



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA



SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN DE PACIENTES CON
ADENOCARCINOMA GÁSTRICO ETAPA CLÍNICA IV TRATADOS CON
QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI: COHORTE RETROSPECTIVA

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGIA

DRA. NAYELI MARTÍNEZ ROMERO
MÉDICA RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI
AV. CUAUHTÉMOC 330, COL. DOCTORES, CP 06720
TELÉFONO 55 11 96 22 39 EXT 22793
E- MAIL: nayemrr@hotmail.com

ASESOR CLÍNICO: DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA
UMAE HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CMN SIGLO XXI
AV. CUAUHTÉMOC 330, COL. DOCTORES, CP 06720
TELÉFONO 5578 9790 EXT. 22793
E-MAIL: mario.perezma@imss.gob.mx

Ciudad de México, 2017



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.

Dra. Nayeli Martínez Romero

Médico Residente de Oncología Médica

Dr. Mario Aquilino Pérez Martínez

Profesor Adjunto del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI

Dr. Juan Alejandro Silva

Profesor Titular del Curso de Oncología Médica, UMAE HO CMN Siglo XXI

Dr. Gabriel González Ávila

Director de Educación e Investigación en Salud, UMAE HO CMN Siglo XXI

REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Sur

Unidad de Adscripción: UMAE HO CMN Siglo XXI

Autor:

Apellido Paterno: Martínez

Apellido Materno: Romero

Nombre: Nayeli

Matrícula: 98250497

Especialidad: Oncología Médica

Asesor:

Apellido Paterno: Pérez

Apellido Materno: Martínez

Nombre: Mario Aquilino

Matrícula: 11469951

Especialidad: Oncología Médica

DICTAMEN

Carta Dictamen

http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2016-8887...

MEXICO

Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602 con número de registro 13 CI 09 015 164 ante COFEPRIS
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 20/09/2016

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ

P R E S E N T E

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

Sobrevida libre progresión de pacientes con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI: COHORTE RETROSPECTIVA

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

Núm. de Registro R-2016-3602-35

ATENTAMENTE


DR. (A). PÉDRO-ESCUDERO DE LOS RÍOS

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

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

1.-DATOS DEL ALUMNO:

Apellido Paterno: Martínez

Apellido Materno: Romero

Nombre: Nayeli

Teléfono: 01 (55) 11 96 22 39

Universidad: Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad: Facultad de Medicina, División de Estudios de Posgrado

Curso: Oncología Médica (3394)

Número de cuenta: 514233338

2.-DATOS DEL ASESOR

Apellido Paterno: Pérez

Apellido Materno: Martínez

Nombre: Mario Aquilino

3.-DATOS DE LA TESIS

Título: "SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN DE PACIENTES CON ADENOCARCINOMA GÁSTRICO ETAPA CLÍNICA IV TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LÍNEA EN EL SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI: COHORTE RETROSPECTIVA"

Año: 2017

AGRADECIMIENTOS:

Gracias en primer lugar, a Dios por la vida y la salud para realizar este proyecto de vida.

A mis padres y hermanos por su esfuerzo para brindarme apoyo económico y no menos importante apoyo moral lo que me ha permitido perseverar en este proyecto, sabiendo que detrás de cada logro se encuentran ellos siempre conmigo.

A mis maestros que me compartieron sus conocimientos y experiencias que permitieron adquirir las habilidades necesarias para mi desarrollo profesional.

INDICE

FIRMAS	2
REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD	3
DICTAMEN DE AUTORIZACIÓN	4
IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES	5
AGRADECIMIENTOS	6
RESUMEN	8
ANTECEDENTES	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVO	21
MATERIALES Y MÉTODOS	22
PROCEDIMIENTOS	36
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
ASPECTOS ÉTICOS	39
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	40
RESULTADOS	41
DISCUSIÓN	46
CONCLUSIONES	47
BIBLIOGRAFÍA	48
ANEXOS	52

I. RESUMEN

Las neoplasias malignas de estómago representan aproximadamente la cuarta causa más común de cáncer alrededor del mundo. ⁽¹⁾

A nivel mundial el cáncer de estómago corresponde a la tercera causa de muerte por cáncer ⁽²⁾

En la última década se ha presentado un cambio en la incidencia de cáncer a nivel mundial la cual varía por continente. En países como Japón, Corea e incluso China se sigue considerando la primera causa de malignidad y un problema de salud pública. En los Estados Unidos de América se reporta una incidencia anual de 21,600 casos nuevos, en Corea del Sur aumenta a 33,000, la más alta incidencia se presenta en China. ⁽³⁾ En Latinoamérica, los países con mayor incidencia reportada son Costa Rica, Chile y Brasil. Hasta hace 12 años, el cáncer gástrico no figuraba entre las primeras diez neoplasias malignas en México. En México infortunadamente no se cuenta con un registro estadístico puntual de incidencia, frecuencia y prevalencia. En los últimos 10 años, la incidencia en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI ha ido en ascenso. ⁽⁴⁾

Al diagnóstico, cerca de la mitad de los pacientes presentan enfermedad metastásica, con sobrevida a 5 años menor del 30%.

Debido a la alta incidencia y mortalidad que presenta el cáncer gástrico y aunado a la falta de datos que permitan conocer el estado actual en relación a la sobrevida libre de progresión de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es de suma importancia el desarrollo de un análisis y revisión de los esquemas de quimioterapia y de las toxicidades grados 3 y 4 derivadas de los mismos en nuestra unidad con la finalidad de facilitar el ingreso de estos pacientes a protocolos clínicos de investigación, particularmente en la enfermedad avanzada con el objetivo de obtener a mediano plazo un cambio marcado en el pronóstico aún ominoso de una gran proporción de estos pacientes.

El objetivo del presente trabajo es determinar la sobrevida libre de progresión de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

II. ANTECEDENTES

Las neoplasias malignas de estómago representan aproximadamente la cuarta causa más común de cáncer alrededor del mundo. ⁽¹⁾

A nivel mundial el cáncer de estómago corresponde a la tercera causa de muerte por cáncer ⁽²⁾

En la última década se ha presentado un cambio en la incidencia de cáncer a nivel mundial la cual varía por continente. En países como Japón, Corea e incluso China se sigue considerando la primera causa de malignidad y un problema de salud pública. En los Estados Unidos de América se reporta una incidencia anual de 21,600 casos nuevos, en Corea del Sur aumenta a 33,000, la más alta incidencia se presenta en China. ⁽³⁾ En Latinoamérica, los países con mayor incidencia reportada son Costa Rica, Chile y Brasil. Hasta hace 12 años, el cáncer gástrico no figuraba entre las primeras diez neoplasias malignas en México. En México infortunadamente no se cuenta con un registro estadístico puntual de incidencia, frecuencia y prevalencia. En los últimos 10 años, la incidencia en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI ha ido en ascenso. ⁽⁴⁾

Al diagnóstico, cerca de la mitad de los pacientes presentan enfermedad metastásica, con sobrevida a 5 años menor del 30%. ⁽⁵⁾

En México el cáncer gástrico actualmente representa la primera causa de atención por neoplasias malignas del tubo digestivo alto, con un registro promedio de 350 nuevos casos por año. En términos generales, y por reportes publicados de instituciones de concentración como el Instituto Nacional de Cancerología, el Hospital General de México y el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, el comportamiento epidemiológico es muy similar, motivo por el cual el cáncer gástrico debe considerarse un problema de salud pública. ⁽⁶⁾

En el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, el cáncer gástrico representa la sexta causa de cáncer en hombres y la séptima en mujeres, reportándose una incidencia de 3009 casos en el periodo de 2005-2012. Además representa la tercera causa de muerte por tumores sólidos en ambos géneros. ⁽⁷⁾

Tratamiento del cáncer gástrico:

Resección quirúrgica: La resección quirúrgica es el tratamiento primario del cáncer gástrico en etapa temprana. El objetivo primario es la resección total del tumor; sin embargo, sólo en 50% de los pacientes se logra la resección completa (R0). ⁽⁸⁾

Quimioterapia: Los pacientes con adenocarcinoma gástrico metastásico con adecuado estado funcional deberán ser tratados con quimioterapia, con el objetivo de mejorar los síntomas relacionados al cáncer así como prolongar la sobrevida global (SG). A pesar de los grandes avances terapéuticos, la sobrevida de los pacientes con cáncer gástrico metastásico es de menos de 1 año. Un meta-análisis de 3 ensayos que comparó quimioterapia vs mejores cuidados de soporte (MCS) demostró beneficio en SG en favor del empleo de quimioterapia (HR 0.37, intervalo de confianza de 95% = 0.24-0.55) con sobrevida global de 11 meses vs 4.3 meses, respectivamente. ⁽⁹⁾

Diversos fármacos se han empleado: 5-fluorouracilo (5-FU), capecitabine, cisplatino, oxaliplatino, docetaxel, epirrubicina, paclitaxel e irinotecan forman parte de los esquemas convencionales de cáncer gástrico metastásico. S1 (pirimidina fluorada que incluye tres agentes distintos tegafur, gimeracil y oteracil) y mitomicina C son nuevos medicamentos en empleo. La poliquimioterapia se ha asociado con un incremento significativo en la sobrevida comparado con la monoterapia, esto se basa en un meta-análisis, que encontró un HR de 0.83 (95% IC, 0.74- 0.93) a favor de la poliquimioterapia. ⁽¹⁰⁾

Primera línea.

