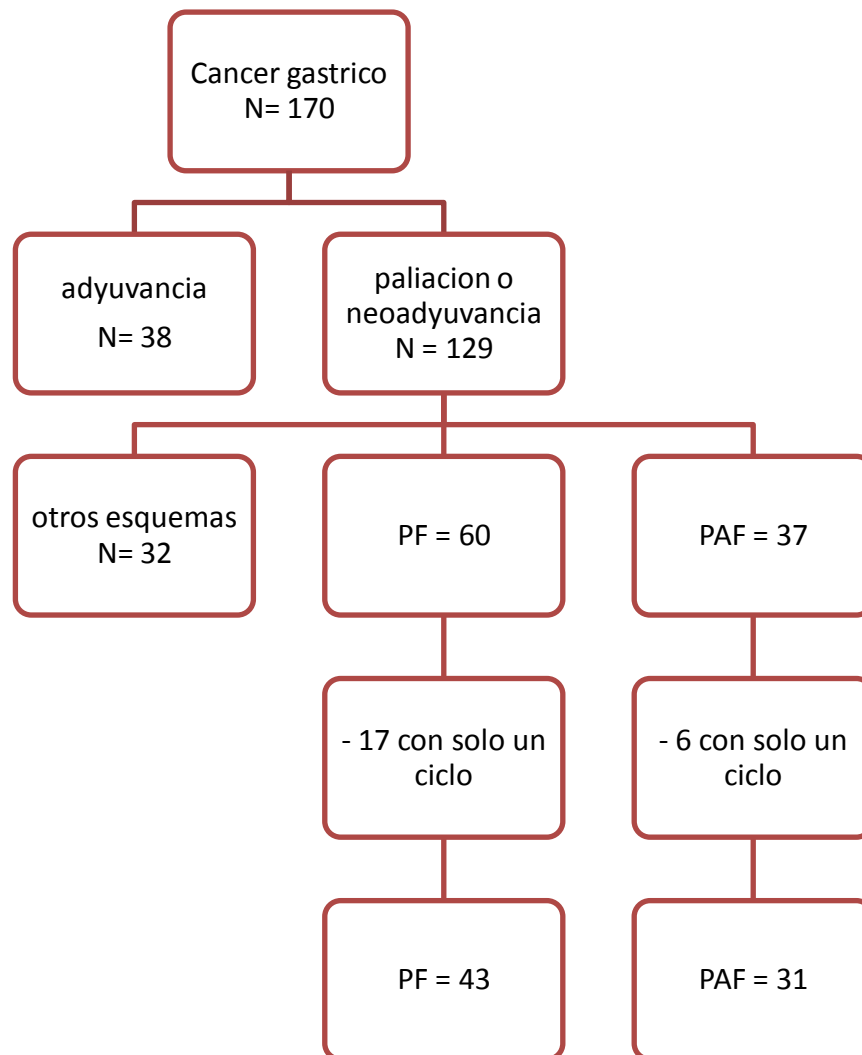


Tabla 12.

ESQUEMA		FP	PAF	TOTAL
POBLACION (%)		41 (55%)	33 (45%)	74 (100%)
GENERO	Masculino	17 (41%)	25 (76%)	42 (57%)
	Femenino	24 (59%)	8 (24%)	32 (43%)
intención	Neoadyuvante	10 (24.4%)	10 (30.3%)	20 (27%)
	Paliación	31 (75.6%)	23 (69.7%)	54 (73%)
ECOG	0	6 (14.6%)	7 (21.2%)	13 (17.6%)
	1	14 (34.1%)	24 (72.7%)	38 (51.4%)
	2	17 (41.5%)	2 (6.1%)	19 (25.7%)
	3	4 (9.8%)	0 (0%)	4 (5.4%)
Edad	25-45 años	13	13	26
	46-65 años	22	13	35
	+ 66 años	6	7	13
	Rango	28-84 años	29-76 años	28-84 años
	Media	52.2 años	52.6 años	52.4 años
Subtipo histológico	Intestinal	12 (29.3%)	13 (39.4%)	25 (33.8%)
	Difuso	13 (31.7%)	9 (27.3%)	22 (29.7%)
	Anillo de sello	11 (26.8%)	6 (18.2%)	17 (23%)
	Sin reporte	5 (12.2%)	5 (15.2%)	10 (13.5%)
Sitio anatómico	Proximal	11 (26.8%)	5 (15.2%)	16 (21.6%)
	Distal	13 (31.7%)	10 (30.3%)	23 (31.1%)
	cuerpo	17 (41.5%)	18 (54.5%)	35 (47.3%)
Etapa clínica	III irresecable	10 (24.4%)	10 (30.3%)	20 (27%)
	IV	31 (75.6%)	23 (69.7%)	54 (73%)
Ajuste de dosis	Con ajuste	18 (43.9%)	5 (15.2%)	23 (31%)
	Sin ajuste	23 (56.1%)	28 (84.8%)	51 (69%)
No. ciclos	Neo/pal	3.9	4.3	4.1

Dentro de los resultados obtenidos, se observa que 12% de los pacientes abandonaron el tratamiento, porque no deseaban más tratamiento o no se sentían fuertes para soportar más quimioterapia, 16% presentó datos clínicos o radiológicos de progresión y 17% aunque deseaban continuar su tratamiento habían presentado deterioro de clase funcional y no recibieron más tratamiento, solo 2.7% presentó suspensión de tratamiento por toxicidad inaceptable. También destaca que más de una cuarta parte (27%), terminaron al menos 6 ciclos de tratamiento. (Tabla 13 y fig. 13). Como principales toxicidades reportamos solo las hematológicas (neutropenia) y no hematológicas, donde predominó las gastrointestinales (náusea, emesis y/o diarrea) (tabla 13.)

De los 73 pacientes analizados para valorar respuesta a tratamiento 60 ya habían fallecido al momento del análisis y 14 aun se encontraban vivos, siendo la supervivencia de 246 días (35.1 sem) para el grupo sin antraciclina (PF) y de 305 días (43.5 sem) para el triplete con antraciclina (PAF) siendo la diferencia de 8.4 semanas a favor de el último, lo que equivale a 1.8 meses. ($p=.627$)

Tabla 13.

ESQUEMA		FP	PAF	TOTAL
POBLACION (%)		41 (55%)	33 (45%)	74 (100%)
Suspensión QT	Abandono	6 (14.6%)	3 (9%)	9 (12.1%)
	Progresión	7 (17%)	5 (15.1%)	12 (16.2%)
	Deterioro ECOG	5 (12.1%)	8 (24.2%)	13 (17.5%)
	Toxicidad inaceptable	2 (4.8%)	0 (0%)	2 (2.7%)
	Terminaron tratamiento	11 (26.8%)	9 (27.2%)	20 (27%)

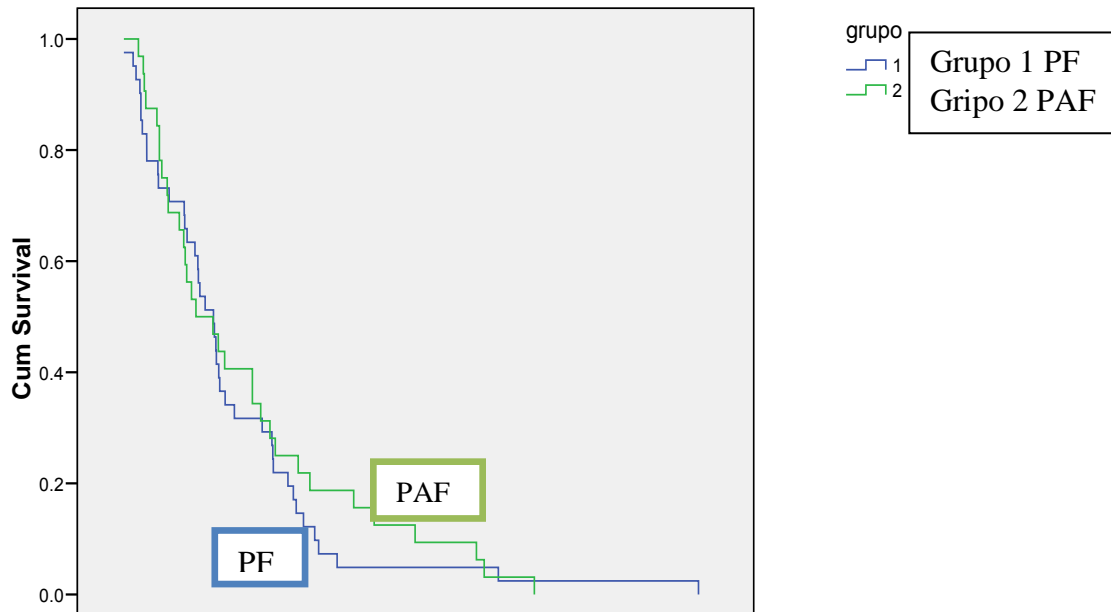
	No se documento	10 (24.3%)	8 (24.2%)	18 (24.3%)
Toxicidad Cualquier grado	Gastrointestinal (emesis/diarrea)	6 (14.6%)	2 (6%)	8 (10.8%)
	Hematológica (neutropenia)	19 (46.3%)	22 (66.6%)	41 (55.4%)
	Ambas	15 (36.5%)	6 (18.1%)	21 (28.3)
	Sin toxicidad	1 (2.4%)	3 (9%)	4 (5.4%)
Toxicidad gastro intestinal G3-G4	Emesis y/o vomito	6 (14%)	2 (6%)	8 (10.8%)
Toxicidad hematológica G3-G4	neutropenia	13 (31%)	8 (24%)	21 (28.3%)
Desenlace	Muertos	33 (80.5%)	27 (81.9%)	60 (81%)
	Aun vivos	8 (19.5%)	6 (18.1%)	14 (19%)
sobrevida	Días/Semanas	246/35.1	305/43.5	275/39.3

Overall Comparisons

	Chi-Square	df	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	.236	1	.627

Test of equality of survival distributions for the different levels c grupo.

