



FACULTAD DE MEDICINA.  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA.



## TESIS.

**“Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico en estadio IV en quimioterapia de primera línea.”**

PRESENTA.

Dr. Renato Leal Castillo.

Residente de Oncología Médica.

Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.

ASESOR METDOLÓGICO: TUTOR.

Dr. Miguel Quintana Quintana.

Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica.

Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.

ASESOR CLÍNICO:

Dr. Juan Alejandro Silva.

Jefe de servicio de Oncología Médica.

Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.

Ciudad de México 2016



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.

## FIRMAS.

---

Dr. Renato Leal Castillo.  
Residente de Oncología Médica.  
Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.  
Tel: 771 1659143.  
[ren\\_leal@hotmail.com](mailto:ren_leal@hotmail.com)

---

ASESOR METODOLÓGICO: TUTOR.  
Dr. Miguel Quintana Quintana.  
Médico Adscrito al servicio de Oncología Médica.  
Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.  
Tel:55 14 21 61 81.  
[quintanaqm@hotmail.com](mailto:quintanaqm@hotmail.com).

---

ASESOR CLÍNICO:  
Dr. Juan Alejandro Silva.  
Jefe del servicio de Oncología Médica.  
Médico titular del curso de Oncología Médica.  
Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.  
Tel:55 54 38 81 37.  
[drsilva@mexis.com](mailto:drsilva@mexis.com).

---

Dr. Gabriel Gonzalez Ávila.  
Jefe de División del servicio de educación y enseñanza.  
Hospital de Oncología Médica CMN S-XXI.

## **PRÒLOGO.**

El cáncer gástrico esta considerado dentro de los cuatro principales canceres a nivel mundial, debido a su alta tasa de incidencia y mortalidad, principalmente por su comportamiento incidioso y por consiguiente deteccion en estadios clínico avanzados, en la actualidad se cuenta con varias opciones bien establecidas de tratamiento que incrementan la tasa de respuesta, sobrevida libre de progresión y tiempo de supervivencia global, aunque este beneficio es limitado, de ahí que determinar cuales son las mejores opciones de tratamiento dentro de nuestra bateria de esquemas, que prolonguen la sobrevida, en conjunto con una menor toxicidad que nos brinde un mayor apego al tratamiento, y por consiguiente mejorar la calidad de vida del paciente.

## ÍNDICE GENERAL

Portada	1
Firmas	2
Prólogo	3
Índice	4
Dedicatorias	5
Resumen	6
Introducción	7
Antecedentes	8
Epidemiología	8
Factores de riesgo	8
Presentación clínica	12
Diagnóstico	13
Estadificación	13
Tratamiento	15
Justificación	21
Planteamiento del problema	22
Hipótesis	22
Objetivo primario y secundario.	22
Material y Métodos	23
Diseño	23
Universo de trabajo y población de estudio	23
Muestreo	23
Criterios de selección	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	24
Criterios de eliminación	24
Definición de variables	24
Análisis estadístico	26
Resultados	28
Análisis e interpretación de resultados	28
Discusión	32
Conclusión	33
Tabla de resultados	34
Gráficos de resultados	35
Resultados de factores pronósticos	40
Tabla de contenidos	44
Aspectos éticos	44
Cronograma de actividades.	48
Anexos	49
Bibliografía	55

## **DEDICATORIA.**

A mis padres, que con su apoyo y comprensión me impulsaron a cumplir mis objetivos trazados, siempre guiados por el amor, el respeto a la profesión y la vida.

A mis hijos que por ser esencia de mi vida, me motivan y alientan a mejorar cada día, aminorando las jornadas de trabajo, al intentar proveer un mejor bienestar para ellos, impulsado por el amor y su cariño que me retroalimenta.

A mi familia que con su interés, preocupación y ejemplo me han ayudado a forjar mi empresa en la vida.

A mi mujer que con su amor y apoyo me alienta para seguir avanzando.

A mi profesor tutor de este trabajo; Dr. Miguel Quintana Quintana y sin dejar atrás a mi amigo del alma, Dr. Roberto Ivan Romero Diaz

## RESUMEN:

Cáncer gástrico es la quinta causa en incidencia y la tercera causa de mortalidad a nivel mundial, la incidencia en México no se lleva registro, sin embargo en Estado Unidos se diagnostica 24,590 pacientes nuevos, y 10,702 muertes en el 2015. El adenocarcinoma, representa entre 90 y 95% de todas las neoplasias malignas gástricas. La edad mas frecuente es en la sexta y séptima década de la vida. Sin embargo, en las personas entre 25 y 39 años, ha habido un aumento de la incidencia de cánceres gástricos, existen estudios ya concluyentes en los que se ha demostrado que la dieta rica en aminas, alimentos salados y ahumados aumenta el riesgo de presentar cáncer gástrico[1]. Otros factores de riesgo son, Infección gástrica por *Helicobacter pylori*, edad avanzada, metaplasia intestinal, anemia perniciosa, enfermedad de Menetrier (gastritis hipertrófica gigante), y poliposis adenomatosa familiar. En la actualidad hay nuevas terapias que a pesar de ser muy costosas, no ha incrementado la sobrevida global mas allá de 13 meses, es por esta razón que se quiere analizar los casos ya tratados en nuestra institución compararlos con los de la literatura internacional. El presente estudio es un análisis retrospectivo de casos con cáncer gástrico avanzado, con el fin de establecer la supervivencia libre de progresión a primera línea de quimioterapia sola, comparada con la de la literatura mundial con quimioterapia combinada con terapia biológica. **Objetivos.** Determinar factores pronósticos que afectan la supervivencia libre de progresión con esquema de quimioterapia sola versus con la de la literatura mundial que combina quimioterapia mas terapia biológica, en primera línea, en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Métodos:** Cohorte histórica, se realizo el análisis con el programa SPSS versión 20. **Resultados:** De acuerdo a la base de datos en el servicio de oncología medica, a partir del 04 de enero del 2010, al 31 de diciembre del 2012, se tiene censados 552 pacientes, recolección de datos en consulta externa de primera vez, de estos 319 pacientes se estadificaron como estadio IV, de los cuales 247 pacientes cumplieron con los criterios, se detecto que el esquema de ECF (modificado) se utilizo en un 27.9 % (de 4 a 14 ciclos), capecitabine/5 fluracilo - oxaliplatino en un 24.7 % (de 3 a 12 ciclos), FUP en un 22 % (de 3 a 11 ciclos), paclitaxel –platino 10% de 4 a 12 ciclos), capecitabina monodroga en un 14.2 % ( 2 a 7 ciclos). La SLE media en general fue 5.42 (3 a 12 meses ) y SLP fue ECF modificado fue de 6.6 meses, (3 a 12 meses), de FUP fue 5.4 meses (3 a 10 meses), para capecitabine/5 fluracilo-oxaliplatino fue de 5.9 meses (3 a 10 meses), en el esquema de paclitaxel –platino fue de 5 meses (3 a 11 meses), para capecitabine como monodroga fue de 4.2 meses ( 3 a 7 meses). En comparación con lo reportado a nivel mundial se mostro una diferencia en SLP de 1.7 meses, ( 5.3 vs 7 meses). La comparación de resultados con los esquemas con terapia blanco (trastuzumab) mostro una diferencia de 1.3 meses (5.4 vs 6.7), siendo el de mejor para trastuzumab. **CONCLUSIÓN.** Los pacientes con cáncer gástrico estadio IV, que recibieron quimioterapia de primera línea, en el Hospital de oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, presentaron periodos similares en sobrevida libre de enfermedad comparados con pacientes referidos en la literatura mundial, aun a pesar dela la heterogeneidad de los esquemas utilizados, y falta de terapia biológica.

## **INTRODUCCIÓN.**

Al ser el cáncer gástrico uno de los principales problemas de mortalidad a nivel mundial y en nuestro país, esto debido a que ha mostrando muy pobres tasas de respuesta a los tratamientos utilizados en estadios clínicos avanzados, con importante impacto en la población, mostrando un aumento el grupo en edad reproductiva, y edades tempranas, como es el caso de las asociadas a mutaciones genéticas específicas, lo que ha hecho necesario analizar el comportamiento de la enfermedad en nuestro país, y cuales son las opciones de tratamiento con las que se cuenta dentro de nuestro sistema de salud, teniendo como importante muestra representativa a la población cautiva en sistema de seguridad social del Instituto Mexicano del Seguro Social, la cual atiende a mas del cincuenta porciento de la población con esta patología en el país, y siendo el Hospital de oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI por excelencia el hospital de referencia a tercer nivel, contando con la mayor cantidad de casos atendidos de esta enfermedad. Por consiguiente el determinar las tasas de respuesta obtenidas con los tratamientos utilizados dentro de esta institución nos dan una clara muestra del comportamiento de la enfermedad en nuestra población, y al hacer una comparativa con el comportamiento a nivel mundial, tendremos una mejor visión de cuales son los principales esquemas utilizados por nuestro medio, y las respuestas obtenidas, ayudando a optimizar recursos y determinar estrategias a seguir.

Asociado a una falta de recursos en los esquemas de quimioterapia y acceso a tratamientos denominados “terapias blanco”, como es el caso del uso de trastuzumab en pacientes con sobre-expresión de receptor Her2-neu, el cual a mostrado mejores tasas de respuesta en los estudios clínicos realizados a la fecha en la literatura internacional, pero que el impacto en sobrevida global es limitado, por lo que es importante realizar un sub análisis con los resultados obtenidos y determinar su utilidad, primero realizando la determinación por inmunohistoquímica del receptor Her 2 neu, y posteriormente valorar la incorporación del biologico dentro de las opciones de tratamiento en nuestra institución.



## **ANTECEDENTES.**

### **Epidemiología.**

El cáncer gástrico es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial con una alta tasa de mortalidad, ya que ocupa el cuarto lugar en casos nuevos en hombres con un total de 640 600 pacientes, y quinta causa en mujeres con 349 000 pacientes, por otra parte ocupa el tercer lugar de muertes en hombres con 464 000 pacientes y la cuarta en mujeres con 275 100 pacientes, solo detras del cáncer de pulmonar, de mama y colorrectal.

En estados unidos el cáncer gástrico permanece relativamente común entre grupos étnicos, especialmente japòn-americanos y algunos grupos hispanos (1). Con un estimado de 24 590 casos de primera vez y 10 720 defunciones (2). La incidencia del cáncer del estomago proximal y de la unión esofagogástrica (UEG) se esta elevando rápidamente en muchas poblaciones de Europa y Norte de América, pero las razones son poco comprendidas (3 ).

Por otra parte en México se considera la quinta causa de muerte de los tumores solidos, solo por detrás de los cánceres de mama, próstata, pulmón y ovario, esto de acuerdo con el registro nacional histopatología reportado por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del 2008, área de estadísticas vitales. Defunciones del 2006 y 2007.

### **Factores de riesgo.**

Se ha atribuido a varios factores, tales como el incremento en el consumo carne procesada, y alimentos en conservación (como la preservación con sal), contaminación bacteriana y de hongos, baja ingesta de antioxidantes. En el 2007 los alimentos salados y la sal fueron clasificados como probable factor de riesgo para cáncer gástrico por parte de la fundación de investigación de cáncer mundial y el instituto americano para investigación de cáncer, sin encontrar una asociación con el estatus de infección de por H. Pylori y virulencia, tabaquismo, sitio del tumor o tipo histológico (4).