El empleo de triplete vs dupletes, con esquemas con epirrubicina, cisplatino, 5-FU (ECF); mitomicina, cisplatino y 5-FU (MCF); docetaxel, cisplatino y 5-FU (TCF); epirrubicina, oxaliplatino, capecitabine (EOX); reporta mejoría en las tasas de respuesta (44 vs 29%; p=0.005) y sobrevida libre de progresión (7.3 vs 4.5 meses; p=0.007), respectivamente; sin impacto en la sobrevida global (13 vs 11.8 meses, p=0.84, respectivamente). Por lo cual en la actualidad se prefieren esquemas a base de dos fármacos en el tratamiento de primera línea de cáncer gástrico metastásico. ⁽¹¹⁾

Monoterapia.

Capecitabine es una fluoropirimidina oral que se convierte en 5 fluorouracilo intracelularmente. Diversos estudios han evaluado su uso como agente único o en combinación en pacientes con cáncer gástrico metastásico, uno de los más representativos establecen misma eficacia al compararse con fluoropirimidina intravenosa, con tasas de respuesta de hasta 32% sin diferencias en toxicidades las cuales con mayor frecuencia son síndrome mano pie 15%, náusea 10% y diarrea del 12%, con sobrevida global de 9.5 meses y tiempo a la progresión de 3.2 meses (IC 95% = 2.7-6.11) ⁽¹²⁾

S1 como monoterapia en el estudio fase III JCOG9912, demostró no inferioridad al compararse con infusión de 5 FU con tasas de respuesta de 29 vs 9% y ligero incremento en toxicidad, por lo que representa una alternativa razonable a esquemas de fluoropirimidinas intravenosas en pacientes no candidatos a esquemas más intensivos y que prefieran la conveniencia de un régimen oral, sin embargo no cuenta con aprobación por la FDA, restringiéndose actualmente su uso en la región de Asia. ⁽¹³⁾

Poliquimioterapia.

Generalmente el régimen de QT combina un agente platinado y una fluoropirimidina. Sin embargo, la combinación de estos dos fármacos con una antraciclina ha demostrado un beneficio significativo en estudios clínicos, revisiones sistemáticas y meta-análisis. ⁽¹⁴⁾

Un estudio fase III comparó 5-FU en combinación con oxaliplatino o cisplatino mostrando SG similar 10.7 vs 8.8 meses, con menor toxicidad con el empleo de oxaliplatino y mayor tolerabilidad en el grupo de pacientes de más de 65 años. ⁽¹⁵⁾

Los esquemas de quimioterapia a base de *triple* con fluoropirimidinas y cisplatino en combinación con antraciclinas como epirrubicina; fueron evaluados en el estudio REAL-2 con 1002 pacientes con 5 FU o capecitabine, reportándose no inferioridad de capecitabine y oxaliplatino vs 5 FU y cisplatino, además el esquema de epirrubicina, oxaliplatino capecitabine (EOX) fue asociado con SG mayor que el esquema de epirrubicina, cisplatino y 5 FU de 11.2 vs 9.9 meses. ⁽¹⁶⁾

Docetaxel: la combinación de docetaxel, cisplatino y fluorouracilo dentro del esquema DCF, ha sido evaluada al compararse con duplete a base de cisplatino y fluorouracilo con incremento en la sobrevida global de 9.2 meses vs 8.6 meses y con tasas de respuestas de 37 vs 25% a favor de la adición de docetaxel; sin embargo, se ha asociado con toxicidades importantes del tipo de mielosupresión y complicaciones infecciosas, ⁽¹⁷⁾ por lo que se ha optado por la sustitución de cisplatino por oxaliplatino, obteniéndose tasas de respuesta de 47% y sobrevida global de 15 meses al compararse con docetaxel y oxaliplatino que muestran tasas de respuesta de 23% y sobrevida global de 9 meses. ⁽¹⁸⁾

S-1 en el estudio SPIRITS mostró sobrevida global de 13 meses vs 11 meses y sobrevida libre de progresión de 6 meses vs 4 meses al compararse de S1-cisplatino con cisplatino solo. ⁽¹⁹⁾

Así, los esquemas en duplete constituyen actualmente el estándar en tratamiento de cáncer gástrico a base de fluoropirimidinas y platinos, mostrándose en un metaanálisis publicado recientemente que no existe diferencia en cuanto a eficacia entre el empleo de oxaliplatino ó cisplatino con tasa de respuesta (OR = 1.17, 95% CI = 0.98–1.40, $p = 0.08$), sobrevida libre de progresión (HR = 0.92, 95% CI = 0.84–1.01, $p = 0.09$) y sobrevida global (HR = 0.91, 95% CI = 0.82–1.01, $p = 0.07$).⁽²⁰⁾

Segunda línea.

Un metaanálisis en 2013 analizó tres estudios –dos de los cuales fueron fase III– que incluyó a 410 pacientes en segunda línea vs MCS, observando una disminución en el riesgo de muerte (HR 0.64 CI 95%: 0.52-0.79) con el empleo de quimioterapia.⁽²¹⁾

Irinotecan como agente único o en combinación con 5 fluorouracilo y ácido folínico, dentro de esquema FOLFIRI, ha mostrado no inferioridad al compararse con esquemas previamente usados con 5 fluorouracilo y cisplatino en el esquema FUP, con sobrevida global 13 vs 12 meses, respectivamente y sobrevida libre de progresión de 6.7 vs 6.2 meses, respectivamente.⁽²²⁾

Docetaxel: En el estudio COUGAR- 02 fueron evaluados 168 pacientes con docetaxel trisemanal vs MCS con reporte de SG de 5.2 vs 3.6 meses respectivamente además de presentar menos náusea, dolor en el grupo de quimioterapia, sin embargo en relación a los score de calidad de vida fueron similares en ambos grupos.⁽²³⁾

Tercera línea

No existen estudios fase III que avalen el empleo de quimioterapia en tercera línea, solo existen estudios fase II que estudia el empleo de tivantinib, inhibidor de c-met como monoterapia en segunda o tercera línea reportando control local de 37% y sobrevida libre de progresión de 43 días, concluyéndose una modesta eficacia con la necesidad de estudios fase III que justifiquen su uso. Actualmente en guías internacionales europeas y americanas no se encuentra el empleo de tercera línea fuera del contexto de ensayo clínico.⁽²⁴⁾

EFFECTOS SECUNDARIOS DE TRATAMIENTO DE QUIMIOTERAPIA

Los efectos secundarios relacionados con el uso de la quimioterapia se dividen en 2 grandes grupos; los relacionados con la toxicidad hematológica y la no hematológica. El primer grupo destaca a la neutropenia febril como la complicación más severa, debido a la elevada morbimortalidad que conlleva, de ahí la importancia de su evaluación. En relación a las toxicidades hematológicas específicas por serie (neutropenia, trombocitopenia y anemia, en orden de importancia), se describen para manejo específico según el caso, sin embargo es frecuente que coexistan. En términos de severidad se clasifican desde grado 1 al 5. En relación a las no hematológicas se dividen en relación al órgano o sistema afectado lo cual guarda relación con el tipo de agente utilizado o las combinaciones empleadas en la atención del padecimiento oncológico siendo las más frecuentemente observadas en esta neoplasia: digestivas (náusea, vómito, diarrea, estomatitis), renal (insuficiencia renal) hepática, neurológica (sensitivo y motora), dérmicas (síndrome eritrodisestesia palmo-plantar) y constitucionales como fatiga. Todas las anteriores se clasifican al igual que las hematológicas en grados de severidad del 1 al 5. Los criterios de evaluación de toxicidad utilizados son los empleados por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos v4 del 2009, que se describen en detalle en el anexo 2 (TOXICIDADES CTCAE v 4.0) ⁽²⁵⁾

LINEA	GASTRO- INTESTINAL	HEMATOLOGICA	CUTANEA	NEUROPATICAS
PRIMERA LINEA	Nausea 5.4%	Neutropenia 40%	síndrome eritrodisestesi a	Neuropatía periférica sensitiva
Antraciclinas	Vomito 4%	Trombocitopenia 3.4%	palmo - plantar	0.8-2%
Platinos	Diarrea 3.5%	Anemia 9.2%	5%	
5/FU capecitabine	Estomatitis 7.8%			
SEGUNDA LINEA	Nausea 2.8%	Neutropenia 50%	síndrome eritrodisestesi a	Neuropatía periférica sensitiva
Irinotecan	Vomito 3.2%	Trombocitopenia 2.8%	palmo -	1.8%
	Diarrea			

Taxanos	6.7%	Anemia 10.6%	plantar	
	Estomatitis 2.9%		1.9%	

Cuidados paliativos.