Survival Functions



Se valoro también, del total de quimioterapia administrada con intención neoadyuvante, en total 20, diez para cada brazo de tratamiento, cuantas lograron su objetivo de conversión a resecable. Solo 3 pacientes lograron la conversión a resecables siendo 1 en el grupo PF y 2 para el grupo PAF. Tabla 14.

Tabla 14.

	Esquema PF	Esquema PAF
Intención neoadyuvante	10	10
Cirugías realizadas	2	4
Cirugías exitosas	1	2
No realizadas por progresión o deterioro	7	5
Cirugías pendientes al momento de corte	1	1

Intención paliativa	31	23
Cirugía paliativa (pre-QT)	3	4
Con éxito		
Cirugía paliativa (inter QT)	1	1
Sin éxito		

Se analizó por sitio de metastasis y por esquema de tratamiento, si había alguna diferencia en el desenlace. Se dividieron los pacientes en aquellos con carcinomatosis peritoneal y aquellos con EC IV por otra causa que no sea carcinomatosis peritoneal, los resultados se encuentran en la tabla 15a y 15 b.

Tabla 15a.

	PF (31)	PAF (23)
Carcinomatosis peritoneal sola	13	13
Carcinomatosis peritoneal + otra visera	3	2
Otra metastasis	15	7

Tabla 15b.

	PF (31)	PAF (23)
Carcinomatosis peritoneal	16	15
Sin carcinomatosis peritoneal	15	8
SG carcinomatosis peritoneal	39.2 sem (8.7 meses)	25.5 sem (5.6 meses)
SG sin carcinomatosis peritoneal	34.1 sem (7.5 meses)	60.8 sem (13.5 meses)

DISCUSION:

Entre los datos obtenidos encontramos congruencia en cuanto al predominio a nivel mundial en el género masculino, aunque la relación fue casi 1:1, encontramos una incidencia anual de 34 pacientes de los cuales más de la mitad se encontraba en EC IV y un 20% más en EC III irresecable coincidiendo con los porcentajes a nivel mundial de etapa clínica al momento del diagnóstico, ha habido un incremento en el número de pacientes diagnosticados por año, ya sea por falta de reportes previos o por un aumento en su incidencia. En cuanto a el sitio anatómico, a nivel mundial existe una tendencia al aumento del cáncer gástrico proximal, esto debido, entre otros muchos factores, a la obesidad, en nuestro hospital la mayor incidencia es en el cuerpo gástrico, correspondiéndole al cáncer proximal tan solo un 15%. En cuanto a la histología encontramos un 95% de adenocarcinomas, que también coincide con lo reportado en la literatura mundial. Se reportó que más de la mitad de los adenocarcinomas eran difusos, esto es importante puesto que son más agresivos. El sitio más frecuente de metástasis y que condicionó la irresecabilidad en la mayoría de los casos fue el peritoneo en más de la mitad de los pacientes. Con fines terapéuticos, se observó que los pacientes que recibieron esquemas neoadyuvantes fueron principalmente PF y PAF, correspondiendo en suma a 72%, mismo caso de los esquemas paliativos donde estos 2 esquemas corresponden al 76%.

De nuestra población final de 74 pacientes se encontró que ni una de las variables como edad, género, ECOG, número de ciclos recibidos, subtipo histológico o sitio anatómico del cáncer, influyeron en la supervivencia global. Como se observó los pacientes en el grupo que contenía antraciclina tuvieron mejor ECOG, esto debido precisamente a que la tendencia mundial de recibir tripletes en aquellos pacientes con mejor estado funcional, dejando esquemas menos tóxicos a los pacientes con

ECOG mas altos. Lo anterior también se ve reflejado en el ajuste de dosis o numero de ciclos recibidos, ya que al tener mejor ECOG los pacientes que recibieron el esquema PAF, necesitaron menos la reducción de dosis, que se realizaba gradualmente en un 10 a 15%. Casi la totalidad de los pacientes en esquema PAF (84%) no requirieron ajuste, comparado con los pacientes sin antraciclina (44%). Un tercio de la población de ambos grupos (73%) suspendieron tratamiento, la principal causa en el grupo PF fue por datos clínicos o radiológicos de progresión, y en el grupo PAF una cuarta parte fue debido a deterioro de su clase funcional. Destaca que la toxicidad inaceptable como motivo de suspensión de tratamiento fue de 5% en PF y de 0% en PAF. La principal toxicidad en ambos grupos fue la hematológica, caracterizada por neutropenia, predominando en el esquema PAF 73% vs 47%; la mucositis que es la principal toxicidad de el fluorouracilo aunado a antraciclinas se presento en 26% del esquema PAF, mientras que en el esquema sin antraciclina esta fue de 21%. Al momento del análisis estadístico habían 14 pacientes vivos, 8 del esquema PF y 6 del esquema PAF. De los pacientes fallecidos mas estos pacientes vivos se obtuvo al 30 de junio como fecha de corte para análisis una sobrevida para el esquema PF de 35 semanas (7.8 meses) y para el esquema PAF de 43.5 semanas (9.6 meses). El beneficio de dar un triplete basado en antraciclinas contra un doblete sin la misma fue de 1.8 meses en ganancia de sobrevida, siendo este no estadísticamente significativo. ($p=.627$). la toxicidad hematológica principal fue la neutropenia, siendo grado 3 y 4 en el brazo sin antraciclina 31% y con antraciclina 24% (total 28.3%), la toxicidad gastrointestinal principalmente encontrada fue la nausea y el vomito, siendo G3 y G4, de 14% y 6%, para el grupo sin antraciclina y con antraciclina, respectivamente. (Total 28%). Toxicidad aceptable que coincide con la toxicidad encontrada en otros estudios como el estudio “MAGIC”, donde se valoro toxicidad pre y post quirúrgica.



Se iniciaron 20 esquemas neoadyuvantes, diez con esquema PF y 10 con PAF, solo 10 y 20%, respectivamente, fueron exitosas, el principal motivo para irresecabilidad después de QT neoadyuvante fue deterioro de clase funcional y progresión de la enfermedad. En las 3 cirugías realizadas tras QT neoadyuvante, el número de ciclos recibidos para conseguirlo fue de 3. Al momento del análisis final había un paciente en cada brazo de tratamiento, cada uno con 6 ciclos de QT, en espera de ser intervenido quirúrgicamente con intención de resecabilidad. También se observó que 7 pacientes de los 54 que recibieron QT paliativa, en cualquiera de los 2 esquemas comparados, fueron intervenidos quirúrgicamente previo a quimioterapia, el motivo de estas 7 operaciones fue la intolerancia a la vía oral. Se intentaron 2 cirugías paliativas por motivo de intolerancia a la vía oral una vez iniciadas las quimioterapias siendo las 2 fallidas, esto por deterioro de clase funcional y no existir posibilidad de resección paliativa o derivación paliativa.

Se comparó el tiempo de supervivencia entre aquellos pacientes con carcinomatosis peritoneal y los que no tenían carcinomatosis peritoneal (metástasis a distancia) encontrando una ganancia de más de 3 meses (7.1 Vs 10.5m) con aquellos con mets a distancia, esto debido a que si eran en SNC podían recibir RT paliativa, o porque las metástasis eran en muchas ocasiones únicas y pequeñas que no condicionaban intolerancia a vía oral, por ejemplo metástasis pulmonar única, metástasis en suprarrenal o ganglios extra abdominales. Se encontró, por lo tanto, que los pacientes con EC IV por carcinomatosis peritoneal presentan menor supervivencia.

La conclusión final es que el cáncer gástrico presenta una alta letalidad, no existe un esquema estándar a nivel mundial, la supervivencia del cáncer gástrico metastásico es de 4 meses solo con cuidados paliativos, y que gracias a esquemas de quimioterapia (monodrogas o combinaciones) la esperanza de vida va de 9 a 11 meses. Para aquellos con sobreexpresión de her2neu y tratados con

trastuzumab la sobrevida se prolonga poco más de 13 meses. El pronóstico es sombrío, en la actualidad para aquellos pacientes que no sobreexpresan o se ignora e status de her2neu, el tratamiento se basa en al menos 2 drogas, un antimetabolito y un alquilante platinado, con o sin una tercera droga, que puede ser un taxano o una antraciclina. El esquema PAF propuesto y administrado, a las dosis ya antes comentadas, da a los pacientes de muy bajos recursos, el beneficio de poder recibir las 3 drogas con mayor tasa de respuesta, para su cáncer metastasico, que además de no ser tan costoso, comparándolo con esquemas como EOX, ECF, ECX, EOF, es accesible, puesto que no requiere de bombas de infusión, catéteres centrales con riesgo de trombosis o endocarditis. El beneficio en sobrevida global fue de 1.8 meses a favor del triplete con antraciclinas, lo que se aproxima a lo reportado a nivel mundial, donde los esquemas basados en 3 drogas dan un beneficio de 2 meses. Aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa, este esquema demuestra que tiene toxicidad aceptable y ganancia de 1.8 meses en comparación con el esquema PF, por lo que puede ser una alternativa de tratamiento para aquellos pacientes con cáncer gástrico EC III irresecable o metastasico, de bajos recursos, que ignoremos status her2neu y que tengan ECOG de 0 a 2.