En 1980 el descubrimiento de *Helicobacter pylori*, una bacteria espiral gram –negativa, y el Instituto Nacional de Salud en 1994 le reconoce como una causa de úlceras gástricas y duodenales, un año posteriormente la agencia internacional para investigación de cáncer (IARC) una parte de la organización mundial de la salud (OMS), le declaro ser un grupo de carcinógeno humano 1 para cáncer gástrico, ya que conduce a una gastritis crónica activa lo cual es un factor de riesgo tanto para adenocarcinoma gástrico como intestinal (5). En la mucosa gástrica infectada por *H. Pylori* se encuentra una significativa alteración en la expresión de p53-regulado inductora de apoptosis (p53AIP1) podría ser alta cuando la inflamación es severa o la metaplasia intestinal esta presente. La expresión insuficiente de p53AIP1 podría jugar un papel en carcinogénesis gástrica en pacientes con la infección (6).

La infección por virus de Epstein-Barr (VEB) es detectado en 2 a 16% de adenocarcinoma gástrico a nivel mundial; hay una alta frecuencia en tumores de la porción proximal y media del estomago. Varios genes relacionados (incluyendo EBER-1, EBER2, EBNA1, LMP2A, BARF0, y BARF1) son expresados en cáncer gástrico. Sin embargo, en contraste a *H. Pylori*, su papel en la carcinogénesis no esta establecido, se realizo un examen de 1918 pacientes con CG entre en 1976-1995, considerando el genero, histología especifica, edad y localización del tumor, detectando un 4.5 de TI y 6.1% de TD, con predominio masculino en TD ( $P < 0.001$ ), con una disminución en relación con la edad en el TI con un pico alrededor de los 70 años (7).

Histologia.

El cáncer gástrico es usualmente un adenocarcinoma que surge en el estomago, e incluye a tumores que surgen en el o por debajo de la unión gastroesofágica (denominados tumores de la unión tipo II y tipo III), así también requieren ser estadificados de acuerdo al grado de invasión y diseminación. Hay dos principales variantes histológicas de adenocarcinoma gástrico, el mas frecuente es el “Tipo intestinal” llamado así debido a su similitud morfológica al adenocarcinoma que surge en el tracto intestinal, y el menos común cáncer se denomina de “tipo difuso” el cual esta caracterizado por perdida de adhesión intercelular, causada por una mutación germinal en la adhesión celular de la

proteína E-caderina (CDH1). Así también se denominan como intestinal (bien diferenciado) y difuso (pobrementemente diferenciado o indiferenciado), mostrando distinta apariencia morfológica, epidemiología, patogénesis, y perfil genético. La diferencia morfológica es atribuible a moléculas de adhesión intercelular, las cuales están bien preservadas en tumores de TI y defectuosas en carcinomas difuso. En el tumor intestinal, las células se adhieren una a otra, y tienden a disponerse por sí mismas en formación tubular o glandular, similar a los adenocarcinomas que surgen por ellos mismos en el tracto gastrointestinal (de ahí su designación en tipo intestinal). En contraste una pérdida de la adhesión de las moléculas en el carcinoma difuso que le permite crecer e invadir a estructuras adyacentes sin formación de túbulos o glándulas (8).

El tipo intestinal (TI) es más común en masculinos de pacientes de mayor edad, se ha relacionado con factores ambientales en la patogénesis y usualmente sigue una secuencia de gastritis crónica atrófica, metaplasia intestinal y displasia mientras el tipo difuso (TD) es más común en pacientes jóvenes con índice menor de hombre – mujer, este se origina de mucosa gástrica sana, de gastritis no atrófica y relacionada con factores genéticos, teniendo una mayor agresividad biológica, y riesgo de metástasis linfática, extranodal (tal como nódulos para-aórticos), mayor estadio clínico y propensión a diseminación peritoneal, con un riesgo de recurrencia del 69% con involucro seroso vs 20% del tipo intestinal, reduciendo las posibilidades de cura (9).

El cáncer gástrico difuso sufre engrosamiento y rigidez de la pared gástrica con fibrosis reactiva, también llamada linitis plástica gástrica, con una gran propensión a la infiltración difusa, metástasis masiva a nódulos linfáticos y diseminación peritoneal, con una tasa de erradicación menor de 30% incluso de resección RO, con supervivencia a 5 años no mayor de 5%, (10).

La diferencia morfológica es atribuible a moléculas de adhesión intercelular, las cuales están bien preservadas en tumores de TI y defectuosas en carcinomas difuso. En el tumor intestinal, las células se adhieren una a otra, y tienden a disponerse por sí mismas en formación tubular o glandular, similar a los adenocarcinomas que surgen por ellos mismos en el tracto gastrointestinal (de ahí

su designación en tipo intestinal). En contraste una pérdida de la adhesión de las moléculas en el carcinoma difuso que le permite crecer e invadir a estructuras adyacentes sin formación de túbulos o glándulas (11).

Como parte del protocolo de análisis se debe determinar la sobre-expresión de HER 2, debido a que el gen del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) y/o proteína de expresión HER 2 se ha implicado en el desarrollo de adenocarcinoma gástrico y de UEG, se ha reportado la presencia de amplificación y sobre-expresión va de 12% a 27% y de 9% a 23%, respectivamente, en las muestras de los pacientes analizados en estudios aleatorizados en los que se analizaron esquema de tratamiento de quimioterapia (12).

La positividad de HER 2 también varía con el subtipo histológico (más frecuente el tipo intestinal con un rango de 12% a 33% que el difuso en un rango de 6% a 8%), así como un grado tumoral diferente (moderadamente diferenciado más frecuente que el pobre diferenciado). Dentro de estudio en el que se evalúa el tratamiento con trastuzumab con quimioterapia (estudio ToGA) en pacientes con HER 2 positivo y CG avanzado, dentro del cual se detectó una tasa de positividad de 33%, 21%, 32% y 6% respectivamente en pacientes con adenocarcinoma de la UEG, adenocarcinoma gástrico, cáncer intestinal y difuso, o cáncer de tipo mixto (13).

La inmunohistoquímica es la más amplia prueba inicial utilizada para evaluar la sobre-expresión de HER2, evaluando la inmunotinción de membrana de las células tumorales incluyendo intensidad, extensión de la tinción y el porcentaje de inmunoreactividad de las células tumorales, con una escala de 0 a 3 (+). La fluorescencia de hibridación in situ (FISH) es considerada en IHQ indeterminado, el cual expresado como el índice entre el número de copias del gen HER 2 y el número de centrómeros en el cromosoma 17 (CEP17) dentro del contenido del núcleo en al menos 20 células cancerígenas (HER2:CEP17). De acuerdo con el colegio americano de patólogos, la intensidad uniforme de la tinción de membrana en más de 30% de las células tumorales es considerado positivo a la sobre-expresión de HER2. Por otro lado debido a la tinción incompleta de la membrana

en un patrón basolateral y una gran heterogeneidad tumoral, se ha considerado que el sistema de escala utilizado para cáncer de mama, no identifica muchos pacientes que podrían ser candidatos a terapia anti-HER2,(32). Por lo anterior se considera una modificación al sistema de escala evaluando el área de corte de al menos 10% de las células tumorales teñidas, este sistema fue utilizado en el estudio ToGA, donde se detecto positividad de IHQ para HER2 de (5.4% vs 11% con la escala convencional y la modificada) (14).

Existe controversia sobre el pronóstico en los pacientes con el estatus del HER 2, algunos lo asocian a pobre pronostico, y otros lo limitan solo aun pequeño grupo de pacientes con histología de tipo intestinal, por lo que la principal aplicación clínica del estatus de HER 2 es utilizado en el manejo de pacientes con enfermedad metastásica o avanzada.

### **Presentación clínica.**

En el curso de la enfermedad mas del 50% de los pacientes se encuentran sin desarrollar síntomas, presentándose con una enfermedad localmente avanzada e incurable al momento del diagnostico, siendo estos considerados como fuera de tratamiento quirúrgico, la cual es la principal opción de tratamiento con intento curativo, debido a que solo en los países con mas alta incidencia, el resto de los países no lleva un sistema de tamizaje en forma rutinaria que permita realizar detecciones en forma mas temprana.

Perdida de peso y dolor abdominal son los síntomas mas comunes en diagnóstico inicial, la perdida de peso usualmente resulta de la ingesta calórica insuficiente mas que un incremento en el catabolismo y podría ser atribuible a anorexia, nausea, dolor abdominal, saciedad precoz,

y/o disfagia. Cuando se presenta, dolor abdominal tiende a ser epigástrico, difuso y leve al inicio de la enfermedad pero mas severo y constante conforme la enfermedad progrese (19x).

## **Diagnóstico.**

La biopsia es el método diagnóstico además de ayudar a completar la estadificación, ya que incluye el sitio de surgimiento de la lesión tumoral, proximal o distal, (así como punto medio en relación con la unión esofagogástrica), el tipo histológico, invasión tumoral, grado patológico (requerido para el grupo de estadificación, incluyendo evaluación de invasión linfocelular (ILV), profundidad de la invasión tumoral, estado de la mucosa y profundidad de márgenes. En caso de resección quirúrgica se debe determinar estado nodal, número de nódulos linfáticos resecados. En caso de gastrectomía con quimioterapia y radioterapia y sin tumor residual voluminoso, el sitio del tumor podría ser realizado a través de la muestra detectando enfermedad residual microscópica.

## **Estadificación.**

Dos principales sistemas de clasificación son usados recientemente, son la clasificación japonesa la cual es más elaborada y esta basada en el involucro anatómico, principalmente la estadificación de los nódulos linfáticos. El otro sistema de estadificación por la AJCC y unión para el control internacional del cáncer (UICC), el utilizado en los países del hemisferio oeste. Un examen mínimo de 15 ganglios linfáticos es recomendado para una adecuada estadificación (Anexo 1).

La estadificación clínica inicial provee muy útil información para considerar una estrategia de tratamiento inicial. Aproximadamente 50% de los pacientes se presentaran con enfermedad avanzada en el diagnóstico y tiene pobre resultado, otras medidas de pobre resultado es el status performance, presencia de metástasis, el nivel de fosfatasa alcalina igual o mayor de 100U/L. En pacientes con enfermedad localizada resecable, el resultado depende de la estadificación quirúrgica de la enfermedad. Casi 70% a 80% de los pacientes tienen involucro de los nódulos linfáticos regionales. El número de nódulos linfáticos tiene una profunda influencia y sobrevida. La estimación de sobrevida para estadios II, IIIA, y IIIB fueron significativamente influenciados con el examen de 15 o más ganglios linfáticos (30x) 20x.

La estadificación preoperatoria se realiza rutinariamente con la tomografía axial computarizada (TAC). Esto tiene una exactitud total de 43 a 82% para estadificación de T. La TAC y tomografía con emisión de positrones (PET) tiene una tasa baja de concentración del trazador en el tumor de tipo mucinoso y difuso, los cuales son frecuente en el CG. Este tuvo una significativa menor sensibilidad comparada a la TAC en la detección de infiltración de los nódulos linfáticos (56% vs 78%), aunque tiene una mejor especificidad (92% vs 62%). La combinación de PET/CT tiene una significativa mayor exactitud en la estadificación preoperatoria con una exactitud de 68% que 47% del PET y 53% de la TAC. (21x).