El manejo paliativo del paciente también incluye la terapia sintomática óptima, la radioterapia paliativa (por ejemplo en metástasis óseas) y la cirugía paliativa (como la yeyunostomía de alimentación, la ooforectomía en la enfermedad de Krukemberg, o la gastrectomía paliativa) en casos de hemorragias o perforación, etc.

Terapia blanco.

Trastuzumab: El estudio ToGA es el primer estudio en analizar la adición de trastuzumab a esquemas de quimioterapia en pacientes con HER2–neu positivo en combinación con cisplatino y fluoropirimidina en pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado, metastásico incrementando la sobrevida global de 11 meses a 13.8 meses al compararse con quimioterapia sola. ⁽²⁶⁾

Ramucirumab: Anticuerpo anti VEGFR-2 evaluado en el estudio REGARD demostró beneficio en sobrevida en pacientes con progresión posterior a una primera línea de tratamiento, con resultados en términos de sobrevida global de 5.2 meses al compararse con 3.8 meses en grupo tratado con placebo. La principal toxicidad del medicamento fue la hipertensión arterial presentándose en un 16% de los pacientes. ⁽²⁷⁾

La adición de ramucirumab a paclitaxel también ha sido evaluada en el estudio RAINBOW resultando en incremento en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta al compararse con paclitaxel solo. ⁽²⁸⁾

Recientemente Muro *et al.* presentaron resultados de KEYNOTE-012 acerca de la eficacia de pembrolizumab en pacientes con cáncer gástrico metastásico en aquellos con expresión de $\geq 1\%$ del lar programada PDL1. Los autores reportaron que de 39 pacientes enrolados 22.1% tuvieron respuesta objetiva. La mediana de tiempo para la respuesta fue de 8 semanas con duración de respuesta de 24 semanas PLP y SG a 6 meses fue de 24% y 69%, respectivamente. ⁽²⁹⁾

Factores pronósticos.

Los factores pronósticos relacionados con el diagnóstico del cáncer gástrico se pueden clasificar en 2 categorías: según las características del paciente (edad, sexo, estados inmunológico, nutricional y general, y enfermedades asociadas), y del tumor (localización, tamaño, aspectos macroscópico y microscópico, tipo y grado histológicos, estadificación TNM, citología peritoneal y características biológicas). Entre los factores de mal pronóstico convencionales que han sido evaluados en el cáncer gástrico, se encuentran la edad mayor de 60 años, género masculino, ECOG mayor de 2, la localización proximal tumoral, estadio tumoral III y IV, tipo difuso y grado histológico indiferenciado. El estadio tumoral, de acuerdo con la clasificación TNM, que es la más empleada en occidente, es el factor pronóstico más importante en los carcinomas gástricos resecables. ⁽³⁰⁾

El cáncer gástrico predomina en el sexo masculino, con una relación de 2,6:1 respecto a las féminas. El sexo femenino se asocia a un mejor pronóstico en algunos estudios.

Enfermedades asociadas: pueden relacionarse con mayor índice de enfermedad avanzada metastásica, o si se considera independiente del estadio, es un factor pronóstico asociado con mayor duración de los síntomas y un nivel socioeconómico bajo o procedencia rural. ⁽³¹⁾

Estado inmunológico: está vinculado con la edad, habida cuenta, el deterioro progresivo del sistema inmunológico del anciano puede considerarse como causa y efecto, o ambos, de la enfermedad neoplásica. La función de los mecanismos inmunológicos en la defensa antitumoral es evidente, pero una vez que la enfermedad logra contrarrestar la oposición que le ofrece el sistema inmune y se establece en el organismo, genera mecanismos que inhiben y hacen mucho menos eficiente la respuesta sistémica. ⁽³²⁾

Los trabajos publicados reportan resultados contradictorios en cuanto al pronóstico del tipo histológico anillo de sello en tumores gástricos, donde algunos han demostrado un peor pronóstico para el mismo, otros no demuestran diferencias estadísticas y por el contrario, otros reportan un mejor pronóstico. Junto a estos dispares resultados, autores atribuyen a su vez distinto pronóstico del tipo histológico según se trate de un cáncer gástrico incipiente o avanzado; por lo que en tumores avanzados los resultados demuestran una peor supervivencia en los pacientes con cáncer con tipo histológico células en anillo de sello. ⁽³³⁾

Grado histológico: en una revisión retrospectiva sobre 504 pacientes se analizó el grado histológico como factor pronóstico de progresión y supervivencia del

carcinoma gástrico, dividiendo los adenocarcinomas según el grado de diferenciación en 3 tipos: bien, moderadamente y poco diferenciado. ⁽³⁴⁾

La presencia de una masa palpable al momento del diagnóstico es considerada un signo de irresecabilidad y, por lo tanto, de mal pronóstico para la sobrevida a 5 años (0%-20%), con un promedio de vida en extremo corto (< 4 meses). ⁽³⁵⁾

Se ha asociado la edad menor de 40 años con el incremento en la frecuencia de tumores poco diferenciados (55.5%, $p = 0.02$) o con histología de células en anillo de sello (25.9%, $p = 0.01$). Por el contrario, se ha asociado a una a una frecuencia de 11.3% ($p = 0.01$) y 34.6% ($p = 0.02$), respectivamente, para pacientes mayores de 40 años; lo cual implica peores características clínicas y patológicas que, por lo tanto, se reflejan en un pronóstico desfavorable para la sobrevida de pacientes de mayor edad y tumores con la misma localización anatómica. ⁽³⁶⁾

Sin embargo, estudios recientes contradicen esto: a pesar de las características histológicas adversas en jóvenes, además de la predilección en el sexo femenino, la sobrevida a 5 años es mejor en menores de 50 años (54 vs. 46%, $p = 0.035$), que en mayores de 50 años. ⁽³⁷⁾

La pérdida de peso previa al diagnóstico conlleva una peor tolerancia al tratamiento basado en 5-fluorouracilo, con el incremento en la toxicidad de mucositis y síndrome palmo-plantar, secundarios a déficits nutricionales de glutamina y vitamina B6, respectivamente. ⁽³⁸⁾

En un estudio recientemente publicado realizado por el servicio de sarcomas de nuestra unidad se evaluaron pacientes con enfermedad avanzada resecable concluyendo que los síntomas con pronóstico adverso para recurrencia y sobrevida fueron principalmente: anemia (OR = 22.93), tumor abdominal palpable (OR 9.08), náuseas y vómito (OR 6.39) y hemorragia de tubo digestivo alto (OR 4.92). ⁽³⁹⁾

Estado general: los síntomas generales de malignidad (astenia, anorexia y pérdida de peso) se presentan habitualmente en el cáncer avanzado y se relacionan con el pronóstico del enfermo. Con el objetivo de evaluar el estado general preoperatorio son muy útiles las escalas de *Orr* y *Aisner*, aceptadas por la OMS para pacientes oncológicos, y el índice de *Karnofski*. ⁽⁴⁰⁾

Existe un alto nivel de evidencia en cuanto a que el grado de invasión parietal, la invasión linfática y la presencia de metástasis a distancia son las variables

pronósticos independientes de primer orden, confirmadas en el análisis retrospectivo de series amplias de tratamiento. ⁽⁴¹⁾

Localización: diversos estudios revelan que los tumores localizados en el tercio distal evolucionan con más manifestaciones clínicas y mayor número de complicaciones (sangrado, estenosis, perforación), y conllevan un pronóstico más favorable que los situados en el tercio proximal, probablemente debido a que estos últimos se asocian con una mayor diseminación linfática, diagnóstico más tardío y aumento de la frecuencia del tipo difuso. ⁽⁴²⁾

Aunque no se ha establecido aun su posible significación pronóstica en esta neoplasia, datos experimentales indican que la p53 puede predecir la respuesta al factor de necrosis tumoral α y al interferón γ en líneas celulares derivadas de cáncer gástrico humano. ⁽⁴³⁾