BIBLIOGRAFIA

1. GLOBOCAN 2008.
2. Rebecca Siegel, Deepa Naishhadham, Ahmedin Jemal. "Cancer Statics, 2013," CA Cancer Journal for Clinicians. 63: 11-30. Jan 2013.
3. Lewin J.K.A., H.D.; Gastrointestinal tract: Stomach. In: Juan R, editor. Surgical Pathology. Mosby, 2004

4. Keeney S, Bauer T.L., “Epidemiology of adenocarcinoma of the esofago gastric union”. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2006; 15 (4): 687
5. Tian W, Zhao Y, Liu S, Li X, et al. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(6):288
6. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340(11):825
7. Kim JP, Lee JH, Kim SJ, et al. Clinicopathologic characteristics and prognostic factors in 10 783 patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 1998;1(2):125
8. Yoo CH, Noh SH, Shin DW, et al. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000;87(2):236
9. Zacherl J, Zacherl M, Scheuba C, et al. Analysis of hepatic resection of metastasis originating from gastric adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg* 2002;6(5):682
10. Maconi G, Manes G, Porro GB. Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2008;14(8):1149
11. Murakami R, Tsukuma H, Ubukata T, et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 1990;65(5):1255
12. David Cunningham, William H. Allum, Sally P. Stenning., et al. “perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer”. *The new England Journal of Medicina*. 355;1 July 6, 2006.
13. Anna D. Wagner et al. “Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and Meta analysis based on aggregate data” *Journal of Clinical Oncology*. 24: 18 (2903-2909) 2006

14. Murad AM, Santiago FF, Petroniau A, et al: "Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer". *Cancer* 72: 37-41, 1993
15. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al: "randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *British Journal of Cancer* 71: 587-591. 1995
16. Scheithauer W, Kornek G, Hejna M, et al: "palliative chemotherapy versus best supportive care in patients with metastatic gastric cancer. A randomized trial". *Annals of Hematology* 73: A181, 1994 (suppl 2, abstract)
17. Edward Chu; Vincent T. DeVita, Jr; "Physicians' cancer Chemotherapy Drug Manual 2012"
18. Cunningham D, Okines AF, Ashley S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358(1):36.
19. Levi JA, Fox RM, Tattersall MH, et al: "analysis for a prospectively randomized comparison of doxorubicin versus doxorubicin, 5-fluorouracil and BCNU in advanced gastric cancer: implications for future studies". *Journal of Clinical Oncology* 4: 1348-1355, 1986
20. Lacave AJ., Baron FJ., Anton LM., et al; "Combination chemotherapy with cisplatin on 5FU 5 day infusion in the therapy of advanced gastric cancer a phase II trial". *Annals of Oncology* 2: 751-754. 1991.
21. Udo Vanhoefer., Philippe Rougier., Angel Lacave J: et al: "Final results of a randomized phase III trial of sequential High-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of European Organization for Research and Treatment of cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group" *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 18. No 14. 2648-2657. July 2000.

22. Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, et al. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: the Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21(1):54
23. Ajani J, Rodriguez W, Bodoky G. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplatin/5-FU (CF) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer (FLAGS). *JCO* 2009;27:4511
24. Van Cutsem E., Jaffer A. Ajani., Moiseyenko VM., 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”: *Journal of Clinical Oncology*. Vol. 24. No. 31. 4991-4997. Nov 1, 2006.
25. Cunningham D, Mansi J. Ford HT, et al: Epirubicin, cisplatin, and 5-fluorouracil (ECF) is highly effective in advanced gastric cancer. *Proc Am. Soc. Clin. Oncol* 10: 136, 1991 (abstr 412)
26. Bamas A., Hill ME., Cunningham D., et al: “epirubicin, cisplatin and protected venous infusion of 5-fluorouracil for esophagogastric adenocarcinoma: response, toxicity, quality of life, and survival”. *Cancer* 77: 1978-1985, 1996.
27. Andrew Webb., David cunningam., JH Scarffe. Et al: “Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer” *Journal of Clinical Oncology*, 15: 1. 261-267. Jan 1997.
28. P. Ross., M. Nicolson, D. Cunningha., et al: “prospective randomized trial comparing mitomycin, Cisplatin, and protected venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI-5-FU in advanced esophagogastric cancer” *Journal of Clinical Oncology*. 20:8. 1996-2004. April 15, 2002.

29. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 2008;19(8):1450
30. Nardi M, Azzarello D, Maisano R, et al. FOLFOX-4 regimen as first-line chemotherapy in elderly patients with advanced gastric cancer: a safety study. *J Chemother* 2007; 19(1):85.
31. Park SH., Lim DH., Park K., et al “A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC)” *Journal of Clinical Oncology*. 29: supp abs 4004. 2011.
32. Van Cutsem E, Kang Y, Chung H, et al. Efficacy results from the ToGA trial: a phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced cancer (GC). *J Clin Oncol* 2009;27(18 Suppl): abstract LBA450.
33. Atsushi O., Manish A. Shah., Eric Van Cutsem., et al: “bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind. Placebo-controlled phase III study” *Journal of Clinical Oncology*. 29: 30. 3968- 3976. Oct 20, 2011
34. Dennis J. Slamon MD., PHD., Brian Leylan-jones MD., Steven Shak MD., et al. “use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her for metastatic breast cancer that overexpresses her2” *N Engl J Med* 2001;344(11): 783-92.

APENDICE:

Fig 1



Fig 2

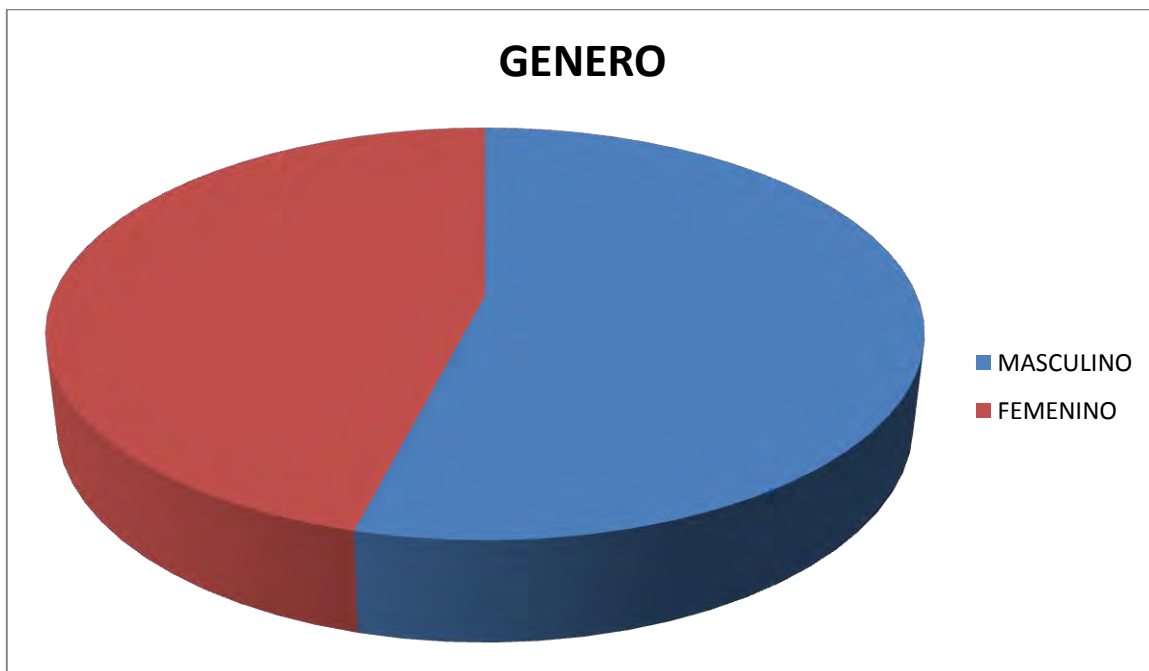


Fig 3



Fig 4

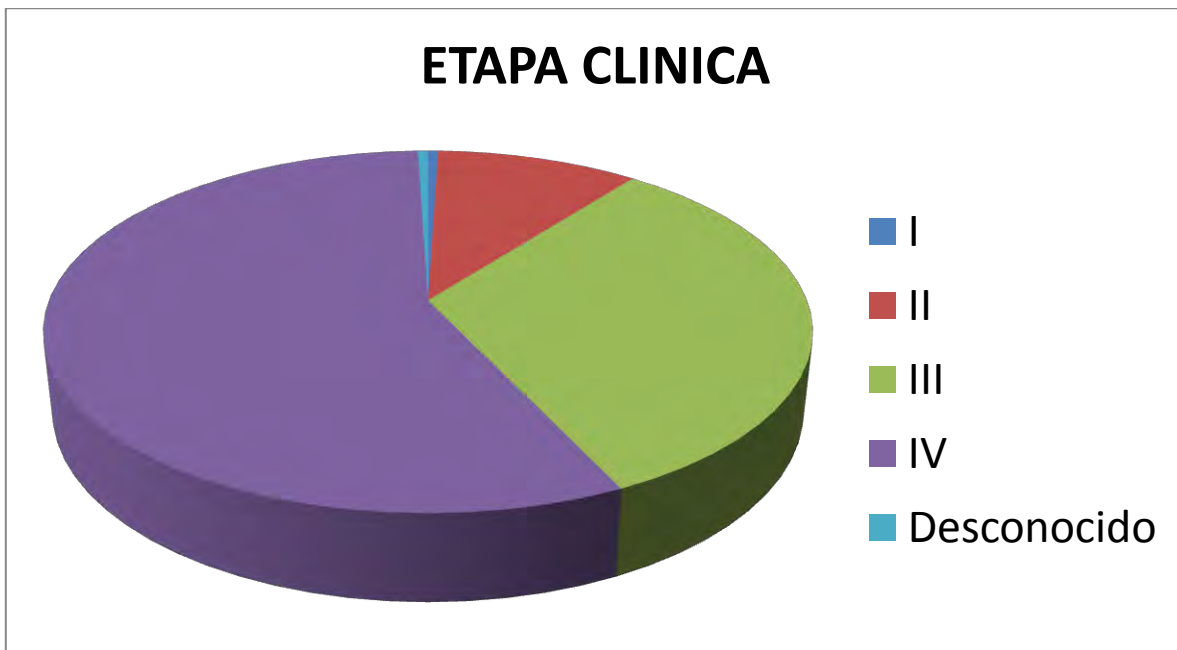


Fig 5

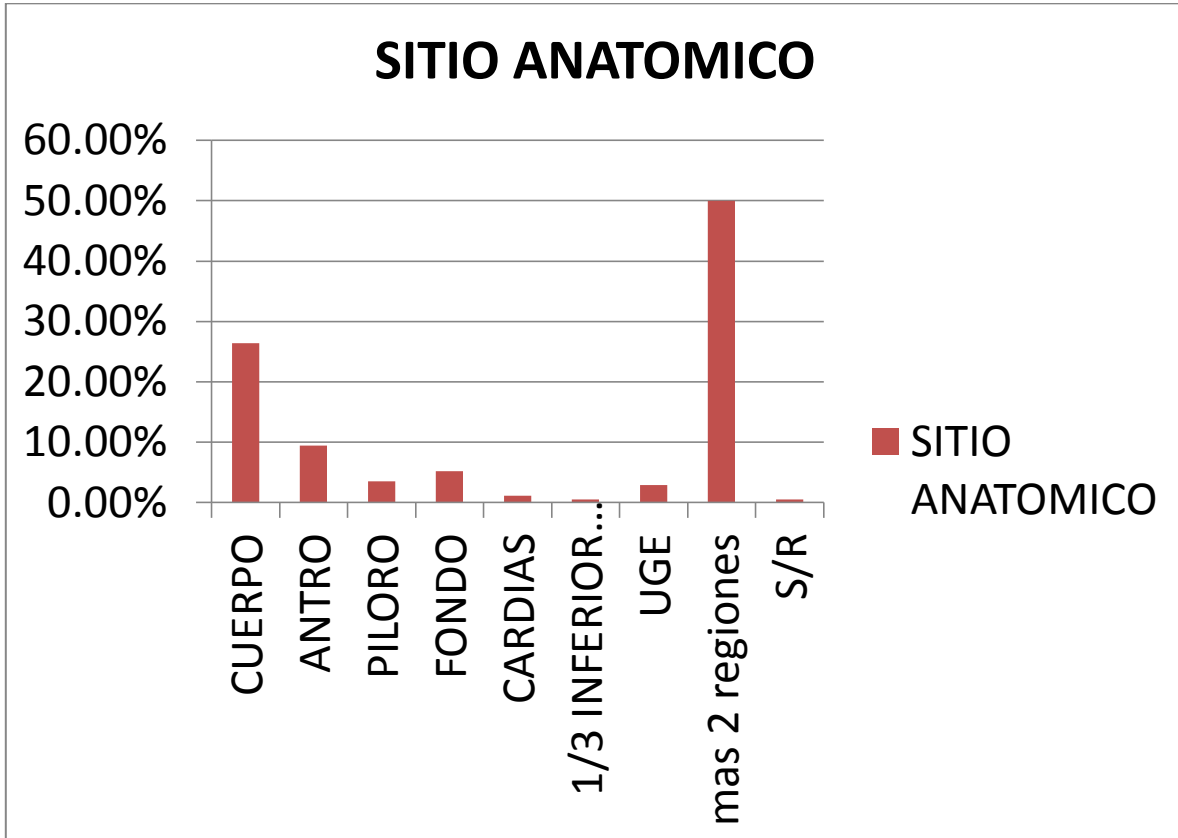


Fig 6

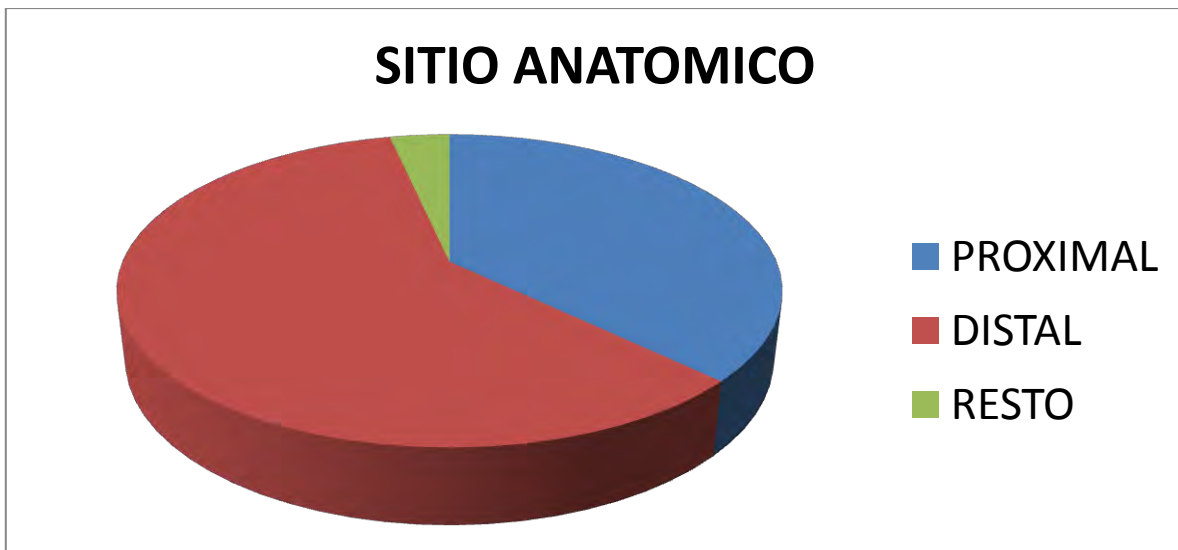


Fig 7A

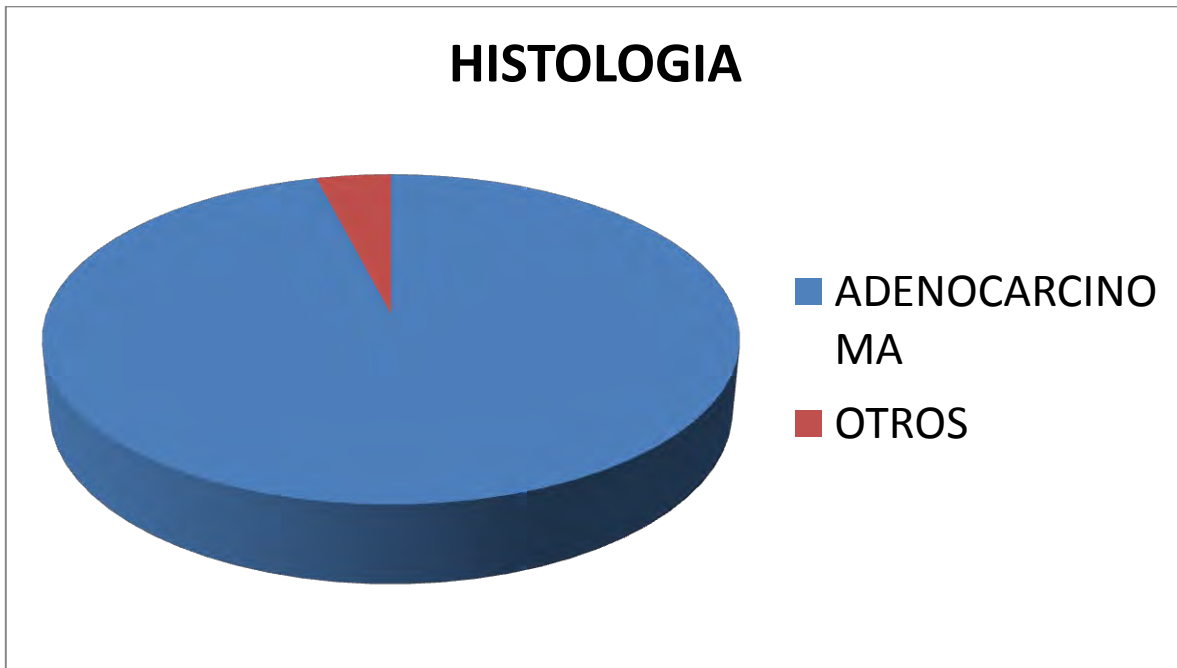


Fig 7B

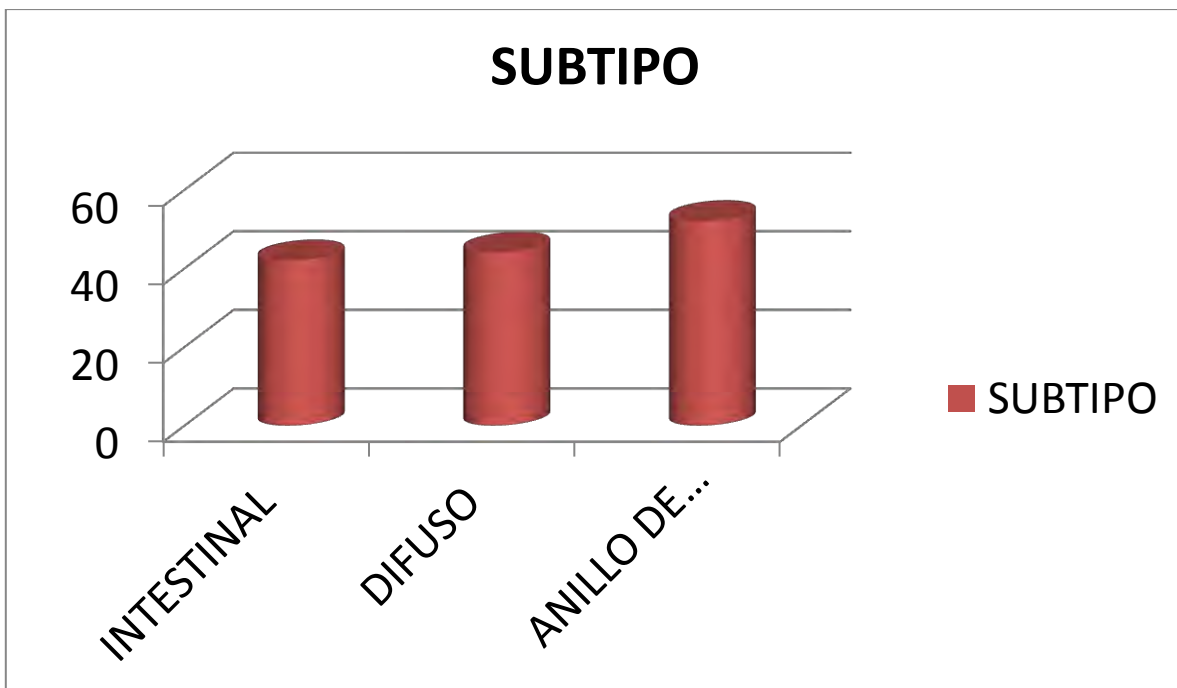