El ultrasonido endoscópico esta indicado para evaluar la profundidad del tumor. La exactitud para la estadificación de "T", va del 65% al 92%, y de 50% al 95% para estadificar "N", y es operador dependiente. La evaluación de los nódulos distantes por este método es subóptimo, dado su limitada profundidad y visualización del transductor (22x).

La estadificación laparoscópica puede detectar metástasis ocultas, incluso metástasis a distancia (M1), las limitaciones incluye la evaluación en dos dimensiones y un uso limitado en la identificación de metástasis hepáticas y ganglios linfáticos perigàstricos. La citología peritoneal positiva es un predictor independiente para la identificación de pacientes quienes están en alto riesgo para la recurrencia posterior a la resección curativa, o valorar tratamiento sistémico neoadyuvante (23).

En un estudio realizado en 1993 con 18, 365, se obtuvieron los siguientes resultados, 63% fueron masculinos, presentaron una edad media de 68.4 años en hombres y 71.9 años en mujeres. Tenían historia de ulcera gástrica en 25% de los pacientes. La localización fue en tercio superior en 31%, tercio medio en 14%, tercio distal en 26%, y en estomago completo en 10% de los pacientes (y el sitio fue desconocido en 19%). La resección gástrica fue realizada para 80% de cáncer en tercio superior, y 85% del tercio distal, y 50 % de los pacientes con involucro gástrico total tuvieron resección gástrica. La extensión de la resección gástrica

tuvo variación de acuerdo a la localización. Para lesiones del tercio inferior, se realizó gastrectomía subtotal en 55% de los casos, resección extensa en 21%, gastrectomía total en 6%. Para lesiones proximales, 29% tuvieron subtotal, 4.6% total, 41% tuvieron gastrectomías extensas (incluyendo esófago) y 13.6% tuvieron disección de nódulos celiacos. La tasa de mortalidad fue de 7.2%. La estadificación de acuerdo con Comité de la Junta Americana en Cáncer (AJCC) fue la siguiente EC I, 17%, EC II, 17%, ECIII, 36% y EC IV, 31%. La tasa de supervivencia global una mortalidad de todas las causas fue 14%, y fue de 19% en quienes tuvieron resección. La tasa de supervivencia específica a la enfermedad fue de 26%. La tasa de supervivencia después de la resección fue de 19% y 21% para cáncer en el tercio inferior y tercio medio respectivamente, 10% para el tercio superior, y 4% si el estomago completo estaba involucrado. La tasa de supervivencia relacionada al estadio clínico fue de 50% (EC I), 29% (EC II), 13% (EC III), y 3% (EC IV), en pacientes con márgenes libres de tumor, la tasa fue 35% vs 13% en aquellos con márgenes con tumor microscópico, y fue de 3% en aquellos con márgenes positivos. (14x)

#### Tratamiento.

La única posibilidad potencialmente curativa involucra la resección, desafortunadamente la mayoría de los pacientes se presentan con enfermedad avanzada irresecable, debutan con enfermedad metastásica o han desarrollado metástasis después de un tratamiento con intento curativo. Por lo que en estos pacientes, el tratamiento sistémico de quimioterapia con intento paliativo mejora la supervivencia y otorga una mejor calidad de vida, en comparación con mejores cuidados de soporte.

El tratamiento sistémico de quimioterapia ha requerido múltiples medicamentos ya sea en forma de monodroga, o combinación de varios medicamentos, creando esquemas de dos o tres fármacos, obteniendo mas altas tasas de respuesta que con la terapia monodroga. El tratamiento de primera línea con intento paliativo ha sido claramente establecido como se determino en el estudio de revisión publicado en Cochrane en el 2010, la cual considero se han utilizado medicamento con 5



flouropiridinas y platinados, con o sin antraciclinas (2), de acuerdo con las guías del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) del 2015, la utilización de dos fármacos podrían ser preferidos y los esquema con tres drogas citotóxicas se poder reservadas para pacientes medicamente sanos con un adecuado estado funcional (ECOG 0-1 o status performance de mayor a 80), con continua vigilancia de la toxicidad (3). Por otra parte las guías europeas ESMO (European Society for Medical Oncology) del 2013 establecio que la combinación regímenes de tratamiento con agentes platinados y una fluoropiridina son generalmente usadas.

El tratamiento con quimioterapia para cáncer gástrico localmente avanzado o metastásico, puede proveer paliación de síntomas, mejoría en la sobrevida, y calidad de vida en comparación con mejores cuidados de soporte. Los anteriores esquemas utilizados con agentes antiguos (etopósido, mitomicina, fluoracilo y cisplatino) tanto como en los nuevos (irinotecan, paclitaxel, docetaxel, y doxorubicina pegilada) han demostrado importante actividad en pacientes con cáncer gástrico).

A inicios de los 80s, fue considerado el estándar de oro el esquema con fluoracilo, doxorubicina y mitomicina (FAM) en los pacientes con cáncer gástrico, posteriormente se han comparado múltiples esquema entre los que se encuentra combinaciones basadas con fluoracilo por ejemplo FAM ( fluoracilo, adriamicina y metrotexate), ELF (etopósido, acido folínico y fluoracilo), MCF (mitomicina, cisplatino, fluoracilo), y ECF (Epirubicina, cisplatino y fluoracilo), este último mostrando mejoría en sobrevida y calidad de vida.

La combinación con el uso de DCF (docetaxel, cisplatino y fluoracilo) valorada en un estudio fase III (V325), con 445 pacientes sin tratamiento con CG aleatorizados a recibir DCF vs CF, en un seguimiento a 13.6 meses, valorando tiempo a la progresión (5.6 meses vs 3.7 meses;  $p < 0.001$ ), la sobrevida global fue mayor igual (9.2 meses vs 8.6 meses;  $p = 0.2$ ), con un seguimiento a 23.4 meses la tasa de respuesta global fue significativamente mayor (37% vs 25%,  $p = 0.01$ ), por lo que la FDA en 2006, aprobó este régimen para el tratamiento de pacientes con CG. (10)

En estudio fase II se comparo ECF vs DCF, presentando mejor tasa de respuesta global pero con incremento en toxicidad hematológica (mielo supresión y complicaciones infecciosas). Se comparo el esquema con uso de docetaxel, oxaliplatino y fluoracilo (DOF) con mejor perfil de seguridad y también asociado con mejor tiempo a la progresión, tasa de respuesta y sobrevida global (7.7 meses, 47% y 15 meses, respectivamente) en comparación con DO(4.5 meses, 23% y 9 meses), y con docetaxel, oxaliplatino y capecitabine (5.6 meses, 26% y 11 meses respectivamente). (11)

El estudio REAL-2 ( con 30% con cáncer esofágico), fase III se aleatorizaron 1003 pacientes con cáncer esofagogástrico, a recibir 4 esquema basados en epirrubicina: ECF (epirrubicina, cisplatino y fluoracilo), EOF (epirrubicina, oxaliplatino y fluoracilo), EOX (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabine), y (epirrubicina, cisplatino y fluoracilo), con un seguimiento de 17.1 meses, los resultados indican que el uso de oxaliplatino y capecitabine son mas efectivos que cisplatino y fluoracilo, incluso menor neutropenia grado 3 o 4, alopecia, toxicidad renal, y trombo-embolismo, pero con mas alta diarrea grado 3 o 4 y neuropatía. El efecto de capecitabine y fluoracilo no fueron diferentes. (12)

Otro estudio aleatorizado fase III (ML 17032), evaluó la combinación de capecitabine y cisplatino (XP) vs fluoracilo y cisplatino (FP) como tratamiento de primera línea en paciente con CG avanzado. La tasa de respuesta global fue de 41% vs 29%, y la sobrevida global fue de 10.5 meses vs 9.3 meses, mostrando superioridad de la combinación con XP, sin diferencia en SLE. Este estudio muestra que capecitabine es tan efectivo que fluoracilo (13)

En un estudio meta-análisis de REAL-2 y ML 17032 sugieren que la sobrevida fue superior en 654 pacientes tratados con régimen capecitabine vs fluoracilo, aunque sin diferencia en SLE. (14)

Dentro de las opciones de tratamiento se ha utilizado a irinotecan, ya sea como monodroga, o en combinación, los resultados del estudio fase III en el que se comparo a irinotecan, fluoracilo y acido folínico (IF) frente a cisplatino y fluoracilo en infusión (CF), en pacientes con CG o de la UEG, mostrando no inferioridad para SLE, con un estimado a 6 y 9 meses de 38% y 20% ( IF) versus 31% y 12% (CF) pero no para sobrevida global (9 meses vs 8.7 meses superior para CF) y un tiempo total a la progresión de 5 vs 4.3 meses, igual superior para CF ;  $p= .018$ , a pesar de esto el perfil de toxicidad fue mejor. (15).

Un estudio fase III por parte del intergrupo francés comparo irinotecan, ácido folínico y fluoracilo (FOLFIRI) con ECF como primera línea de tratamiento en pacientes con CG, avanzado, metastàsico o de la UEG, se analizaron a 416 pacientes (65% para adenocarcinoma gástrico), con un seguimiento a 31 meses, la mediana de tiempo a falla de tratamiento fue mas prolongada para FOLFIRI que con ECX (5.1 meses vs 4.2 meses;  $p=.008$ ). Sin mostrar diferencia en SLE (5.3 meses vs 5.8 meses,  $p=.96$ ), con una sobrevida global (9.5 meses vs 9.7 meses;  $p=.95$ ), y tasa de respuesta (39.2% vs 37.8%). FOLFIRI fue menos tóxico y mejor tolerado que ECF, por lo anterior se recomienda como una opción en el tratamiento de primera línea para pacientes con CG avanzado. (16)

Como segunda línea de tratamiento se valoró como monodroga y en combinación, un estudio fase III lo comparo con paclitaxel después a la falla de quimioterapia con fluoropiridinas, la sobrevida global no presento diferencia significativa entre los dos grupos, de 9.5 meses contra 8.4 meses, respectivamente,  $p=.38$ , la SLP fue de 3.6 meses y 2.3 meses respectivamente con  $p=.33$ . (53). También como segunda línea después a la falla a taxanos (docetaxel), se exploró la combinación de irinotecan, fluoracilo y acido folínico, mostrado actividad y buena tolerancia, una tasa de respuesta global de 22.8% y enfermedad estable en 30% de los pacientes, con una SLE de 3.8 meses y sobrevida global de 6.2 meses, respectivamente. Por todo lo anterior irinotecan se considera útil como segunda línea de tratamiento. (17).