El gen p-53, localizado en el cromosoma 17, interviene en la reparación del daño del DNA para lo que interrumpe el ciclo celular e induce a la célula a entrar en apoptosis. En el cáncer de estómago aparece en el 35-50 % de los pacientes, y se correlaciona con invasión serosa, linfática y peor pronóstico en supervivencia. Asimismo, un estudio clínico reciente (fase II) demostró que la tinción inmunohistoquímica positiva para la p53 en las biopsias endoscópicas de cáncer gástrico, es un factor predictivo de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de altas dosis en pacientes con cáncer gástrico avanzado. ⁽⁴⁴⁾

Otro factor investigado recientemente en la evaluación pronóstica del cáncer gástrico, es la proteína citosólica pS2 (TFF1). Su expresión en el cáncer gástrico resecable se ha asociado con un peor pronóstico, lo que parece estar posiblemente en relación con el papel del péptido como promotor de la motilidad de las células tumorales. ⁽⁴⁵⁾

Paralelamente, la sobreexpresión de 2 proteínas, como la timidilato sintetasa y la ERCC, que actúan, respectivamente, en la síntesis y el proceso de escisión y reparación de ADN, pueden tener incidencia en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante basada en 5-fluorouracilo y cisplatino, así como en la supervivencia. ⁽⁴⁶⁾

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mediana de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico de acuerdo a la literatura mundial es de menos de 10 meses, no contamos con estudios que reporten sobrevida libre de progresión en nuestra población.

Por el gran impacto en Latinoamérica, a diferencia de lo que ocurre en los países occidentales del hemisferio norte donde la mortalidad por cáncer gástrico ha ido descendiendo en los últimos 40 años; se llevó a cabo el Primer Consenso Latinoamericano en Cáncer Gástrico, reunión de oncólogos, gastroenterólogos y epidemiólogos latinoamericanos que tuvo lugar en el contexto del Simposio Latinoamericano de Gastroenterología Oncológica SLAGO 2007, para desarrollar recomendaciones clínicas para el tratamiento del cáncer gástrico, basadas en evidencias científicas, que sean apropiadas para esta orbe, donde se concluyó que el empleo de las antraciclinas, el cisplatino y el 5-FU, tanto como monodroga o en combinación presentan beneficio en tasas de sobrevida. Además acerca del empleo de segunda línea es más cuestionable, dado que existe menos evidencias que avalen su uso, por lo que su indicación está restringida a casos seleccionados, con pacientes en muy buena condición clínica⁽⁴⁷⁾

Por su parte, la reciente publicación de guías del Hospital General de México del 2013, se establece el uso de quimioterapia paliativa siempre y cuando los pacientes cumplan con un estado funcional mínimo corroborado mediante la escala de Karnofsky de >60% a base de esquemas con cisplatino y fluoropirimidinas.

Ante la creciente aparición de cáncer gástrico a edades más tempranas debido a un mejoramiento en los métodos diagnósticos, cobra mayor relevancia el empleo de segundas líneas en el ámbito paliativo en nuestra unidad ante lo cual es imprescindible el conocimiento de las respuestas obtenidas con los esquemas de quimioterapia actualmente empleados en nuestro servicio.

Se desconocen los datos del beneficio real en términos de sobrevida libre de progresión en los pacientes con adenocarcinoma de cáncer gástrico metastásico tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de oncología médica en la UMAE de Oncología del CMN Siglo XXI.

Por lo anterior se plantea lo siguiente:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Sobrevida libre de progresión de pacientes con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

IV.JUSTIFICACIÓN

Debido a la alta incidencia y mortalidad que presenta el cáncer gástrico y aunado a la falta de datos que permitan conocer el estado actual en relación a la sobrevida libre de progresión de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es de suma importancia el desarrollo de un análisis y revisión de los esquemas de quimioterapia y toxicidades derivadas de los mismos prevalentes en nuestra unidad con la finalidad de facilitar el ingreso de estos pacientes a protocolos clínicos de investigación, particularmente en la enfermedad avanzada con el objetivo de obtener a mediano plazo un cambio marcado en el pronóstico aún ominoso de una gran proporción de estos pacientes.

V.HIPÓTESIS

De acuerdo a la Ley General de Salud de México en su Título Quinto referente a la Investigación para la Salud, en su capítulo único y artículo 100 que estipula las bases para desarrollar investigación en seres humanos, dada la naturaleza retrospectiva de este trabajo, no se requiere de hipótesis.

VI.OBJETIVO DEL ESTUDIO

Describir la sobrevida libre de progresión de los pacientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de oncología médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Objetivo primario:

- Describir la sobrevida libre de progresión.

Objetivos secundarios:

- Medir la sobrevida global.
- Medir la incidencia de las toxicidades relacionadas con el uso de quimioterapia.

VII.MATERIAL Y MÉTODOS

a. Diseño del estudio: Cohorte retrospectiva.

b. Población en estudio: Pacientes derechohabientes diagnosticados con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados de forma multidisciplinaria en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

c. Muestra: Pacientes con adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

d. Selección de la muestra: Debido al carácter descriptivo del estudio y la falta de intervención experimental y considerando que no hay hipótesis a contestar no se realizará cálculo de muestra, se considerarán casos consecutivos de pacientes atendidos con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico etapa clínica IV tratados con quimioterapia de primera línea en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo de 1 enero del 2010 a 31 diciembre del 2015.

e. Criterios de Selección

-Criterios de inclusión:

- Hombres o mujeres.
- Mayores de 18 años.
- Con diagnóstico histológico confirmatorio de adenocarcinoma gástrico.
- Enfermedad categorizada como etapa clínica IV mediante evaluación radiológica y/o quirúrgica.
- Tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Que hayan recibido al menos un ciclo de quimioterapia en mono o poliquimioterapia.

-Criterios de exclusión:

- Enfermedad recurrente.

-Criterios de eliminación:

- Antecedente de un cáncer de segundo primario.

e. Definición de variables:

Edad.

Tipo de Variable: Cuantitativa discreta.

Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años.

Definición operacional: número de años de vida desde nacimiento hasta inicio de estudio, corroborado por número de agregado de seguridad social.

Escala de medición: Número de años.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Género.

Tipo de Variable: cualitativa nominal.

Definición conceptual: hombre o mujer, dato obtenido del expediente clínico.

Definición operacional: hombre o mujer, dato obtenido del expediente clínico, relacionado en algunos estudios con pronóstico en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

Escala de medición: a) hombre b) mujer.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

ECOG.

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Definición conceptual: Escala de evaluación del estado funcional ó desempeño de un paciente con cáncer.

Definición operacional: Número del estado funcional del paciente según escala de ECOG.

Escala de medición De 0 a 5

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Comorbilidades.

Tipo de variable: Cualitativa nominal.

Definición Conceptual: Condición médica que existe simultáneamente pero con independencia de otro trastorno o enfermedad, acorde a los criterios médicos existentes.

Definición operacional: Número de trastornos o condiciones médicas que padece el paciente al momento de iniciar el tratamiento de primera línea para cáncer gástrico metastásico.

Escala de medición: a) 1-2 comorbilidades b) más de 2 comorbilidades

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Sitio de metástasis

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, en localización anatómica distinta a esta última, en el individuo en estudio y tratamiento, las cuales son medibles por clínica o por estudios específicos de gabinete para evaluar la respuesta al tratamiento de intervención.

Definición operacional: Presencia de lesiones neoplásicas derivadas de la enfermedad primaria, las cuales se evaluarán con respecto a número, tamaño y localización por medio de estudios de gabinete (radiografía, ultrasonido, tomografía, resonancia magnética) desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

Escala de medición: a) pulmón ó pleura b) hígado c) hueso d) peritoneo e) otras

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Número de metástasis.

Tipo de variable: Cuantitativa.

Definición conceptual: Número de lesiones neoplásicas a distancia, derivadas del tumor primario en sitios anatómicos distintos a este último.

Definición operacional: Número de lesiones neoplásicas derivadas del tumor primario en sitios anatómicos distintos a este último, las cuáles serán medidas en

número, tamaño y volumen desde el inicio del tratamiento de primera línea hasta la evidencia de progresión de la enfermedad.

Escala de medición: a) 1-2 sitios de metástasis b) 3 o más sitios de metástasis

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Histología

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: características microscópicas morfológicas establecidas que permiten caracterizar a las neoplasias.

Definición operacional: características microscópicas morfológicas establecidas que permiten caracterizar a las neoplasias de acuerdo a la OMS.