Fig 8

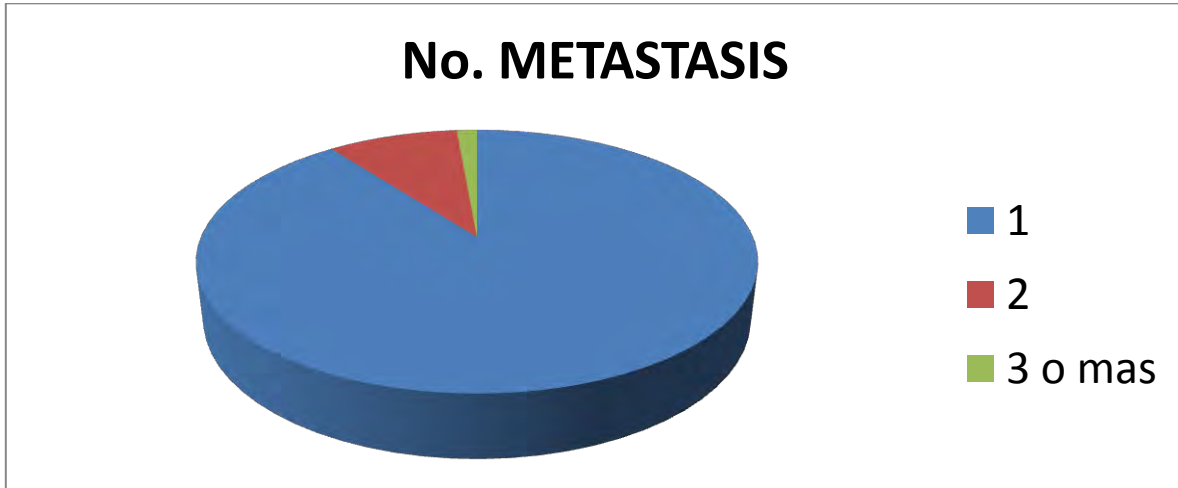


Fig 9

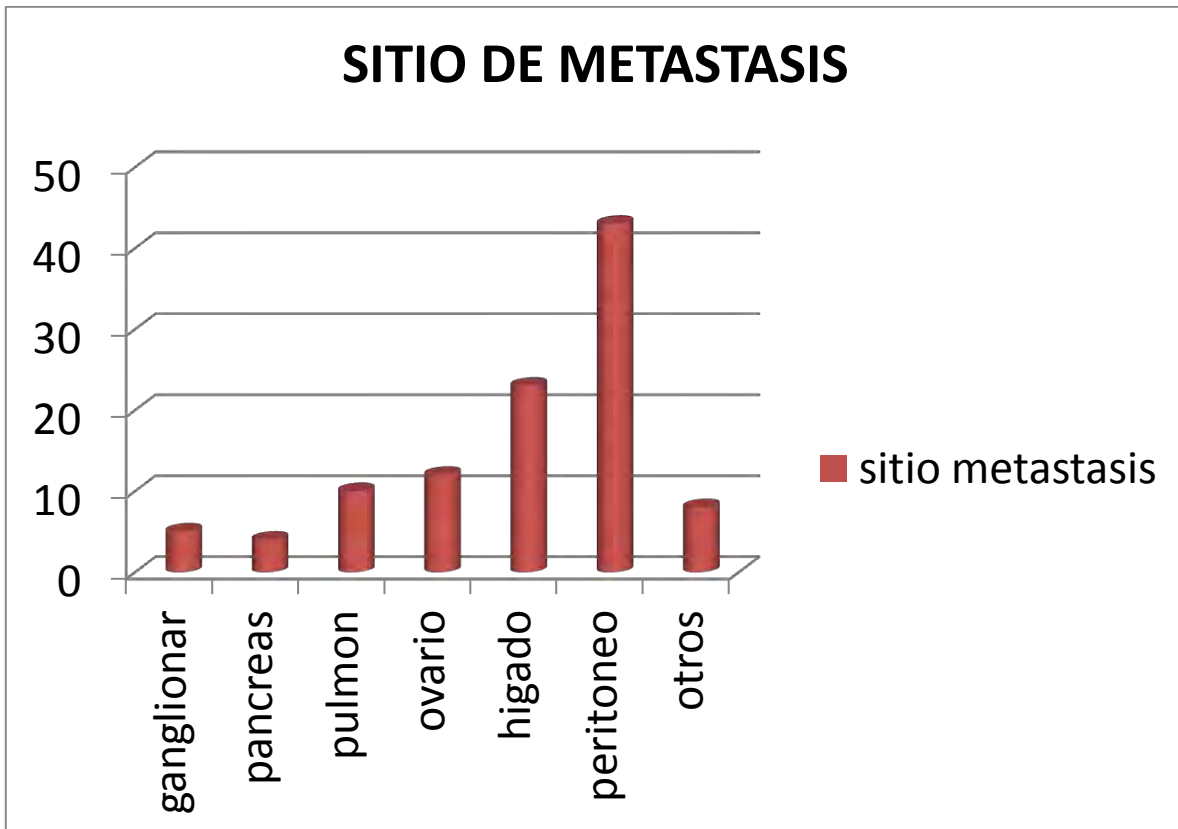


Fig 10

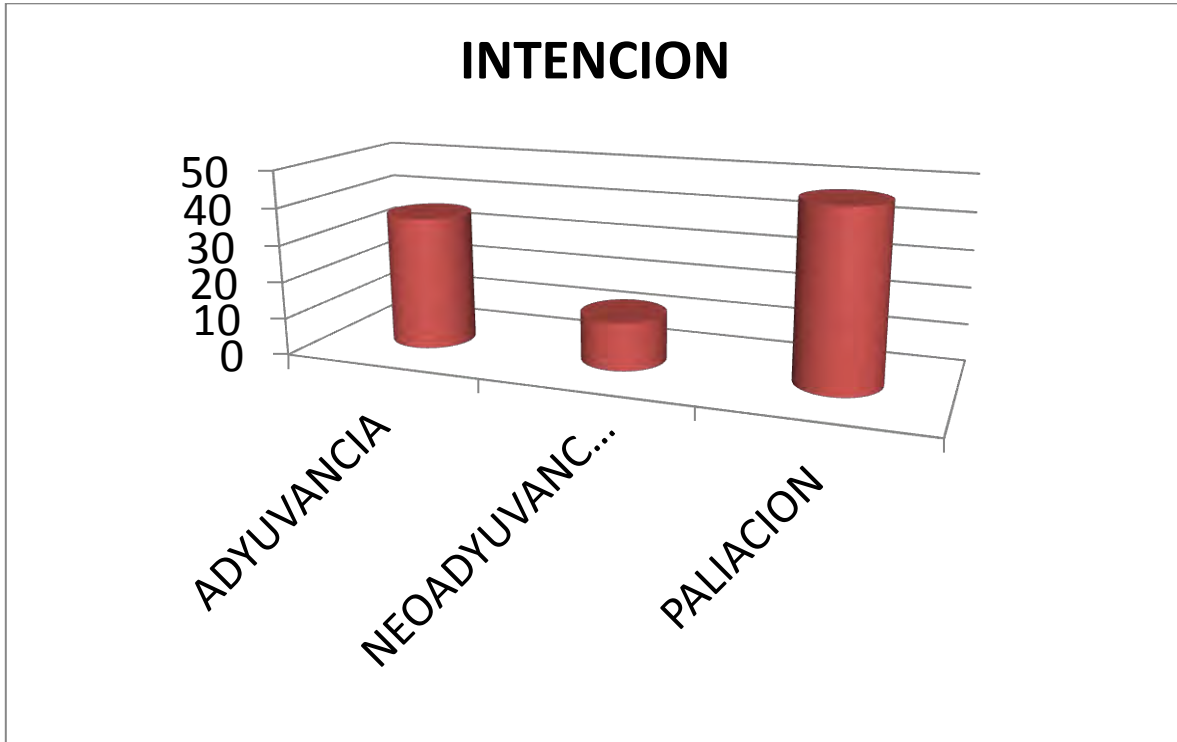


FIG 11

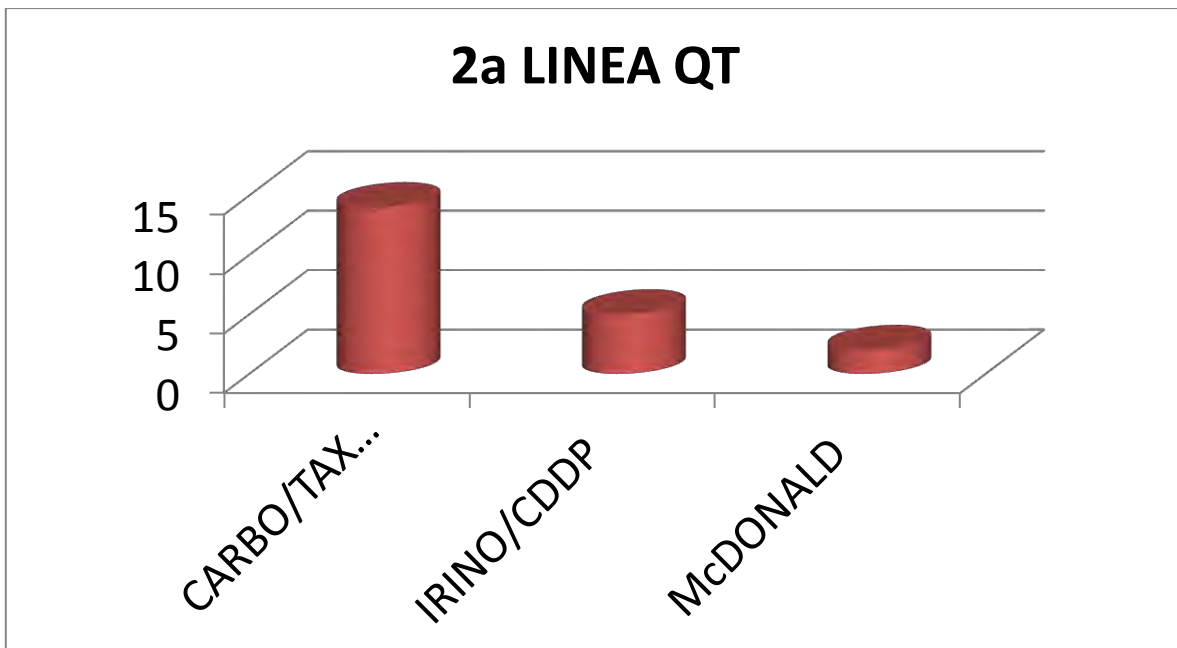


Fig 12a distribución por grupos de genero e intención de tratamiento