El uso de terapias blanco valorada en el estudio ToGA es el primer estudio fase III aleatorizado, prospectivo, multicéntrico que evalúa la seguridad y eficacia

de trastuzumab en combinación con cisplatino y flouropirimidas en pacientes con CG y de UEG con adenocarcinoma, HER2-neu positivo, se aleatorizaron a 594 pacientes con Her2 –neu-positivo (3+ o IHQ o FISH positivo, localmente avanzado, recurrente o cáncer gástrico, se aleatorizaron a trastuzumab mas quimioterapia (fluoracilo o capecitabine y cisplatino) contra únicamente quimioterapia (83% con la combinación y 83 con solo quimioterapia), con un seguimiento de 19 meses y 17 meses respectivamente, los resultados obtenidos muestran mejoría importante en sobrevida global (13.8 vs 11 meses con  $p=0.046$ ), este estudio establece a trastuzumab como estándar de manejo para CG y adenocarcinoma de UEG y con HER 2- neu –positivo. (18)

Otro estudio en el que se analizo el manejo con terapia blanco, se analizo a ramucirumab, un anticuerpo inhibidor del receptor del factor de crecimiento endovascular, ha mostrado prometedores resultados en el tratamiento de pacientes con CG o UEG, un estudio fase III (estudio REGARD) demostraron un beneficio en sobrevida en pacientes que progresan a primera línea de tratamiento con quimioterapia, se aleatorizaron a 355 pacientes a recibir ramucirumab (238) o placebo (187) , con una sobrevida global media de 5.2 meses para ramucirumab y de 3.8 meses para aquellos con placebo ( $p=0.47$ ), ramucirumab se asocio con altas tasas de hipertensión que el grupo placebo (16% vs 8%) mientras tasas de otros eventos adversos fueron similares en los otros grupos (58). Otro estudio fase III (RAINBOW) el cual evaluó a paclitaxel con o sin ramucimumab en pacientes con CG o adenocarcinoma de la UEG que hallan progresado a la primera línea de quimioterapia, a 665 pacientes se aleatorizaron a recibir ramucirumab mas paclitaxel (330 pacientes) y paclitaxel monodroga (335 pacientes), con una sobrevida global (9.63 meses vs 7.36 meses  $p<.0001$ ), con una sobrevida libre de enfermedad fue de 4.4 meses y 2,86 meses respectivamente. La tasa de respuesta global fue de 28% para ramucirumab mas paclitaxel comparado a 16% para paclitaxel solo ( $p=.0001$ ). La neutropenia e hipertensión fueron mas comunes con la combinación, por lo anterior la FDA aprobó este tratamiento ya que mostro una significativa alta sobrevida global , sobrevida libre de enfermedad y tasa de respuesta global para la combinación frente al tratamiento con monodroga. (19)

El tratamiento paliativo ( terapia sistémica o mejores cuidados de soporte) es recomendado para pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, metastàsico o recurrente. Pero muchos pacientes en el grupo de quimioterapia tuvieron mejoría o prolongaron la calidad de vida por un mínimo de 4 meses comparado a aquellos que solo mejores cuidados de soporte, como lo muestra un meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados que hicieron el análisis de quimioterapia versus solo mejores cuidados de soporte, la comparación de quimioterapia en combinación versus monoterapia igual mostro alta tasa de respuesta global (completa mas que parcial), donde el beneficio en sobrevida global fue similar, el tratamiento con esquema de ECF (epirrubicina, cisplatino y 5 fluoracilo) representa uno de los mas efectivos regímenes para cáncer gástrico avanzado, mientras nuevas combinaciones de irinotecan o taxanos han dado prometedores resultados, en pacientes con mal estado funcional se puede considerar dar 5 fluoracilo y leucovorin. Sin embargo el pronóstico para la mayoría de pacientes permanece pobre, a medida que aumenta la supervivencia esta fue moderada (20).

## **JUSTIFICACIÓN**

El cáncer gástrico es considerada la segunda causa de muerte a nivel mundial, y la quinta causa de incidencia de tumores sólidos alrededor del mundo, por lo que resulta un problema muy serio de salud pública. Además debido a su poca quimiosensibilidad, deterioro progresivo del estado funcional al momento del diagnóstico y su debut en estadios avanzados, al momento no se han tenido resultados muy óptimos pese a los avances recientes con la incorporación de nuevas drogas biológicas.

Por lo tanto es importante conocer los resultados clínicos o de eficacia obtenidos en el Hospital del Oncología en Centro Médico Nacional Siglo XXI, con los regímenes empleados que no dejan de ser heterogéneos. Para así comparar de manera histórica nuestros con los obtenidos a nivel mundial.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cual es la sobrevida libre de progresión en cáncer gástrico en estadio clínico IV obtenido con los regímenes utilizados de quimioterapia, en Hospital del oncología en Centro Médico Nacional Siglo XXI, en relación a los obtenidos a nivel mundial?.

## **HIPÓTESIS.**

Los pacientes con cáncer gástrico estadio clínico IV, en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, presentan periodos mas cortos en supervivencia libre de progresión, comparados con pacientes referidos en la literatura mundial, debido a los esquemas heterogeneos utilizados, y falta de terapia biologica.

## **Objetivo primario.**

Describir el tiempo de supervivencia libre de progresión obtenido con los esquemas utilizados en Centro Médico Nacional Siglo XXI para pacientes con cáncer gastrico estadio IV y los reportados en la literatura mundial.

## **Objetivo Secundario.**

Determinar factores pronósticos para sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico IV independiente de la quimioterapia utilizada.

## **Material y Métodos.**

### 1.- Diseño.

Cohorte histórica, de los pacientes con cáncer gástrico en estadio clínico IV tratados con quimioterapia en primera línea de manejo, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional SXXI.

### 2. Universo de trabajo.

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer gástrico en estadio clínico IV en la consulta externa de oncología médica en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, en el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre del 2012.

### 3.- Tipo de muestreo.

Casos consecutivos.

### 4.- Criterios de selección.

#### A.- Criterios de inclusión:

- Edad mayor de 18 años.
- Reporte de patología con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico.
- Diagnóstico en el estadio clínico IV o con enfermedad recurrente irresecable.
- Estado funcional de acuerdo con ECOG 0 - 2.
- Pacientes tratados con cualquier regimen de quimioterapia en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

#### B.- Criterios de exclusión.

- Pacientes tratados fuera del hospital.
- Sin reporte de patología.
- Mal estado funcional (ECOG 3 o 4).
- Paciente con histología diferente a adenocarcinoma gástrico.
- No haber recibido de quimioterapia.



### C.- Criterios de eliminación.

- Expedientes incompletos.

### 5.- Definición de variables.

#### a.- Edad.

- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.
- Definición operacional: Número de años de vida que el paciente refiere tener al momento de la consulta.
- Escala de medición: Número de años.
- Fuente: instrumento de recolección de datos.

#### b.-Sexo.

- Tipo de variable: dicotómica.
- Definición conceptual: Fenotipo que define el género al cual se pertenece, hombre o mujer.
- Definición operacional: Género del paciente.
- Escala de medición,
- Masculino.
- Femenino.

#### c.- Determinación de HER 2.

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Definición conceptual: Sobre expresión del numero de copias determinado por inmunohistoquímica, en caso de ser indeterminado realizar prueba de CISH O FISH.
- Definición operacional: Numero de copias expresado en cruces (+).
- Escala de medición:
- Sobre-expresión de HER 2 (+++).
- Indeterminado (++).
- Negativo (+).
- Fuente: Hoja de patología.

d.- Histología.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Definición conceptual: Tipo morfológico del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- Definición operacional: Nombre del tipo histológico del tumor.
- Fuente: Hoja de patología.

e.- Grado de diferenciación.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Definición conceptual: Grado de diferenciación histológica del tumor de acuerdo a análisis patológico.
- Definición Operacional: Nombre del grado de diferenciación histológica del tumor.
- Escala de Medición:
- Bien diferenciado.
- Moderadamente diferenciado.
- Poco diferenciado.
- Fuente: Hoja de patología.

f. Niveles de albumina:

- Tipo de variable: cuantitativa nominal
- Definición conceptual: Medición de los niveles séricos de albumina
- Definición operacional: medición en sangre en gr/L
- Escala de medición: en suero, mayor a 3.5 gr/L o menor a 3.5gr/L

g. Presencia de ascitis al diagnóstico.

- Tipo de variable: cuantitativa nominal
- Definición conceptual: presencia de ascitis medida por clínica
- Definición operacional: medición por ultrasonido abdominal
- Escala de medición. Leve, moderada, o severa

h. Sobrevida libre de enfermedad.

- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Definición conceptual: Tiempo de vida en meses desde el inicio del tratamiento hasta la recaída de la enfermedad.
- Definición operacional: Tiempo libre de enfermedad desde el inicio de quimioterapia hasta la corroboración de recaída clínica, bioquímica o por métodos de imagen (ultrasonido, tomografía o radiografía simple).
- Escala de Medición: Meses.
- Fuente: Instrumento de recolección de datos.

#### 5.- Análisis estadístico.

- Datos cualitativos: Se describirán usando frecuencias simples y porcentajes.
- Datos cuantitativos: Se presentarán en medianas, rangos, medias y desviación estándar.
- Comparación entre subgrupos: se realizará mediante el empleo de Chi cuadradas para variables cuantitativas y prueba exacta de Fisher para variables cualitativas.
- Análisis estadístico: Se realizará con el programa SPSS, versión 17 para Windows.
- La valoración de respuesta a objetiva se analizo en base a RECIST (according to Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

## **RECURSOS:**

### Humanos:

- Asesor Clínico: Dr. Quintana, Médico Adscrito de Oncología Médica del Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Dr. Renato Leal Castillo, medico pasante de oncología médica.

### Financieros:

No requiere financiamiento económico. El análisis de los expedientes se realizará a través del expediente físico y/o electrónico del Archivo de la Unidad.

## RESULTADOS:

De acuerdo a la base de datos en el servicio de oncología médica, a partir del 04 de enero del 2010, al 31 de diciembre del 2012, se tiene censados 552 pacientes, recolección de datos en consulta externa de primera vez. De estos 552 pacientes 319 pacientes se estadificaron como estadio IV, de acuerdo a la estadificación TNM 2010 de American Joint Committee of Cancer (AJCC), de estos 319 pacientes estadios avanzados 247 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para realizar el presente estudio retrospectivo.

El histograma en diferentes colores, describe los esquemas más utilizados en primera línea paliativa para cáncer gástrico. El esquema de ECF (modificado) se utilizó en un 27.9 % (con rango de 4 a 14 ciclos), capecitabine/5 fluoracilo - oxaliplatino en un 24.7 % (con rango de 3 a 12 ciclos), FUP en un 22 % (con rango de 3 a 11 ciclos), paclitaxel -platino 10% (con rango de 4 a 12 ciclos), capecitabina monodroga en un 14.2 % (con rango de 2 a 7 ciclos).

La sobrevida libre de progresión media en general, para la corte estudiada fue 5.42 (Rango de 3 a 12 meses) y la sobrevida libre de progresión según el esquema fue ECF modificado fue de 6.6 meses, (con un rango de 3 a 12 meses), para esquema de FUP fue de 5.4 meses (con un rango de 3 a 10 meses), para esquema con capecitabine/5 fluoracilo-oxaliplatino fue de 5.9 meses (con un rango de 3 a 10 meses), en el esquema de paclitaxel -platino fue de 5 meses (con un rango 3 a 11 meses), para capecitabine como monodroga fue de 4.2 meses (con rango de 3 a 7 meses).

En comparación con lo reportado a nivel mundial basado en los esquemas con fluoropirimidinas, sin terapia biológica nuestros resultados tienen una diferencia en sobrevida libre de progresión de 1.6 meses en los esquemas de mayor uso como ECF modificado (5.42 meses vs 7 meses).

A nivel mundial la monoterapia con fluoropiridinas no es utilizada de primera línea por lo que no se puede comparar de manera histórica con nuestros resultados.

Dentro de los factores pronósticos encontrados y analizados son la edad, el grado de diferenciación histológica, pérdida ponderal, estado funcional (ECOG), niveles de albumina y ascitis.

La edad promedio de presentación fue de 61.8 años (con un rango de 19 años a 93 años), siendo mas frecuente de presentación en mayores de 60 años con 49.8% (124 pacientes), en segundo lugar de 51 a 60 años de edad con un 41.4% (103 pacientes) y la edad menos frecuente de presentación fue en menores de 50 años con un 8.8% ( 20 pacientes) de un total de 247 pacientes incluidos. Tabla 1.