Escala de medición:

Papilar	Carcinoma epidermoide	Carcinoma mucoepidermoide
Tubular	Adenocarcinoma hepatoide	Carcinoma de células de Paneth
Mucinoso		
Células en anillo de sello	Carcinoma con estroma linfoide	
Carcinoma mixto, Carcinoma adenoescamoso	Carcinosarcoma, Carcinoma de células parietales	

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Grado histológico

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: grado de semejanza histológica de las células neoplásicas respecto al epitelio normal.

Definición operacional: características microscópicas morfológicas establecidas que permiten caracterizar a las neoplasias de acuerdo a la OMS.

Escala de medición: a) bien diferenciado b) moderadamente diferenciado c) poco diferenciado o indiferenciado.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Localización

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: subsitio anatómico de origen del cáncer

Definición operacional: subsitio anatómico de origen del cáncer gástrico

Escala de medición:

a) Proximal: Los carcinomas distantes > 5 cm de la UEG o dentro de los 5 cm proximales de la UEG que no se extienden a la misma o al esófago, se estadifican como gástricos

b) Cuerpo gástrico: localizados posterior a los 5 cm más allá del cardias hasta la región del antro.

c) Distal: localizado desde antro gástrico hasta píloro.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Estado nutricional

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: condición física relacionada al metabolismo derivado de la ingesta de nutrientes a través de la alimentación.

Definición operacional: evaluado a través de los niveles séricos de albúmina, macromolécula polipeptídica que se encuentra relacionada con mal pronóstico del cáncer gástrico cuando sus valores son menores de 2.1 g/dl.

Escala de medición. a) Albumina > 2.1 g/dl b) albúmina < 2.1 g/dl

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Quimioterapia de primera línea

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: Agente citotóxico utilizado a dosis estandarizadas y de acuerdo al esquema elegido, como tratamiento inicial en los pacientes con cáncer gástrico metastásico.

Definición operacional: Agente citotóxico (capecitabine, 5 fluorouracilo, oxaliplatino, docetaxel, cisplatino) utilizado como monodroga o en combinación (esquemas FUP, XELOX, FLOX, FOLFOX) a dosis estandarizadas para el tratamiento del cáncer gástrico, administrado de acuerdo al agente elegido, de forma oral o intravenosa por esquema trisemanal o bisemanal.

Escala de medición: 1) XELOX, 2) FOLFOX 3)FLOX 4) capecitabine 5) DCF 6) ECF

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Quimioterapia de segunda línea

Tipo de variable: cualitativa nominal

Definición conceptual: Agente citotóxico utilizado a dosis estandarizadas y de acuerdo al esquema elegido, como tratamiento inicial en los pacientes con cáncer gástrico metastásico posterior a una primera línea de tratamiento.

Definición operacional: Agente citotóxico (5 fluorouracilo, irinotecan, docetaxel, paclitaxel) utilizado como monodroga o en combinación (esquema FOLFIRI) a dosis estandarizadas para el tratamiento del cáncer gástrico, administrado de acuerdo al agente elegido, de forma oral o intravenosa por esquema trisemanal o bisemanal.

Escala de medición: 1) FOLFIRI, 2) irinotecan 3) docetaxel 4) paclitaxel

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Sobrevida Libre de Progresión.

Tipo de variable: Cuantitativa y continua.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido que comprende desde la aplicación del primer ciclo de quimioterapia hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento de primera línea para cáncer gástrico metastásico, hasta que se presenta de forma objetiva progresión de la enfermedad.

Escala de medición: Meses.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

Sobrevida Global

Tipo de variable: Cuantitativa y continua.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido que comprende desde inicio de tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

Definición operacional: Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento de primera línea para cáncer gástrico metastásico, hasta que muerte por cualquier causa.

Escala de medición: Meses.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

Respuesta clínica (anexo 3)

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Definición conceptual: Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado, de acuerdo con la escala de evaluación RECIST v 1.1

Definición operacional: Criterios para determinar la respuesta tumoral definiéndose en términos de respuesta, enfermedad estable y progresión en enfermedad medible de lesiones diana que incluyen por arriba de 5 lesiones medibles (2 por órgano).

Escala de medición: a) respuesta completa b) respuesta parcial c) enfermedad estable d) progresión

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

-Progresión de la enfermedad: incremento de por lo menos el 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones blanco en comparación con la suma basal de los diámetros identificado en los estudios de radiodiagnóstico.

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

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

-Respuesta completa: Desaparición de todas las lesiones diana, identificado en los estudios de radiodiagnóstico

Toxicidad (anexo 2)

Tipo de variable: Cualitativa ordinal.

Definición conceptual: Presencia de efectos secundarios esperados, derivados del uso del tratamiento de intervención, quimioterapia, los cuales se esperan posterior a la primera dosis del tratamiento y se vigilarán durante la administración del mismo.

Definición operacional:

Se realizara la medición de cualquier grado de toxicidad presentada, la cual se clasificará en cuanto a severidad en grados del 1 al 5 de acuerdo a los criterios de toxicidad (CTCAE v 4.0) empleados por el instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos v 4.0 ⁽²⁵⁾

HEMATOLOGICA

1. ANEMIA

Definición conceptual: Desorden caracterizado por una reducción en el nivel serico de Hb. Signos y síntomas de anemia incluyen palidez de piel y tegumentos, palpitations, murmullo sistólico, letargia, fatigabilidad.

Definición operacional: nivel serico de hemoglobina por debajo de 12 g/dl

Escala de medición:

-Anemia grado 1 nivel sérico de hemoglobina menor de límite normal y mayor de 10 gr/dl

-Anemia grado 2 nivel sérico de hemoglobina entre 8-10 gr/dl

-Anemia grado 3 nivel sérico de hemoglobina menor de 8 gr/dl

-Anemia grado 4 descenso de valor de hemoglobina que se acompaña presencia de alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente.

-Anemia grado 5 muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

2. NEUTROPENIA

Definición conceptual: Desorden caracterizado por disminución del nivel sérico de neutrófilos.

Definición operacional: valor de neutrófilos en suero por debajo de 1500/mm³

Escala de medición

-Neutropenia grado 1: presencia de valores de neutrófilos entre menor de 1500/mm³

-Neutropenia grado 2: presencia de valores de neutrófilos entre 1000-1500/mm³

-Neutropenia grado 3: presencia de valores de neutrófilos entre 500-1000/mm³

-Neutropenia grado 4: presencia de neutrófilos menor de 500/mm³

-Neutropenia grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

3. FIEBRE Y NEUTROPENIA

Definición conceptual: Desorden caracterizado por nivel sérico de leucocitos menor de 1000/m³ y fiebre determinada por temperatura en una determinación de 38.3 grados centígrados o 38 grados sostenida por más de 1 hora.

Definición operacional: nivel sérico de leucocitos menor de 1000/m³ y fiebre determinada por temperatura en una determinación de 38.3 grados centígrados o 38 grados sostenida por más de 1 hora.

Escala de medición:

-Fiebre y neutropenia grado 3 leucocitos menor de 1000/m³ y presencia de fiebre determinada por temperatura en una determinación de 38.3 grados centígrados o 38 grados sostenida por más de 1 hora

-Fiebre y neutropenia grado 4 condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente.

-Fiebre y neutropenia grado 5 muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

4. TROMBOCITOPENIA

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por nivel sérico de plaquetas menor de 450,000/m³

-Definición operacional: nivel sérico de plaquetas menor de 450,000/m³

-Escala de medición:

-Trombocitopenia grado 1: presencia de niveles séricos de plaquetas 100,000-150,000/mm³

-Trombocitopenia grado 2: presencia de niveles séricos de plaquetas 50,000-100,000/mm³

-Trombocitopenia grado 3: presencia de niveles séricos de plaquetas 25,000-50,000/mm³

-Trombocitopenia grado 4: presencia de niveles séricos de plaquetas menor de 25,000/mm³

-Trombocitopenia grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

NO HEMATOLOGICA

1. DIARREA

Definición conceptual: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales

-Definición operacional: Desorden caracterizado por aumento de evacuaciones intestinales acompañado de movimientos intestinales

-Escala de medición:

-Diarrea grado 1: presencia de menos de 4 evacuaciones sobre los hábitos basales

-Diarrea grado 2: presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas

-Diarrea grado 3: presencia de más de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicación de hospitalización, incremento severo de gasto a través de estomas comparada con gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.

-Diarrea grado 4: condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente

-Diarrea grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos

2. ESTOMATITIS

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por inflamación de mucosa oral

-Definición operacional: Desorden caracterizado por inflamación de mucosa oral

-Escala de medición:

-Estomatitis grado 1: asintomática o síntomas leves, sin indicación de intervención médica

-Estomatitis grado 2: síntomas moderados, no interfieren con la alimentación, indicación de modificación de la dieta.