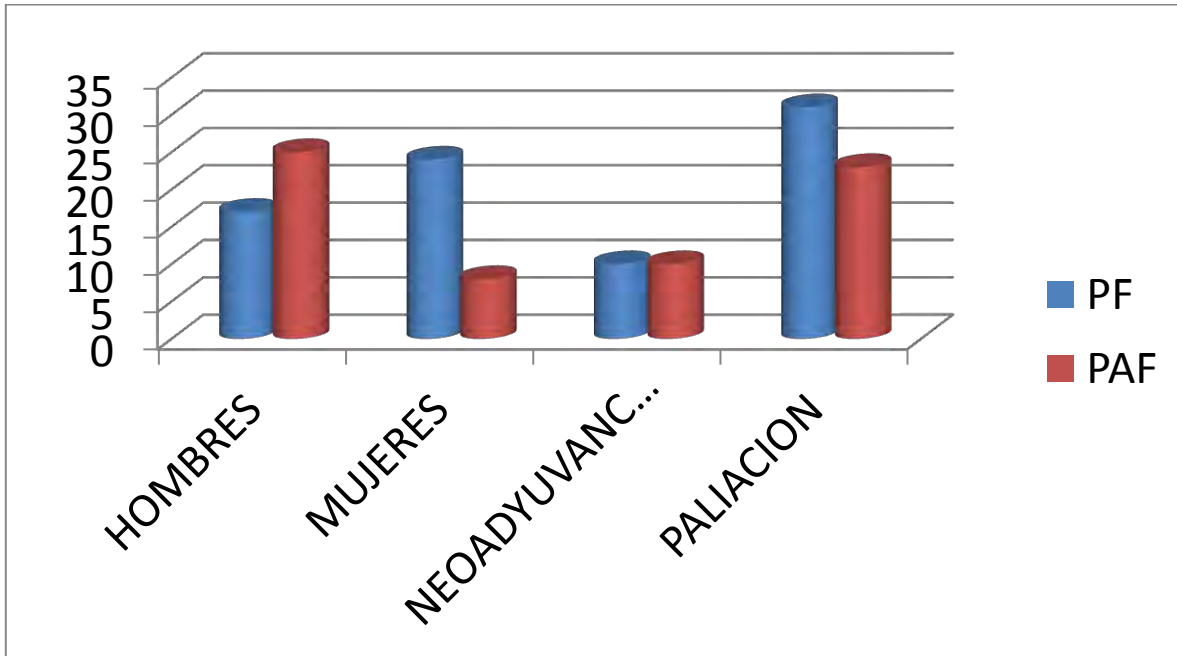


Fig 12b distribución de grupos por ECOG

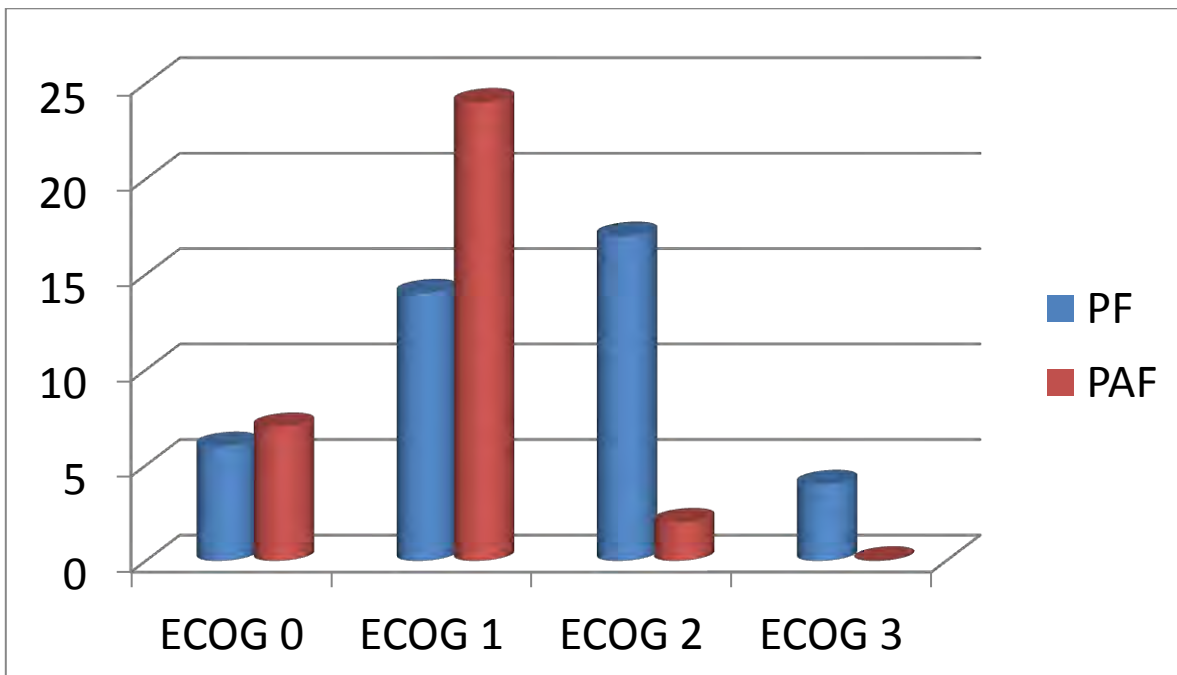


Fig 12c distribución por grupos de tratamiento y grupos etarios

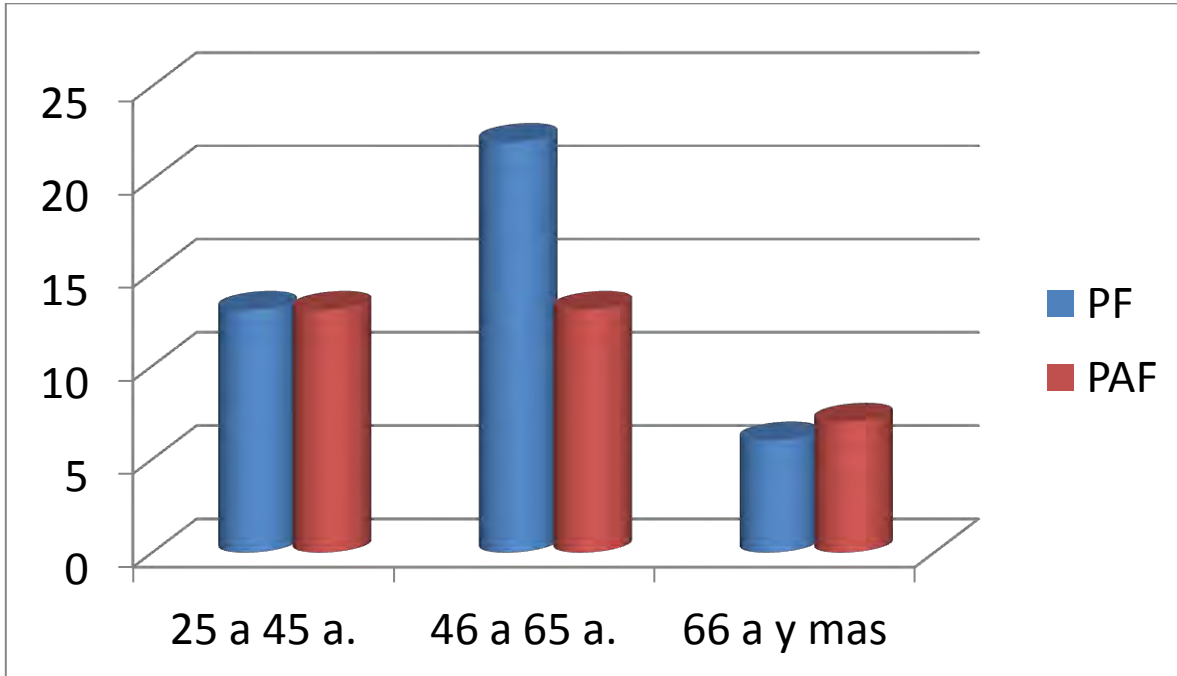


Fig 12d distribución por subtipo histológico

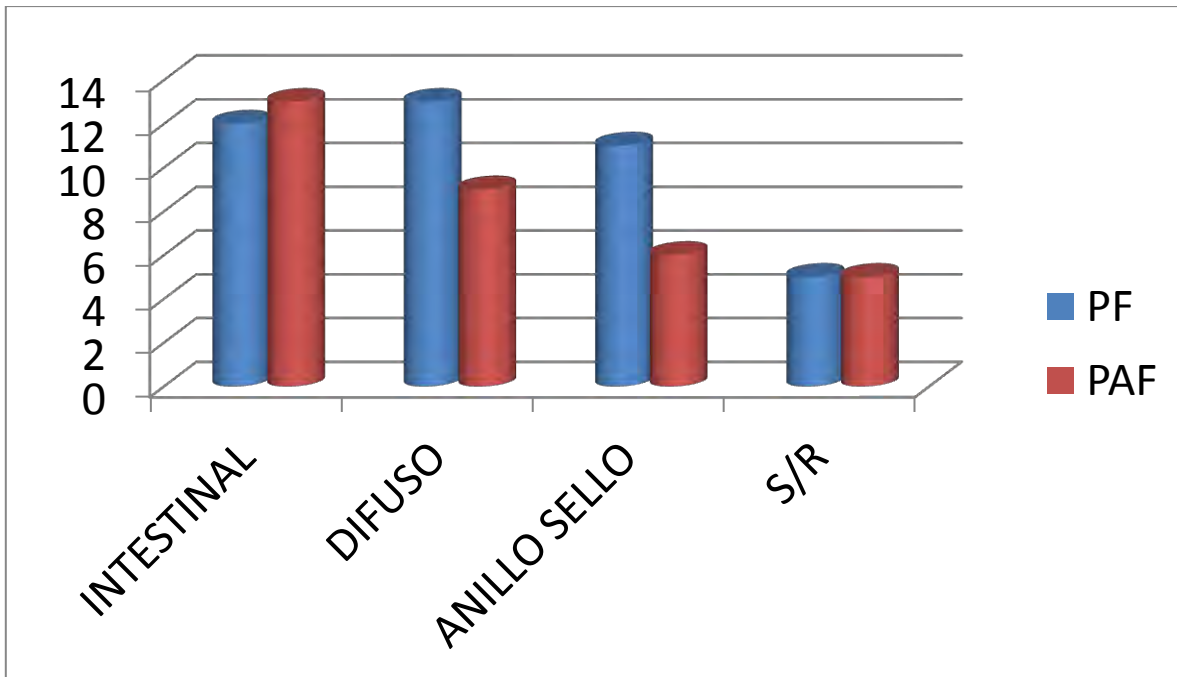