Respecto a el grado de diferenciación se reporto de bajo grado 31.7 % (79 pacientes, moderado grado 37.3% (93 pacientes), alto grado 23.3% (58 pacientes), poco diferenciado 6.8% (17 pacientes). Tabla 2.

Respecto a la perdida ponderal al diagnostico, se encontró mayor a 10% de perdida total en un 77.5% (193 pacientes) de los 247 analizados.

El estado funcional al inicio del tratamiento en pacientes con cáncer gástrico, es un factor pronostico independiente el cual reporto en ECOG 0 con 22.3%, ECOG 1 en 38%, ECOG 2 con 39.3%, este último esta asociado pronóstico desfavorable. Tabla 4. La curva de supervivencia de Kaplan-Meier en figura 2. Se analiza la supervivencia libre de progresión de acuerdo al estado funciona del paciente al diagnostico de acuerdo a la clasificación Eastern Cooperative Oncology Group, en su siglas en ingles (ECOG), donde se reporta que un paciente con un ECOG 0-1, la media de pacientes presentaron una sobrevida libre de progresión de 9.4 meses, significativamente estadística, en comparación con pacientes que tenían un estado funcional de ECOG 2-3 presentaron progresión en primera línea una media 7 meses.

Los niveles de albumina se reportó que el 69.2 % ( 171 pacientes) presentaron niveles de albumina menor a 3.5 gr/L a su diagnóstico y 30.8% (76 pacientes) se presentaron con niveles mayor a 3.5 gr/L. Tabla 5. La curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en figura 1. Se analiza la supervivencia libre de progresión de acuerdo a los niveles de albumina sérica, reportó una media de 9.2 meses libre de progresión con primera línea de quimioterapia, en pacientes con niveles de albumina sérica al diagnóstico mayor a 3.5 g/L. Por el contrario a los pacientes que tenían una albumina sérica menor a 3.5 g/L, la media de paciente vivieron 6 meses.

Los pacientes con cáncer gástrico estadio IV que debutan con carcinomatosis peritoneal, presentan una cascada de efectos secundarios que deterioran al paciente, en el estudio se detectaron a un 49% (121 pacientes) con ascitis clínica sintomática, de los cuales se clasificaron en 22.7% (56 pacientes) una ascitis no sintomática la cual se clasifico como moderada que se palpaba clínicamente pero que aun no presentaba síntomas los pacientes, y leve en un 28.3% (70 pacientes) se detecto la ascitis por un ultrasonido abdominal. Tabla 6. La curva de Kaplan-Meier mostró una media en supervivencia libre de progresión con una media de 6.7 meses, en pacientes con ascitis de moderada a severa, significativamente estadística y de 9.2 meses, en la curva de supervivencia global, la media fue de solo 9 meses.

Así mismo la curva de supervivencia global de los pacientes con un ECOG de 0-1, vivieron una media de 13 meses, por el contrario los paciente con un ECOG 2, presentaron una media de 9.2 meses a partir del diagnóstico.

La pérdida de peso al diagnóstico fue un pronóstico de pobre respuesta al tratamiento, y supervivencia libre de sobrevida en primera línea con una media de 7.4 meses para aquellos con una perdida mayor de 10 Kg, así mismo la supervivencia global fue de 9.2 meses para aquello perdida menor de 10kg.

La comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con la literatura mundial en sobrevida libre de enfermedad, se obtuvo una diferencia a 1.7

meses ( 5.4 vs 7 meses), al compararlo con el esquema de mejor respuesta descrito en el estudio REAL 2 (EOX).

Por otra parte la comparación de resultados con los esquemas de tratamiento que incluyan terapia blanco (trastuzumab y ramucirumab) mostro una diferencia de 1.3 meses (5.4 meses vs 6.7 meses vs 4.4 meses), siendo el de mejor respuesta el esquema que utiliza trastuzumab. Debido a que en nuestro universo de trabajo no se esta autorizado el manejo con trastuzumab, no podemos hacer una comparación con este tratamiento. De la misma forma tampoco es posible determinar el fenotipo de Her 2 neu en nuestra población ya que el estudio no se realiza en forma sistemática dentro de la institución.



## **DISCUSIÓN.**

Este estudio retrospectivo mostro que la sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico estadio IV, que recibieron quimioterapia de primera línea, muestra que los regímenes utilizados fueron heterogéneos, en su mayoría con esquemas que incluían flouropiridinas y platinos, que dieron una sobrevida libre de progresión global de 5.42 meses, y siendo el mas utilizado y mejor resultado a ECF modificado, con una diferencia en sobrevida libre de progresión de 1.6 meses.

Los pacientes con cáncer gástrico estadio clínico IV en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, presentaron periodos de sobrevida libre de progresión mas cortos sin una diferencia significativa con pacientes referidos en la literatura mundial, esto a pesar de lo heterogeneo de los esquemas utilizados.

La terapia sistémica para pacientes con cáncer gástrico en estadío clínico IV mostro tener un impacto limitado en sobrevida libre de enfermedad, esto bebido a su baja quimiosensibilidad y la asociación con factores de mal pronóstico al momento de diagnóstico, como ascitis, niveles bajos de albumina sérica, mayor edad, alto grado de diferenciación histológica, estado funcional (ECOG), y perdida ponderal.

## **CONCLUSIÓN.**

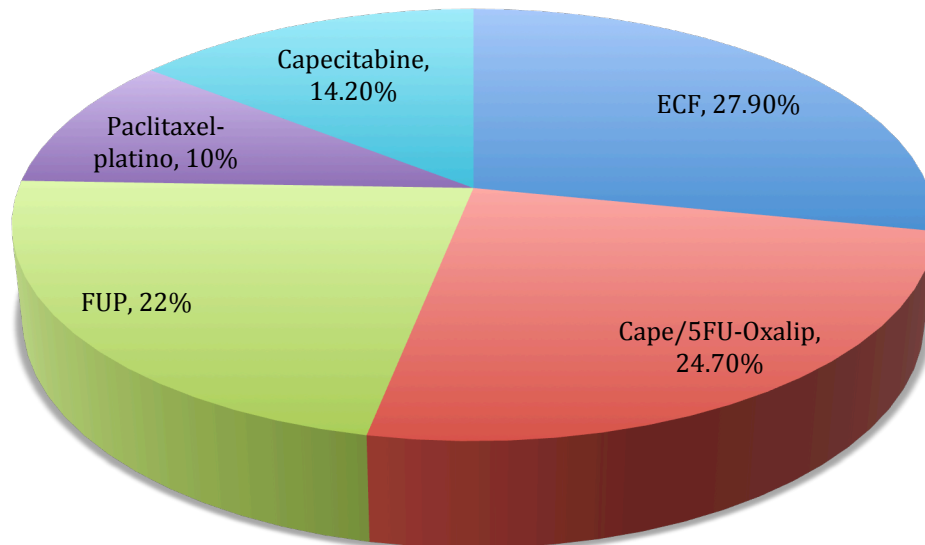
Los pacientes con cáncer gástrico estadio IV, que recibieron quimioterapia de primera línea, en el Hospital de oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, presentaron periodos similares en sobrevida libre de enfermedad comparados con pacientes referidos en la literatura mundial, aun a pesar de la heterogeneidad de los esquemas utilizados, y falta de terapia biológica. El beneficio fue mayor con el uso de tripletes, lo cual guarda relación al estado clínico del paciente (sin factores de mal pronóstico). Estos resultados pudieran facilitar, predecir y seleccionar a los pacientes que se beneficiarían con un tratamiento específico y quienes solo sean candidatos a mejores cuidados de soporte.

## Tabla de resultados.

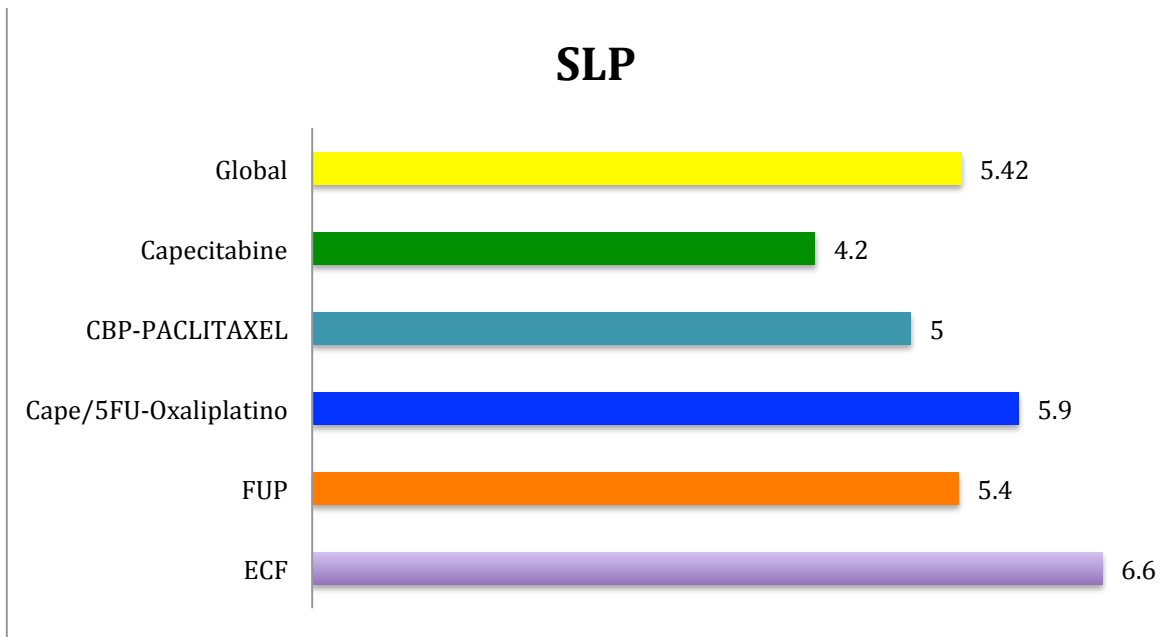
<b>Pacientes</b>			
Total censados	552		
Total en EC IV	319		
Total incluidos	247		
Edad promedio (años)	61.8		
Rango	19 - 93		
Sexo %			
Masculino	67.2	166	
Femenino	32.8	81	
Grupos de edad (pacientes) %			
Menor de 50	20	8.8	
De 50 a 60	103	41.4	
Mayor de 60	124	48.9	
<b>Esquemas de quimioterapia utilizados (%)</b>		<b>Ciclos (rango)</b>	<b>Promedio</b>
ECF modificado	27.9	4 a 14	8.8
Capecitabine/ 5 FU – oxaliplatino	24.7	3 a 12	7.2
FUP	22	3 a 11	7.8
Paclitaxel - platino	10	4 a 12	6.1
Capecitabine	14.2	2 a 7	5
<b>Sobrevida libre de progresión (meses)</b>			
ECF modificado	6.60%		
Capecitabine/ 5 FU – oxaliplatino	5.4		
FUP	5.9		
Paclitaxel - platino	5		
Capecitabine	4.2		
<b>Global</b>	<b>5.42</b>		
<b>Grado de diferenciación histológica (%).</b>		<b>Pacientes</b>	
Bajo	31.7	79	
Moderado	37.3	93	
Alto	23.3	58	
Poco diferenciado.	6.8	17	
<b>Estado funcional (ECOG) %.</b>			
ECOG 0	22.3	55	
ECOG 1	38.1	94	
ECOG 2	39.3	98	
<b>Niveles de albúmina %.</b>			
< 3.5 g/dl	69.2	171	
>3.5 g/dl	30.8	76	
<b>Ascitis %</b>			
Leve	28.3	70	
Moderada	22.7	56	
Severa	49.2	121	
<b>Pérdida ponderal %</b>			
< de 10Kg	77.5	193	
> de 10 Kg.	21.9	54	