-Estomatitis grado 3: presencia de lesiones ulcerosas en cavidad oral severas que interfieren con la alimentación.

-Estomatitis grado 4: alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente.

-Estomatitis grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos

3. NAUSEA

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por sensación de vómito

-Definición operacional: Desorden caracterizado por sensación de vómito

-Escala de medición:

-Náusea grado 1: disminución de apetito, sin modificación en alimentación.

-Náusea grado 2: disminución moderada de alimentación, sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición.

-Náusea grado 3: inadecuado aporte calórico y de líquidos, amerita colocación de sonda nasogástrica o nutrición parenteral.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

4. VOMITO

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca.

-Definición operacional: Desorden caracterizado por salida de contenido gástrico a través de la boca.

-Escala de medición:

-Vómito grado 1: presencia de 1-2 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs

-Vómito grado 2: presencia de 3-5 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs

-Vómito grado 3: presencia de más de 6 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs, indicación de NPT u hospitalización.

-Vómito grado 4: presencia de vómito que condiciona alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente.

-Vómito grado 5: muerte

Fuente: Instrumento de recolección de datos

5. FATIGA

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por sensación de debilidad con una pronunciada inhabilidad de completar actividades de la vida diaria

-Definición operacional: Desorden caracterizado por sensación de debilidad con una pronunciada inhabilidad de completar actividades de la vida diaria

-Escala de medición:

-Fatiga grado 1: sensación de debilidad con recuperación con el descanso.

-Fatiga grado 2: sensación de debilidad sin recuperación con el descanso, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria.

-Fatiga grado 3: sensación de debilidad sin recuperación con el descanso, limitación de actividades de autocuidado.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

6. SÍNDROME ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por eritema, disconfort, ulceración y sangrado palmas y plantas.

-Definición operacional: Desorden caracterizado por eritema, disconfort, ulceración y sangrado palmas y plantas.

-Escala de medición:

-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 1: mínimos cambios en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) sin dolor.

-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 2: cambios en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) con dolor, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria.

-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 3: cambios severos en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) con dolor y limitación de actividades de autocuidado.

Fuente: Instrumento de recolección de datos

7. NEUROPATÍA PERIFÉRICA SENSITIVA

-Definición operacional: Desorden caracterizado por inflamación o degeneración de nervios sensitivos periféricos.

-Definición conceptual: Desorden caracterizado por inflamación o degeneración de nervios sensitivos periféricos.

-Escala de medición:

-Neuropatía periférica sensitiva grado 1: asintomático o leve pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias

-Neuropatía periférica sensitiva grado 2: moderada pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria.

-Neuropatía periférica sensitiva grado 3: pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias severos, que limitan actividades de autocuidado.

-Neuropatía periférica sensitiva grado 4: pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias severos, que ameritan atención médica urgente.

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

VIII.PROCEDIMIENTOS

Se verificara en el Sistema de Información de Consulta Externa en Hospitales (SICEH), en el formato PROMETEO (base de datos del servicio de Oncología médica sobre pacientes de primera vez) y dentro del servicio de archivo clínico los expedientes electrónicos y físicos; respectivamente, analizándose aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y que hayan sido elegibles para recibir tratamiento de primera línea, así como información obtenida a través de estudios de imagen como Tomografía Axial Computarizada, Resonancia Magnética, Gamagrama Óseo donde se evalúe la respuesta objetiva posterior al tratamiento.

RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

A. Humanos.

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

B. Financiamiento:

No requerimos apoyo económico para la realización del presente estudio.

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

C. Especificar patrocinadores

No tendremos patrocinadores.

D. Físicos

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

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez obtenidos los resultados se realizarán los cálculos de estadística descriptiva.

Datos cualitativos: se expresarán en porcentajes y frecuencias.

Datos cuantitativos: se expresarán en medianas, medias y desviación estándar.

Los datos obtenidos se expresarán de forma numérica y en gráficas de pastel y/o barras según sea necesario para representar los objetivos buscados tales como supervivencia libre de progresión, supervivencia global y toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 1 al 5.

El análisis estadístico se realizará con el programa SPSS v 22 para Windows.

X.ASPECTOS ÉTICOS Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

La propuesta del estudio mantiene el apego a los criterios éticos definidos por la declaración de Helsinki.

Por tratarse de un estudio retrospectivo sin intervención en el paciente no se requiere consentimiento informado. No existe ningún riesgo físico para los pacientes durante el mismo establecido por el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en su Título Segundo Capítulo I de los Aspectos Éticos de la Investigación en seres humanos por su clasificación sin riesgo por ser un estudio de investigación documental retrospectivo.

Asimismo en su artículo 23 queda establecida la omisión del consentimiento informado en caso de investigaciones sin riesgo.

La información obtenida se catalogará sólo con las iniciales del paciente, no se tendrá contacto con los pacientes, la información será obtenida directamente del expediente electrónico de acuerdo a lo establecido en el artículo 16 del reglamento mencionado previamente.

Complementariamente se solicitará evaluación del proyecto por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

XI. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Programa de trabajo: año 2016

FEBRERO- JULIO	AGOSTO- SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
Planeación	Realización	Recolección	Procesamiento de datos	Reporte final
Integración de protocolo	Solicitud de evaluación por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.	de de información		

XII.RESULTADOS

De la base de datos Prometeo se obtuvieron 679 pacientes en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2015 registrados con cáncer gástrico, 458 pacientes son etapa clínica IV, 323 cumplieron con los criterios de selección para el presente estudio, las causas de no inclusión del resto de los pacientes fueron enfermedad EC III irresecable, diagnósticos distintos al adenocarcinoma como linfoma, tumor neuroendocrino y GIST, así como no ser candidatos a tratamiento sistémico. Respecto a las características demográficas e histopatológicas se resumen en la tabla 1.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 4.78 meses (gráfica 1). Referente a los esquemas de quimioterapia de primera línea más frecuentemente empleados, así como el número de ciclos recibido y la supervivencia registrada con cada uno de ellos se resume en la tabla 2.

Debido a la variabilidad de datos, se realizó un análisis de subgrupos destacando los tres esquemas de quimioterapia de uso más frecuente y los que más beneficio mostraron en relación a sobrevida libre de progresión, resultando los siguientes datos con la finalidad de facilitar la toma de decisiones en la práctica clínica diaria, los cuales se muestran en la tabla 3.

Sin embargo en un subanálisis bivariado, no se presenta significancia estadística con factores como edad, ECOG, género, subtipo histológico, grado de diferenciación ni esquema de quimioterapia ya sea en monodroga o poliquimioterapia en la sobrevida libre de progresión, lo cual se muestra en la tabla 4.

Respecto al cambio de tratamiento por toxicidad, éste lo presentó el 15% de la población estudiada, siendo capecitabine monodroga el esquema más comúnmente empleado. Y de éstos pacientes el 1.2% requirió un segundo cambio. El 11.2% recibió mantenimiento siendo capecitabine el esquema de tratamiento más frecuentemente empleado.

En cuanto a la respuesta obtenida posterior a la primera línea de tratamiento de quimioterapia, alrededor de $\frac{3}{4}$ partes presentó progresión de la enfermedad con 82.9%, enfermedad estable 11.8% y respuesta parcial el 5.3%.

No hubo muertes reportadas relacionadas al tratamiento. Los datos obtenidos respecto a las toxicidades mostradas con mayor frecuencia se describen en la tabla 5.

En relación al empleo de un esquema de segunda línea de quimioterapia, ésta fue empleada en el 32.1% de los pacientes, siendo docetaxel monodroga el esquema

más frecuentemente empleado en un 66% seguido de capecitabine monodroga en un 17.4%, FOLFOX en un 10.5% y paclitaxel en un 5.9%. La SLP en esquema de segunda línea fue de 3.2 meses. La mediana de sobrevida global fue de 5.3 meses con un rango mínimo de 1 mes a 20 meses.