Fig 12e distribución por sitio anatómico y grupo de tratamiento

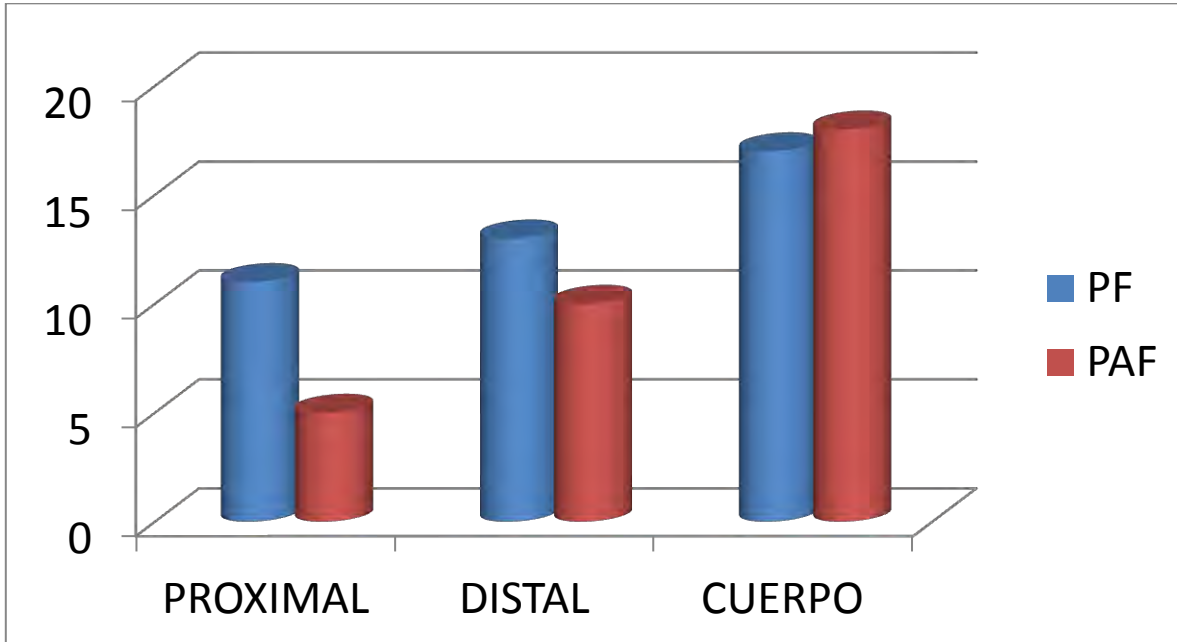


Fig 12f distribución por grupo de tratamiento y etapa clínica

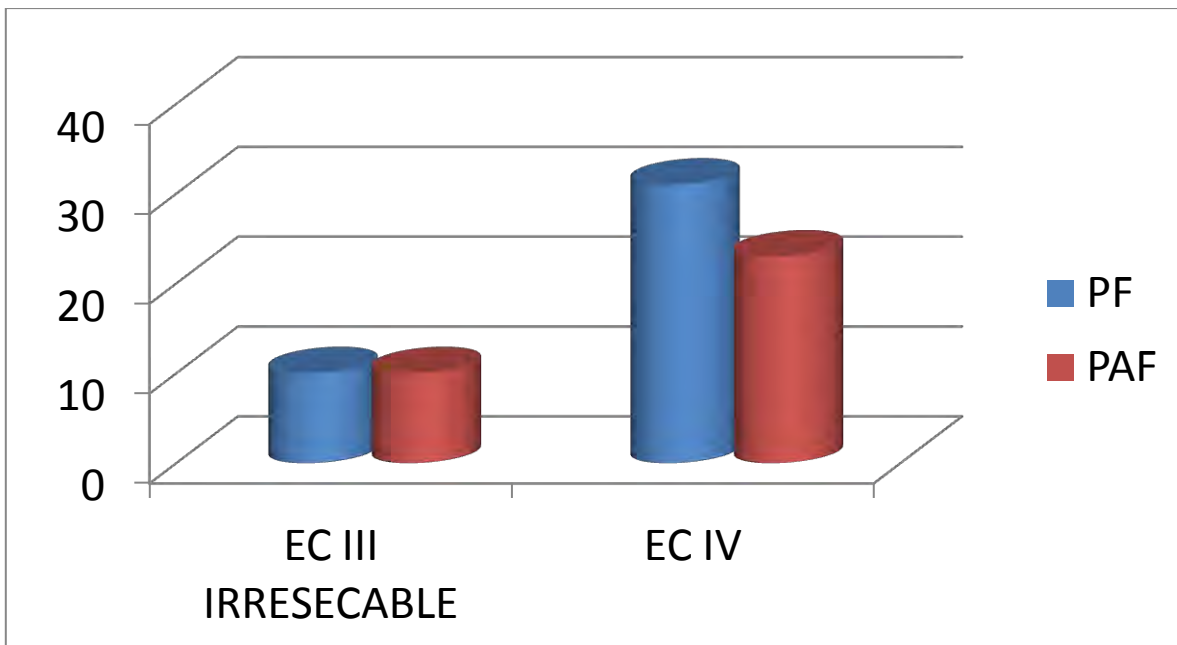


Fig 12g distribución por grupo y ajuste de tratamiento

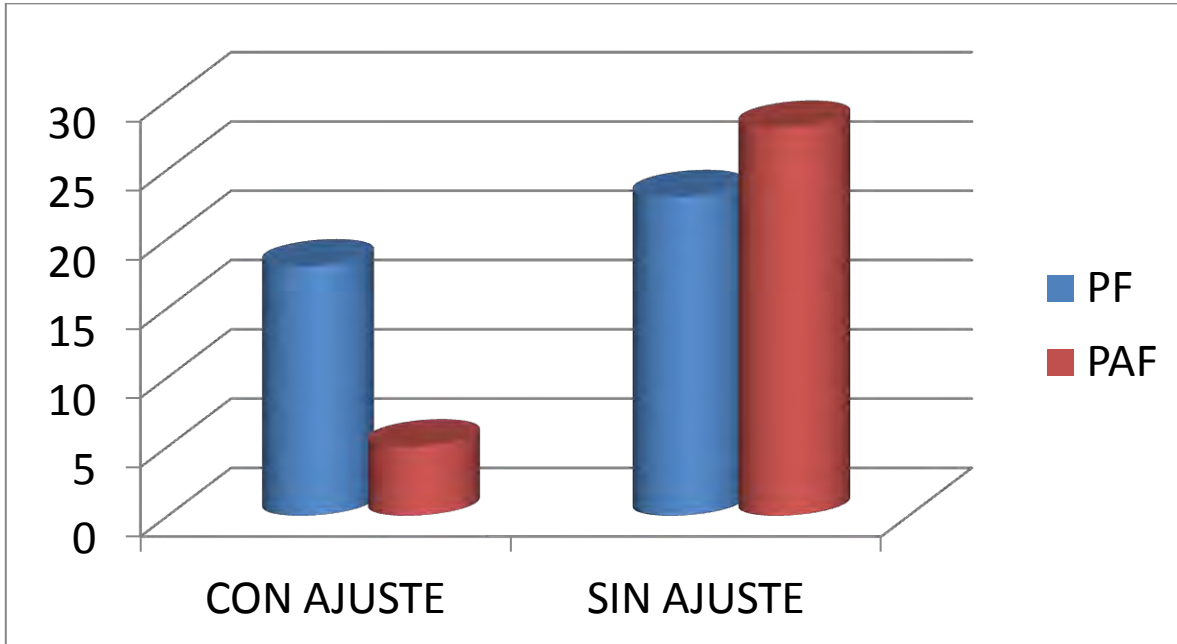