## Esquemas utilizados.

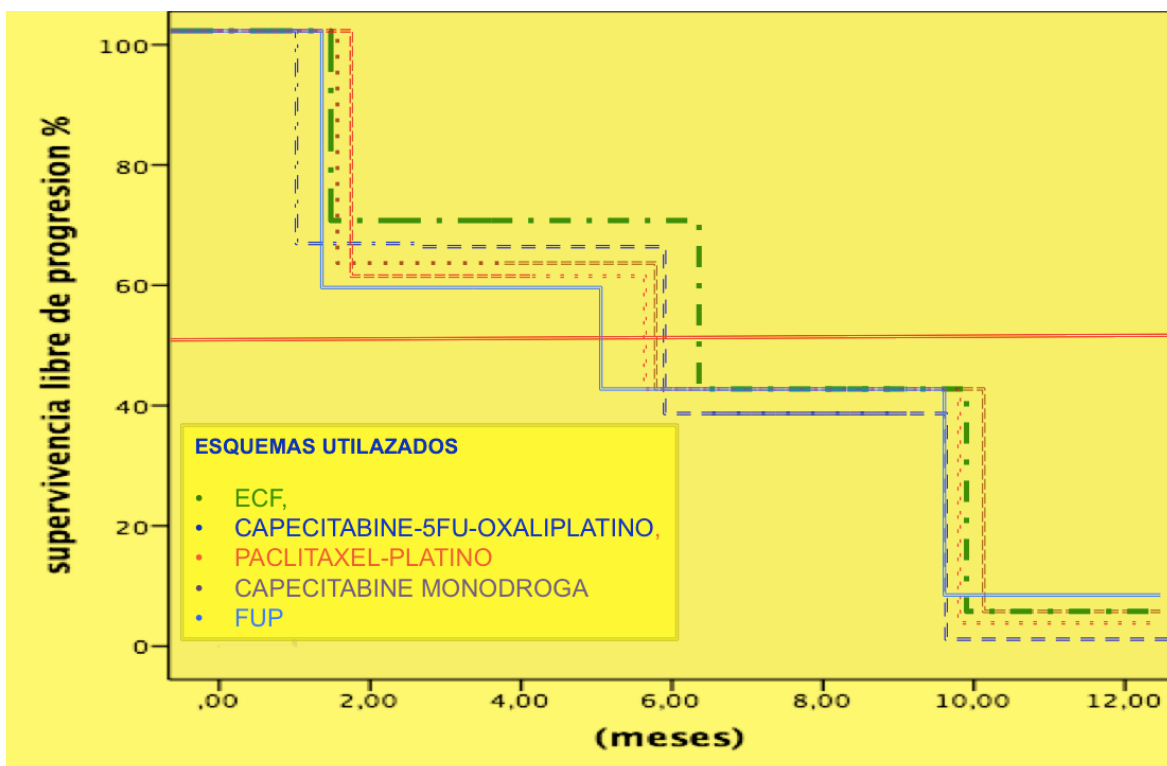
□



Histograma: representación de los esquemas más utilizados en primera línea en cáncer gástrico estadio IV.



Sobrevida libre de progresión por esquema y global.



Curva de Kaplan y Meier para sobrevida libre de progresión con los esquemas.

## Comparación de resultados con la literatura mundial.

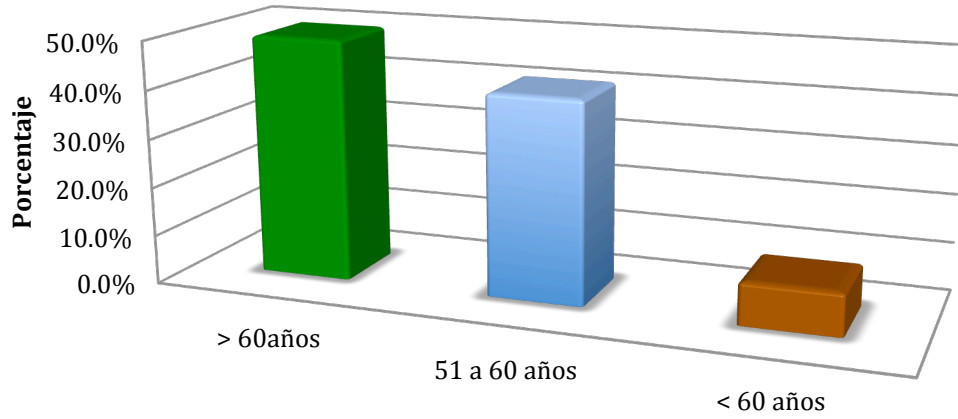
SLP	RESULTADOS		Estudio analizado en estudio REAL II			DIFERENCIA
		ECF	ECX	EOF	EOX	
Media en meses	5.4	6.2	6.7	6.5	7	<b>1.6</b>
HR (95% IC)			0.98 (0.82-1.17)	0.97 (0.81 -1.17)	0-85 (0.70-1.02)	
			0.8	0.77	0.07	

A. Descripción de la literatura al par de los esquema de quimioterapia utilizados.

SLP	RESULTADOS		Terapia biológica		Diferencia
	Estudio		Trastuzumab	Ramucirumab	
Media en meses	5.4		6.7	4.4	<b>1.3</b>
HR (95% IC)					
P			0.0002	0.0001	

B. Descripción de la literatura con terapia blanco al par de los esquemas de quimioterapia utilizados.

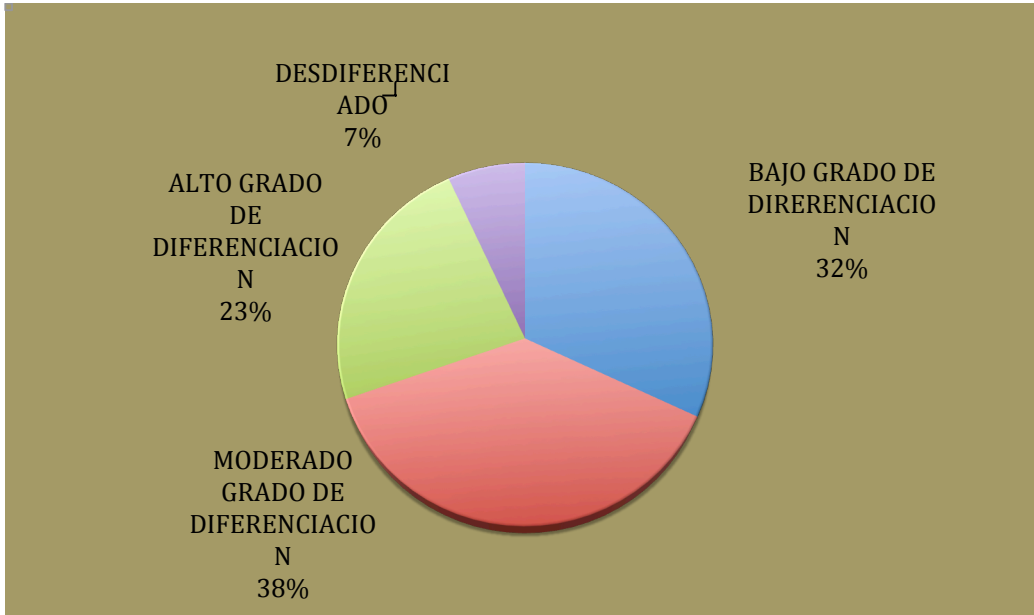
## Edad de presentación



	> 60 años	51 a 60 años	< 60 años
Serie1	49.80%	41.40%	8.80%

Gráfica de barras: Describe la edad de presentación en porcentaje mas frecuente al diagnóstico.

Resultados de histopatología (grado de diferenciación).





## Resultados de factores pronóstico.

EDAD					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	< 50 AÑOS DE EDAD	20	8,0	8,1	8,1
	51-60 AÑOS DE EDAD	103	41,4	41,7	49,8
	> 65 AÑOS DE EDAD	124	49,8	50,2	100,0
	Total	247	99,2	100,0	
Perdidos	Sistema	2	,8		
Total		249	100,0		

Tabla 1. Describe la frecuencia y porcentaje de presentación de cáncer gástrico en el hospital de oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI del 2010 a 2015.

GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BAJO	79	31,7	32,0	32,0
	MODERADO	93	37,3	37,7	69,6
	ALTO	58	23,3	23,5	93,1
	DES-DIFERENCIADO	17	6,8	6,9	100,0
	Total	247	99,2	100,0	
Perdidos	Sistema	2	,8		
Total		247	100,0		

Tabla 2. Se reportan las frecuencias y porcentajes mas comunes de presentación de grado patológico de diferenciación.

PESO				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
>10% PERDIDA DE PESO BASAL	193	77,5	78,1	78,1
<10% PERDIDA DE PESO BASAL	54	21,7	21,9	100,0
Total	247	99,2	100,0	
Sistema	2	,8		
Total	249	100,0		

Tabla 3. Frecuencia y porcentaje de pacientes con mayor del 10% (77.5%) perdida ponderal basal al diagnóstico.

Clasificación de ECOG (ESTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	Bootstrap para Porcentaje <sup>a</sup>		
					Sesgo	Error estándar	Intervalo de confianza a 95% Inferior
ECOG 0	55	22,3	22,3	22,3	,1	2,7	17,0
ECOG 1	95	38,5	38,5	60,7	-,1	3,0	32,8
ECOG 2	74	30,0	30,0	90,7	,0	2,8	24,3
ECOG 3	23	9,3	9,3	100,0	,1	1,8	6,1
Total	247	100,0	100,0		,0	,0	100,0

A menos que se indique lo contrario, los resultados del bootstrap se basan en 1000 muestras de bootstrap

ALBUMINA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	Bootstrap para Porcentaje <sup>a</sup>		
					Sesgo	Error estándar	Intervalo de confianza a 95% Inferior
<3.5 GR/L	76	30,8	30,8	30,8	,1	2,9	25,5
>3.5 GR/L	171	69,2	69,2	100,0	-,1	2,9	63,2
Total	247	100,0	100,0		,0	,0	100,0

A menos que se indique lo contrario, los resultados del bootstrap se basan en 1000 muestras de bootstrap

### CLASIFICACIÓN DE ASCICITIS

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado	Bootstrap para Porcentaje <sup>a</sup>		
					Sesgo	Error estándar	Intervalo de confianza a 95% Inferior
LEVE POR ULTRASONIDO	70	28,3	28,3	28,3	,1	2,8	23,1
MODERADA CLINICA	56	22,7	22,7	51,0	-,1	2,7	17,4
SEVERA SINTOMATICA	121	49,0	49,0	100,0	,0	3,2	42,5
Total	247	100,0	100,0		,0	,0	100,0

A menos que se indique lo contrario, los resultados del bootstrap se basan en 1000 muestras de bootstrap

Tabla de contenidos.