TABLA 1. CARACTERISTICAS BASALES CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS		
CARACTERISTICAS	NUM. DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
Edad		
Mediana	64 años	
51-60 años	97 pac	30.2
Género		
Masculino	173	53.9
Femenino	148	46.1
ECOG		
0	4	1.2
1	191	59.5
2	122	38.0
3	4	1.2
Comorbilidades		
Ninguna	224	69.8
DM	60	18.7
HAS	21	6.5
DM e HAS	16	5.0
Sitio de metástasis		
Hígado	79	24.6
Peritoneo	185	57.6
Ganglionar no regional	25	7.8
Otros	32	10.6
Subtipo histológico		
En anillo de sello	293	91.3
Papilar	8	2.5
Intestinal	20	6.2
Grado de diferenciación		
Bien diferenciado	4	1.2
Moderadamente diferenciado	97	30.2
Pobrementemente diferenciado	220	68.5
Subsitio anatómico		
Cuerpo	281	87.5
Antro	12	3.7
Fondo	28	8.7

TABLA 2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION Y NUMERO DE CICLOS					
ESQUEMA	Pac (%)	SLP (meses)	MEDIANA DE CICLOS	MAX. NUM. DE CICLOS	MIN. NUM DE CICLOS
FOLFOX	36 (11.2)	8.2	5.6	12	2
EOX	72 (22.4)	6.8	4.7	11	1
XELOX	101 (31.5)	4.5	3.3	8	1
ECF	12 (3.7)	3.0	3.0	7	1
FLOX	52 (16.2)	3.0	2.9	8	1
FUP	8 (2.5)	2.1	2	3	1
CAPECITABINE	28 (8.7)	1.8	1.8	5	1
DE GRAMONT	12 (3.7)	1.3	1.3	2	1

GRAFICA 1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESION CON ESQUEMA DE PRIMERA LINEA

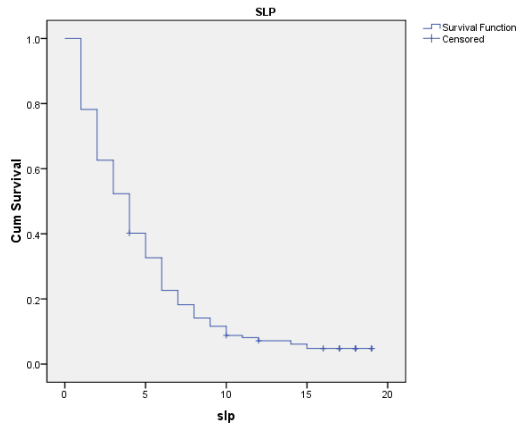


TABLA 3.ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA CON MAYOR BENEFICIO				
ESQUEMA	SLP (meses)	MEDIANA DE CICLOS	MAX. NUM. DE CICLOS	MIN. NUM DE CICLOS
FOLFOX	8.2	5.6	12	2
EOX	6.8	4.7	11	1
XELOX	4.5	3.3	8	1

TABLA 4. ANALISIS BIVARIADO SOBRE FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA A 1ª LINEA DE TRATAMIENTO				
CARACTERISTICAS	NUM. DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)	IC 95%	VALOR P
Edad			0.2-3.5	0.721
21-30 años	20	6.2	2.4-3.5	
31-40 años	42	13.1	2.2-3.7	
41-50 años	70	21.8	3.5-4.4	
51-60 años	97	30.2	3.6-6.3	
61-70 años	49	15.3	3.2-4.7	
71-80 años	35	10.9	0.5-3.4	
81-90 años	8	2.5		
Género			3.5-4.4	0.609
Masculino	173	53.9	2.4-3.5	
Femenino	148	46.1	3.3-4.6	
ECOG			0.2-3.5	0.289
0	4	1.2		
1	191	59.5	3.5-4.4	
2	122	38.0	2.3-3.6	
3	4	1.2		
Número de metástasis			3.5-4.1	0.665
1	253	78.8	3.4-4.6	
2	60	18.7	2.1-3.5	
3	8	2.5		
Subtipo histológico			3.5-4.4	0.523
En anillo de sello	293	91.3	3.5-4.4	
Papilar	8	2.5		
Intestinal	20	6.2	3.4-8.5	
Grado de diferenciación			3.5-4.4	0.357
Bien diferenciado	4	1.2		
Moderadamente diferenciado	97	30.2	2.2-3.7	
Pobremente diferenciado	220	68.5	3.4-4.5	
Esquema de quimioterapia			3.5-4.4	0.061
XELOX	101	31.5	3.5-4.4	
EOX	72	22.4	4.3-5.6	
FUP	8	2.5	0.8-3.1	
FOLFOX	36	11.2	6.3-9.6	
FLOX	52	16.2		
CAPECITABINE	28	8.7		
DE GRAMONT	12	3.7		
ECF	12	3.7		

TABLA 5. TOXICIDADES MÁS FRECUENTES CON ESQUEMAS DE PRIMERA LINEA		
GRADO	NUM. ABSOLUTO DE PACIENTES	PORCENTAJE (%)
GRADO 1		
Fatiga	21	67.0
Náusea	65	20.2
Vómito	18	5.6
Diarrea	17	5.3
Mucositis	6	1.9
GRADO 2		
Náusea	177	55.1
Fatiga	53	16.5
Diarrea	47	14.6
Mucositis	22	6.9
Sx mano pie	6	1.9
Anemia	5	1.6
GRADO 3		
Diarrea	29	9.0
Neuropatía	24	7.5
Sx mano-pie	12	3.7
Trombocitopenia	10	3.1
Neutropenia	6	1.9
GRADO 4		
Ninguna	303	94.4
Neutropenia	12	3.7
Vómito	6	1.9

XIII. DISCUSION

El cáncer gástrico representa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial con lo cual se convierte en una de las neoplasias con más alta letalidad.

En el presente estudio observamos mayor incidencia en el grupo de edad comprendida entre los 40 a 60 años lo cual es similar a lo reportado en la literatura. Así mismo el cáncer gástrico presenta un cambio en la incidencia por género, mostrando una relación 1.1:1 a favor de género masculino sin embargo comparada con la relación en años previos donde la relación era 2:1 se ha visto una mayor incidencia en el género femenino. El subtipo histológico que se presenta con mayor frecuencia es adenocarcinoma con células en anillo de sello concordante con datos reportados a nivel mundial.

Tal como ha sido reportado en la literatura, el estado funcional representa uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes con cáncer gástrico metastásico, en nuestro estudio más del 50% de los pacientes analizados se encontraban con buen estado funcional (ECOG 1), presentando una tendencia a presentar mejor sobrevida libre de progresión al compararse con pacientes con ECOG 2 y 3 tal como lo muestran las gráficas.

En nuestro hospital el esquema de quimioterapia más frecuentemente utilizado en el periodo comprendido de enero del 2010 a diciembre del 2015 fue el esquema XELOX debido a que permite un esquema ambulatorio, favoreciéndose la vía oral. Los 3 esquemas de quimioterapia que mostraron mayor beneficio en supervivencia libre de progresión son FOLFOX, EOX y XELOX.

Se observó mayor beneficio en el grupo de pacientes que recibieron poliquimioterapia con 4.2 meses vs 1.8 meses con esquema con capecitabine monodroga, que de acuerdo a lo reportado en la literatura de 3.2 meses es menor en nuestro Servicio.

Una de las principales limitantes del estudio fue la falta de estudios de imagen para corroborar respuesta objetiva a los distintos esquemas de tratamiento ya que en varios pacientes la progresión fue determinada de manera clínica ante la presencia de sangrado de tubo digestivo así como a ascitis, todo esto debido al curso agresivo propia de la patología lo que limita la realización de tomografía axial computarizada.

En relación a las toxicidades grados 3 y 4, los resultados obtenidos concuerdan con lo establecido en la literatura siendo el síndrome mano-pie la toxicidad grado 3 más frecuentemente observada sobre todo en el esquema con capecitabine, el 22.1% presentó toxicidad grado 4 siendo la neutropenia la más frecuente.

XIV.CONCLUSIONES

El cáncer gástrico metastásico sigue presentando pobre sobrevida, una de las neoplasias con más alta letalidad. Las características demográficas observadas son similares a lo reportado a nivel mundial.

Los esquemas a base de fluoropirimidinas y platinos siguen siendo tratamientos efectivos y seguros en cáncer gástrico metastásico, Al ser un estudio de naturaleza retrospectiva, no se puede concluir que algún esquema de quimioterapia brinde mayor supervivencia libre de progresión que otro, sin embargo en nuestro estudio se observa una tendencia de obtener mejores resultados con los esquemas a base de FOLFOX, EOX y XELOX.

Los esquemas de primera línea reportan sobrevida libre de progresión similar a lo reportado en la literatura, sin embargo los esquemas de 2^a línea no presentan el mismo beneficio, presentando disminución en la respuesta con alta tasa de progresión así como un bajo porcentaje de nuestra población resulta un buen candidato a segunda línea de tratamiento debido al deterioro del estado funcional.

La selección correcta en base al estado funcional de los pacientes para determinar quiénes son candidatos a recibir quimioterapia continúa siendo fundamental para lograr mejores resultados en nuestros pacientes.