Fig 13a distribución por grupos de tratamiento y motive de suspensión de QT

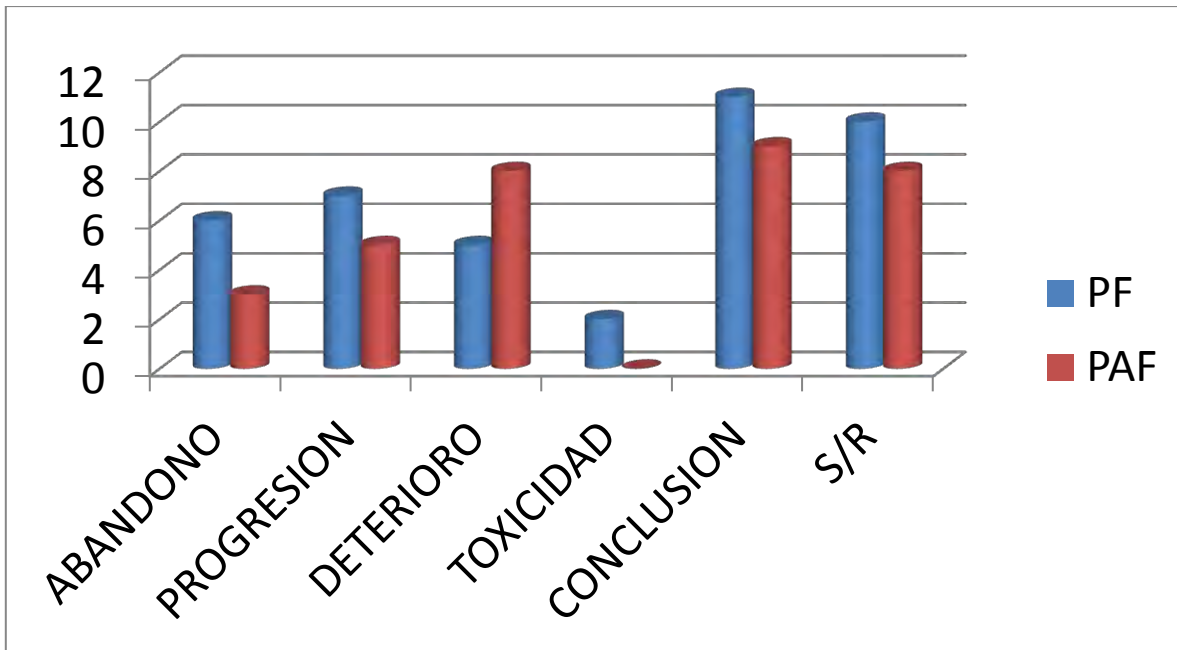


Fig 13b distribución por grupo de tratamiento y principal toxicidad

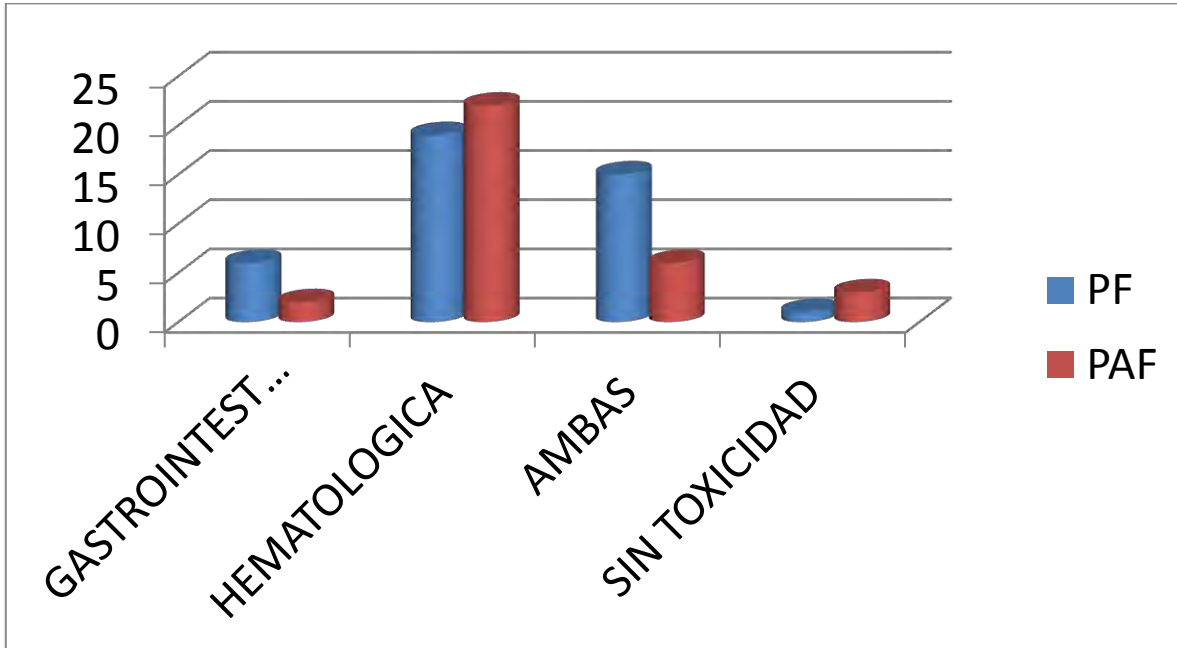


Fig 13c distribución por grupo de tratamiento y desenlace