	ESQ UEM A	Estado	Albumina	ECOG	Ascitis	Peso	Histología	SG meses	SLP Meses
1	ECF	IV	1	1	2	1	2	8	3
2		IV	2	1	1	2	1	13	7
3		IV	2	2	2	1	1	9	5
4		IV	1	0	1	2	3	10	6
5		IV	2	2	3	2	2	7	3
6		IV	2	1	2	2	2	12	8
7		IV	2	0	1	1	3	10	6
8		IV	1	2	2	2	1	9	4
9		IV	2	2	1	2	3	10	5
10		IV	2	0	3	2	2	10	7
11		IV	2	2	2	2	3	9	5
12		IV	2	2	1	1	2	10	8
13		IV	1	1	3	2	2	8	4
14		IV	2	2	3	2	1	11	7
15		IV	1	2	1	2	2	9	6
16		IV	2	0	1	1	2	8	4
17		IV	2	0	2	2	3	12	9
18		IV	2	1	3	2	1	8	5
19		IV	2	2	1	2	2	14	10
20		IV	1	0	1	1	1	12	9
21		IV	2	2	3	2	1	10	6
22		IV	1	1	3	2	1	8	5
23		IV	1	0	2	2	2	11	8
24		IV	2	1	3	2	1	11	6
25		IV	2	0	1	2	2	13	10
26		IV	2	0	1	1	4	8	5
27		IV	1	1	2	2	2	10	7
28		IV	2	2	2	2	1	12	7
29		IV	1	0	3	2	1	14	11
30		IV	2	2	3	1	1	11	8
31		IV	1	1	1	2	2	9	4
32		IV	1	1	2	2	6	13	8
33		IV	2	2	3	2	2	8	5
34		IV	2	0	1	1	4	10	7
35		IV	1	1	3	2	2	12	8
36		IV	2	0	2	2	2	8	4
37		IV	2	1	1	2	3	9	6
38		IV	2	2	1	2	2	10	7
39		IV	2	2	3	2	1	11	7
40		IV	2	0	2	1	2	10	8
41		IV	1	1	2	2	3	13	10
42		IV	2	1	2	2	4	11	8
43		IV	1	0	3	1	1	10	6
44		IV	2	2	1	2	2	11	8
45		IV	2	1	1	2	3	7	4
46		IV	1	0	3	1	2	10	7
47		IV	2	2	2	2	1	12	8
48		IV	1	1	3	2	1	11	8
49		IV	2	1	1	1	3	7	3
50		IV	2	2	2	1	2	16	13
51		IV	2	1	1	2	2	8	6
52		IV	1	2	1	2	2	10	7
53		IV	2	0	2	2	3	8	4
54		IV	2	2	3	1	1	13	9
55		IV	1	1	1	2	2	11	8
56		IV	1	1	2	2	2	9	6
57		IV	2	1	1	2	2	7	4
58		IV	2	0	1	2	1	10	7
59		IV	1	2	2	2	2	12	8
60		IV	2	2	3	2	2	11	8
61		IV	2	1	1	1	1	9	5
			2	1	2	2		10.21311475	6.639344262
1	FUP	IV	2	2	2		1	9	6
2		IV	1	1	1	1	1	10	7
3		IV	2	2	2	2	2	10	6
4		IV	1	0	1	2	3	8	5
5		IV	2	1	2	2	2	11	8
6		IV	2	2	3	1	1	7	3
7		IV	1	2	3	2	1	10	6
8		IV	1	0	1	2	2	14	10
9		IV	2	0	2	1	2	7	3
10		IV	2	1	3	1	3	8	4
11		IV	1	1	1	2	1	10	7
12		IV	2	0	2	2	1	12	7
13		IV	2	1	1	1	2	8	4
14		IV	1	2	1	2	2	7	4
15		IV	2	2	1	2	2	9	6
16		IV	2	2	3	2	1	10	7
17		IV	2	1	2	2	3	8	5
18		IV	2	1	1	1	2	7	3
19		IV	2	0	1	2	2	8	4
20		IV	2	2	1	2	2	8	3
21		IV	1	0	2	2	1	7	3

22	IV	2	2	3	1	2	10	7
23	IV	1	0	1	2	3	7	3
24	IV	2	1	1	2	3	8	4
25	IV	1	1	3	2	2	9	6
26	IV	1	1	2	2	2	10	7
27	IV	2	0	1	2	1	12	9
28	IV	1	0	3	1	2	8	4
29	IV	2	2	1	2	2	6	3
30	IV	1	1	2	2	1	5	3
31	IV	2	2	3	1	4	9	6
32	IV	2	1	1	2	2	10	8
33	IV	2	2	2	2	1	8	6
34	IV	2	1	3	1	1	11	8
35	IV	1	0	1	1	1	9	5
36	IV	1	0	2	1	2	7	4
37	IV	1	2	2	2	1	9	6
38	IV	2	1	1	2	2	10	7
39	IV	2	1	3	1	1	9	6
40	IV	2	1	1	2	3	9	5
41	IV	1	0	2	2	2	8	5
42	IV	2	2	3	1	2	11	7
43	IV	2	1	2	2	3	6	3
44	IV	1	0	1	2	2	7	3
45	IV	2	2	1	1	1	9	6
46	IV	1	1	3	2	2	10	7
47	IV	2	1	2	2	2	6	3
48	IV	2	1	3	1	4	8	4
49	IV	1	1	2	2	2	12	9
50	IV	2	0	3	2	2	7	3
51	IV	2	2	1	1	1	8	5
52	IV	1	1	2	2	3	11	8
53	IV	1	1	1	2	2	8	5
54	IV	1	2	1	1	1	10	7
55	IV	2	0	2	2	2	9	6
56	IV	2	1	3	1	2	8	5
57	IV	1	1	1	2	1	7	4
58	IV	2	1	2	1	2	11	8
59	IV	2	1	3	2	2	6	4
60	IV	1	0	2	2	3	8	5
61	IV	2	1	2	1	1	11	8
62	2,00	1	2	1	2	2	8	4
63	IV	2	1	2	1	3	8	4
64	IV	2	1	3	2	2	10	6
65	IV	1	2	2	2	1	8	5
66	IV	1	0	2	2	2	8	5
67	IV	2	1	1	1	2	9	6
68	IV	2	2	3	2	4	7	4
69	IV	1	1	2	2	2	11	8
							<b>8.753623188</b>	<b>5.434782609</b>
1	Capa/ 5FU/O xali	IV	2	2	2	2	12	9
2		IV	1	2	1	2	7	4
3		IV	2	0	2	1	6	3
4		IV	2	1	2	2	10	7
5		IV	2	2	2	2	12	10
6		IV	1	1	1	1	3	8
7		IV	2	0	2	2	2	6
8		IV	2	1	3	1	1	9
9		IV	1	2	1	2	1	10
10		IV	2	1	2	2	3	13
11		IV	2	0	3	1	2	15
12		IV	2	2	2	2	1	13
13		IV	1	1	2	2	2	7
14		IV	2	1	1	2	3	10
15		IV	2	0	3	1	1	10
16		IV	2	1	2	2	3	8
17		IV	1	2	2	1	2	8
18		IV	1	1	1	2	1	7
19		IV	2	0	3	2	4	9
20		IV	2	1	1	1	1	9
21		IV	2	2	2	2	2	8
22		IV	2	1	3	2	2	10
23		IV	2	2	2	2	3	7
24		IV	1	0	3	1	1	12
25		IV	2	1	1	2	3	8
26		IV	2	1	3	1	2	11

27	IV	1	2	3	1	4	8	5	
28	IV	2	1	3	2	1	9	5	
29	IV	2	0	3	2	2	10	7	
30	IV	1	0	3	1	3	8	4	
31	IV	1	2	1	2	2	11	8	
32	IV	2	1	3	2	3	10	7	
33	IV	2	0	3	2	2	7	4	
34	IV	2	1	1	1	1	5	3	
35	IV	1	1	3	2	3	12	9	
36	IV	2	0	3	2	1	10	7	
37	IV	1	1	3	1	2	9	6	
38	IV	2	2	3	2	3	4	3	
39	IV	2	2	3	2	1	9	5	
40	IV	2	0	3	2	3	6	3	
41	IV	2	2	1	1	1	8	5	
42	IV	2	1	3	2	1	7	4	
43	IV	2	1	3	2	4	8	4	
44	IV	1	1	3	2	2	11	8	
45	IV	1	0	1	1	1	7	4	
46	IV	2	1	3	2	2	9	6	
47	IV	2	2	3	2	3	7	3	
48	IV	2	1	3	2	1	7	3	
49	IV	2	1	1	1	2	8	4	
50	IV	2	2	3	2	1	8	5	
51	IV	1	0	3	2	3	9	7	
52	IV	2	1	3	2	2	8	6	
53	IV	2	1	3	2	1	12	8	
54	IV	2	2	3	1	3	11	8	
55	IV	2	1	3	2	3	8	5	
								8.981818182	5.927272727
1	CBP-PACLI TAXE L	IV	1	1	3	2	1	10	7
2		IV	2	2	3	2	3	9	5
3		IV	2	0	3	1	1	7	4
4		IV	1	1	3	2	2	9	5
5		IV	2	2	3	2	1	8	4
6		IV	2	1	1	2	3	6	3
7		IV	2	0	3	2	2	7	3
8		IV	1	1	3	2	1	8	4
9		IV	2	2	3	2	1	11	8
10		IV	2	0	1	2	2	10	3
11		IV	1	2	3	2	1	8	5
12		IV	2	2	3	2	2	9	6
13		IV	2	2	1	2	2	7	5
14		IV	1	0	3	2	1	6	4
15		IV	1	1	3	2	1	9	6
16		IV	2	0	3	2	4	14	11
17		IV	2	2	3	2	2	10	8
18		IV	1	1	3	2	1	6	4
19		IV	2	0	1	2	2	8	5
20		IV	2	1	3	1	1	8	5
21		IV	2	2	3	2	1	8	3
22		IV	1	1	1	2	2	6	3
23		IV	2	1	3	2	1	10	7
24		IV	2	1	3	2	1	9	6
25		IV	2	0	1	2	3	6	3
26		IV	2	1	1	2	2	5	3
27		IV	2	2	3	2	1	9	6
								8.259259259	5.037037037
1	Capecitabine	IV	2	2	3	2	3	4	3
2		IV	2	2	3	2	4	9	5
3		IV	2	2	3	2	2	4	3
4		IV	2	2	3	2	3	7	3
5		IV	2	2	3	2	1	6	3
6		IV	2	2	3	2	3	8	4
7		IV	1	2	3	2	2	4	3

8	IV	2	2	1	1	4	3	3
9	IV	2	2	3	2	3	8	5
10	IV	2	2	3	1	2	6	3
11	IV	2	1	3	2	3	9	7
12	IV	1	2	3	2	4	5	3
13	IV	2	2	3	2	3	5	3
14	IV	2	2	3	2	2	8	6
15	IV	2	2	3	1	2	6	4
16	IV	1	2	3	2	3	8	5
17	IV	2	2	3	2	2	5	3
18	IV	2	1	3	2	4	7	5
19	IV	2	2	3	2	4	4	3
20	IV	2	2	3	1	3	3	3
21	IV	2	2	3	2	2	8	6
22	IV	2	2	3	2	3	6	5
23	IV	2	2	3	2	1	4	3
24	IV	2	1	3	2	4	8	6
25	IV	2	2	3	2	1	7	5
26	IV	2	2	3	2	3	9	6
27	IV	2	2	3	2	2	5	3
28	IV	2	2	3	1	4	7	3
29	IV	2	1	3	2	2	6	4
30	IV	2	2	3	2	3	7	5
31	IV	2	2	3	2	2	7	5
32	IV	2	2	3	2	4	4	3
33	IV	2	2	3	2	3	8	6
34	IV	2	2	3	2	4	6	4
35	IV	2	2	3	2	1	9	6
6.285714286								4.2

Albumina		ECOG	Peso	Ascitis	Histologia	1
<3.5 g/L	1	0	<10kg 1	1		2
= ó >3.5 g/l	2	1	> 10 kg 2	2		3
		2		3		4



## ASPECTOS ÉTICOS

- Investigación sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación.
  
- No se consideraron a pacientes, sino se trabajó con la recolección de datos de los expedientes clínicos y se apegará a la NOM- 168-SSA1-1998, DEL EXPEDIENTE CLINICO.
  - Se garantizara la confidencialidad de los datos recolectados de los expedientes clínicos de los pacientes.
  
  - La propuesta de estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la Declaración de Helsinki.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

“ Sobrevida libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico en estadio IV y recurrente irresecable, en quimioterapia de primera línea”

ACTIVIDADES	METAS/COMPROMISOS
Integración y corrección del protocolo de investigación	Nov/2015
Solicitud de evaluación del protocolo por el CLIS	Nov- Dic / 2015
Revisión y enmiendas de acuerdo a correcciones del protocolo	Enero/2016
Obtener los listado de las pacientes con ultrasonido doppler positivo	Enero- Feb/2016
Revisión de los expedientes clínicos de los casos, conforme a los criterios de selección establecidos y captura de la información en el formato de recolección de datos	Marzo/ 2016
Captura de la información en la base electrónica de datos	Abril-Mayo/ 2016
Análisis de la información e Interpretación de resultados	Mayo / 2016
Integración de resultados, elaboración de discusión y entrega de informe final del trabajo	Junio/2016
Exposición de resultados	Julio/2016

## **ANEXOS.**

Anexo 1.- Clasificación de la estadificación en TNM para carcinoma gástrico. (7ma edición, 2010).

Comité de la Junta Americana en Cáncer (AJCC).

Tumor primario (T).

Tx El tumor primario no puede ser evaluado.

T0 Sin evidencia de tumor primario.

Tis Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de la lamina propia.

T1 Tumor invade la lamina propia, muscularis mucosae o submucosa.

T1a Tumor invade la lamina propia o muscularis mucosae.

T1b Tumor invade submucosa.

T2 Tumor invade muscularis propia.

T3 Tumor penetra tejido conectivo subseroso sin invasión de peritoneo visceral o estructuras adyacentes.

T4 Tumor invade la serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes.

T4a Tumor invade serosa ( peritoneo visceral).

T4b Tumor invade estructuras adyacentes.

Nódulos linfáticos regionales.

NX Los nódulos linfáticos regionales(s) no pueden ser evaluados.

N0 Sin metástasis a nódulos linfáticos regionales.

N1 Metástasis en 1 a 2 nódulos linfáticos regionales.

N2 Metástasis en 3 a 6 nódulos linfáticos regionales.

N3 Metástasis en 7 o mas en nódulos linfáticos regionales.

N3a Metástasis en 7 a 15 nódulos linfáticos regionales.

N3b Metástasis en 16 o mas nódulos linfáticos regionales.

Metástasis a distancia (M):

M0 No metástasis a distancia.

M1 Metástasis a distancia.

Grado histológico.

GX El grado no puede ser evaluado.

G1 Bien diferenciado.

G2 Moderadamente diferenciado.

G3 Pobremente diferenciado.

G4 Indiferenciado.

Anexo 2.- Esquemas de quimioterapia autorizados y utilizados en el tratamiento de cáncer gástrico.

Esquema ECF.

Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Fluoracilo 200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua de 24 horas diariamente, de los días 1 a 21.

Repetir el ciclo cada 21 días.

Esquema EOF.

Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Fluoracilo 200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua de 24 horas diariamente, de los días 1 a 21.

Repetir el ciclo cada 21 días.

Esquema EOX.

Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces al día, del día 1 al día 21.

Repetir el ciclo cada 21 días.

Esquema ECX.

Epirubicina 50 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Capecitabine 625 mg/m<sup>2</sup> VO dos veces al día, del día 1 al día 21.

Repetir el ciclo cada 21 días.

Esquema de DCF.

Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1.

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 750 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente del día 1 a día 5.

Repetir el ciclo cada 21 días.

Esquema de DCF modificado.

Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1.

Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 1200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente del día 1 y día 2.

Repetir el ciclo cada 14 días.

Esquema de DCF modificado.

Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 1000 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente en los días 1 y 2.

Cisplatino 40 mg/m<sup>2</sup> IV en bolo en el día 3.

Ciclo cada 14 días

Esquema de Fluoracilo e irinotecan.

Irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup> en día 1.

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 1000 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente en los días 1 y 2.

Ciclo cada 14 días.

Flouropiridina y cisplatino.

Cisplatino 75-100 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Fluoracilo 750 -1000 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diario en los días 1 a día 4.

Ciclo cada 28 días.

Flouropiridina y cisplatino.

Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Leucovorin 200 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 750 -1000 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diario en los días 1.

Ciclo cada 14 días.

Flourpiridinas y oxaliplatino.

Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 1200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente en los días 1 y 2.

Ciclo cada 14 días.

Capecitabine y oxaliplatino.

Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 veces al día, de los días 1 a día 14.

Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en el día 1.

Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel con cisplatino o carboplatino.

Paclitaxel 135-200 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 2.

Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel 200 mg mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Carboplatino AUC 5 en el día 1.

Ciclo cada 21 días.

Docetaxel y cisplatino.

Docetaxel 70-85 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Cisplatino 70- 75 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Ciclo cada 21 días.

Docetaxel e irinotecan.

Docetaxel 35 mg/m<sup>2</sup> IV en los días 1 y día 8.

Irinotecan 50 mg/IV en los días 1 y día 8.

Ciclo cada 21 días.

#### Esquemas con quimioterapia monodroga.

Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 400 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Fluoracilo 1200 mg/m<sup>2</sup> IV en infusión continua en 24 horas diariamente en los días 1 y 2. Ciclo cada 14 días.

Capecitabine 1000 mg/m<sup>2</sup> VO 2 veces al día, de los días 1 a día 14.

Ciclo cada 21 días.

Docetaxel 70-100 mg/m<sup>2</sup> IV en el día 1.

Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel 135 mg-250 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1.

Ciclo cada 21 días.

Paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> IV en día 1, semanal.

Ciclo cada 28 días.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1.- Cancer statistics, 2013. Siegel R1, Naishadham D, Jemal A. CA Cancer J Clin. 2013 Jan;63(1):11-30.
- 2.- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Gastric Cancer. version 1: Available from: J. A. and D. A. T. et. al. (2015).
- 3.- Cochrane Database of Systematic Reviews, Wagner, A. D., et al. (2010). Chemotherapy for advanced gastric cancer.
- 4.-Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type British Journal of Cancer (2011) 104, 198 – 207
- 5.-Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994;61:1-241.
- 6.- Difference of p53/AIP1 mRNA expression in gastric mucosa between patients with gastric cancer and chronic gastritis infected with Helicobacter pylori. Sawaya M1, Yoshimura T, Shimoyama T, Munakata A, Fukuda S. J Clin Gastroenterol. 2008 Apr;42(4):351-5.
- 7.- Histology-specific gender, age and tumor-location distributions of Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma in Japan. Koriyama C, Akiba S, Corvalan A, Carrascal E, Itoh T, Herrera-Goepfert R, Eizuru Y, Tokunaga M. Oncol Rep. 2004;12(3):543.
- 8.-Multivariate Prognostic Factor Analysis in Locally Advanced and Metastatic Esophago-Gastric Cancer—Pooled Analysis



From Three Multicenter, Randomized, Controlled Trials Using Individual Patient Data. Ian Chau, Andy R. Norman, David Cunningham, Justin S. Waters, Journal of Clinical Oncology, Vol 22, No 12 (June 15), 2004: pp. 2395-2403

9.-Multimodal treatment of gastric cancer in the west: Where are we going? World J Gastroenterol 2015 July 14; 21(26): 7954-7969.

10- Gastric linitis plastica: which role for surgical resection? Pedrazzani C, Marrelli D, Pacelli F Di Cosmo, et al. Gastric Cancer 2012.

11.- HER2/neu gene amplification and protein overexpression in gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a review of histopathology, diagnostic testing, and clinical implications. Hechtman JF, Polydorides AD. Arch Pathol Lab Med 2012;136:691-697.

12.- Relationship to human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) positivity in the global screening programme of the ToGA trial. Bang Y, Chung H, Xu J, et al. J Clin Oncol 2009;27 (suppl 15): Abstract 4556.

13- Assessment of a HER2 scoring system for gastric cancer: results from a validation study. Hofmann M, Stoss O, Shi D, et al. Histopathology 2008;52:797-805.

14.- Phase III study of docetaxel and cisplatin as first plus fluoracil compared with cisplatin and fluoracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of V325 study group. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. J Clin Oncol 2006; 24::4991-4997.

15.- Randomized phase II study (GATE study) of docetaxel plus oxaliplatin with or without fluoracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer (abstract). Van Cutsem E, Boni C, Taberero J, et al. J Clin Oncol 2011;29 (15\_suppl): Abstract 4018.

16.- Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Engl J Med 2008;358:36-46.

- 17.-Capecitabine/cisplatin versus 5-flouracilo/cisplatin as first-line therapy in patients whit advanced gastric cáncer: a randomised phase III noninferiority trial. Kang YK, Kang WK, Shin DB. Ann Oncol 2009;20:666-673.
- 18.- Meta-analysis of the REAL-2 and ML 17032 trials: evaluating capecitabine – based combination chemotherapy and infused 5-flouracilo-based combination chemotherapy for the treatment of advanced esophago-gsríc cáncer. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, et al. Ann. Oncol2009;20:1529-1534.
- 19.-Adyuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cáncer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open label, randomised controlled trial. Bang Y-J, Kim Y-W, Yaang H-K, et ak. The Lancet 2012;29:4387-4393.
- 20.- Phase III study of docetaxel and cisplatin as firstplus fluoracilo compared whit cisplatin and flouracil as first-line therapy for advanced gastric cáncer: a report of V325 study group. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. J Clin oncol 2006; 24::4991-4997.
- 21.- Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogstric cáncer. Cunninham D, Starling N, Rao S, et al.N Engl J Med 2008;358:36-46.
- 22.- Trastuzumab in combination whit chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophagealjunction cáncer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Lancet 2010;376:687-697.
- 23.- Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previosly treates advanced gastric or gastro-oesophageal juntion adenocarcinoma (RAINBOW): a doublé-blind, randomised phase 3 trial. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Lancet Oncol 2014;15:1224-1235.
- 24.- Randomized comparasion between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cáncer. Glimelius B, Ekstrom K, Hoffman K, et al. Ann Oncol 1997;8:163-168.
- 25.- Chemotherapy versus support cáncer treatment in advanced gastric cáncer: a meta-analysis. Casaretto L, Sousa PLR, Mari JJ. Braz J Med Biol Res 2006;39:431-440.

26.- Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. Kang JH, Lee SI, Lim do H, et al. J Clin Oncol 2012;30:1513-1518.