XV. BIBLIOGRAFIA

1. Siegel, R., Ma, J., Zou, Z., Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9-29
2. Satolli, M. A., Buffoni, L., Gastric cancer: The times they are a-changing *World J Gastrointest Oncol* (2015) 7(11): 303-316
3. Jung, KW., Won, YJ., Kong, HJ., Prediction of cancer incidence and mortality in Korea 2013. *Cancer Res Treat* (2013); 45: 15-21
4. Medrano, R., Torrecillas, L., Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico *Gaceta Mexicana de Oncología GAMO Vol. 14 Supl 1, octubre 2015*
5. Menges, M., Gastric cancer: Where is the place for the surgeon, the oncologist and the endoscopist today? *World J Gastrointest Oncol.* 2011;3(1):10---3, 15.6.
6. Medrano, R., Torrecillas, L Parámetros de práctica clínica para el tratamiento integral del cáncer gástrico *Gaceta Mexicana de Oncología GAMO Vol. 14 Supl 1, octubre 2015*
7. Martinez-Sanchez Y. Escudero de los Rios P., *Epidemiología del cáncer.* 2012
8. Seevaratnam, R., Bocicariu, A., How many lymph nodes should be assessed in patients with gastric cancer? A systematic review. *Gastric Cancer* (2012); 15 Suppl 1:S70-88
9. Wagner A, Grothe W, Haerting J et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: A systematic review and metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903-2909
10. Trumper, M., Ross, PJ., Cunningham, D., et al. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer* 2006;42:827-34.
11. Pistelli, M., Giampieri, R., Faloppi, L., Three drugs vs two drugs first-line chemotherapy regimen in advanced gastric cancer patients: a retrospective analysis *Springer Plus* (2015) 4:743
12. Ajani, J., Review of capecitabine as oral treatment of gastric, gastroesophageal, and esophageal cancers. *Cancer* (2006); 107:221-231
13. Boku, N., Yamamoto, S., Fukuda, H., et al. Fluorouracil versus combination of irinotecan plus cisplatin versus S-1 in metastatic gastric cancer: a randomized phase 3 study. *Lancet Oncol* (2009); 10:1063-9.
14. Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008;358:36-46
15. Al-Batran, SE., Hartmann, JT., Probst, S., et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* (2008); 26:1435-42

16. Cunningham, D., Starling, N., Rao, S., et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* (2008); 358:36-46.
17. Van Cutsem, E., Moiseyenko, VM., Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* (2006); 24: 4991-4997
18. Van Cutsem, E., Boni, C., Tebernero, J., Randomized phase II study (GATE study) of docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer. *J Clin Oncol* (2011); 29 15 suppl
19. Koizumi, W., Narahara, H., Hara, T., et al. S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* (2008); 9:215-219
20. Jun Huang J., et al Comparative effectiveness and safety between oxaliplatin-based and cisplatin-based therapy in advanced gastric cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials *Oncotarget*, Advance Publications 2016 p. 1-8
21. Kim, HS., Kim, HJ., Kim, SY., et al. Second-line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* (2013); 24: 2850-4
22. Samalin, E., Afchain, P., Thezenas, S., et al. Efficacy of irinotecan in combination with 5-fluorouracil (FOLFIRI) for metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (MGA) treatment. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* (2011); 35: 48-54
23. Ford, HE., Marshall, A., Bridgewater, JA., et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* (2014); 15:78-86.
24. Kang, Y., Yasui H., Nishina Tomohiro., et al. A phase II trial of a selective c-Met inhibitor tivantinib (ARQ 197) monotherapy as a second- or third-line therapy in the patients with metastatic gastric cancer. *Invest New Drugs* (2014) 32:355–361
25. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health National Cancer Institute 2009
26. Bang, YJ., Van Cutsem, E., et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 687-697
- 27 Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomized, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31-39.
- 28 Wilke H., Van Cutsem, E., et al. RAINBOW: A global, phase III, randomized, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in

the treatment of metastatic gastroesophageal junction (GEJ) and gastric adenocarcinoma following disease progression of first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy rainbow IMCL CP12-0922. *J Clin Oncol* 2014; 32

29. Muro, K., Bang, Y-J., Shankaran, V., Geva, R., Catenacci, DVT., Gupta, S., et al. Relationship between PD-L1 expression and clinical outcomes in patients (Pts) with advanced gastric cancer treated with the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (Pembro; MK-3475) in KEYNOTE-012. *ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2015

30. Zenén Rodríguez FernándezI, Luís Piña Prietoll, Ernesto Manzano HortallI, Carmen María Cisneros DomínguezII, Wendy Liseth Ramón FernándezIV Prognostic factors related to gastric cancer. *Revista Cubana de Cirugía* 2011;50(3):363-387

31. Rodríguez P. Carcinogénesis gástrica. En: Linhares E, Lourenco L, Sano T, editores. *Actualización en cáncer gástrico*. 2005;25:81-7.

32. Batista Duharte A. Función del sistema inmune en la defensa contra tumores malignos. *MEDISAN [serie en internet]*. 2003 [citado 10 de octubre de 2010]

33 Tapia, O., Gutiérrez, V., Carcinoma de células en anillo de sello gástrico: Descripción clínico-morfológica y valor pronóstico *Rev. Chilena de Cirugía*. Vol 62 - Nº 5, Octubre 2010; pág. 458-464

34. Adachi Y, Yasuda K, Inomata M, Sato K, Shiraishi N, Kitano S. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Well versus poorly differentiated type. *Cancer*. 2000;89:1418-24.

35. Sougioultzis S, Syrios J, Xynos ID, Bovaretos N, Kosmas C, Saran-tonis J, et al. Palliative gastrectomy and other factors affecting overall survival in stage IV gastric adenocarcinoma patients receiving chemotherapy: A retrospective analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2011; 37(4):312---8.17

36 Nakamura R, Saikawa Y, Takahashi T, Takeuchi H, AsanumaH, Yamada Y, et al. Retrospective analysis of prognostic out-come of gastric cancer in young patients. *Int J Clin Oncol*.2011;16 (4):328---34

37. Qiu M, Wang Z, Zhang D, Luo H, Zhou Z, Wang F, et al. Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of gastric cancer in the young adult in China. *J Transl Med*.2011;32:509---14

38. Jeurnink, SM., Steyerberg, EW., Vleggaar, FP., et al. Predictors of survival in patients with malignant gastric outlet obstruction: A patient-oriented decision approach for palliative treatment. *Dig Liver Dis*.2011;43 (7):548---52

39. Medrano-Guzmán, R., Valencia-Mercado, D., Luna-Castillo, M., et al, Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable. *Cirugía y Cirujanos*. 2016; pag 1-84

40. Yera Abreu, L., Tumores del estómago. En: Enfermedades quirúrgicas del abdomen. Capítulo VIII. García Gutiérrez, Pardo Gómez. Cirugía Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2008. p. 1 160-74.
41. Calpena, R., Lacuela, FJ., Oliver, I., et al. Estado actual del tratamiento multidisciplinario del cáncer gástrico avanzado. Cir Esp. 2003;74(2):69-76.
- 42 Jurado, C., Cáncer gástrico: visión y misión de un cirujano endoscopista. Revisión de tema. Rev Colombiana Cir. 2008;21(2):85-99.
- 43 Fukui, T., Matsui, K., Kato, H., et al. Significance of apoptosis induced by tumor necrosis factor- alpha and/or interferon-gamma against human gastric cancer cell lines and the role of the p53 gene. Surg Today 2003; 33:847-53.
44. Bataille F., Rummele P., Dietmaier W., et al. Alterations in p53 predict response to preoperative high dose chemotherapy in patients with gastric cancer. Mol Pathol 2003; 56:286-92.
45. Suárez, C., Vizoso, F., Rodríguez, JC., Prognostic significance of cytosolic pS2 protein content in gastric cancer. Int J Biol Markers 2001; 16:37-44.
46. Metzger, R., Leichman, CG., Danenberg, KD., RCC1 mRNA levels complement thymidylate synthase mRNA levels in predictor response and survival for gastric cancer patients receiving combination cisplatin and fluoracil chemotherapy. J Clin Oncol. 1998; 16:309
47. Conclusiones del Primer Consenso Latinoamericano en Cáncer Gástrico: Terapias perioperatorias y tratamiento paliativo Bettina Müller. 2007
48. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) European Journal of Cancer 45 2009; pag 228 –247

XVI.ANEXOS

ANEXO 1 American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM 2010

TUMOR PRIMARIO (T)

TX no puede ser evaluado

T0 sin evidencia de tumor

Tis carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión de lámina propia

T1 Tumor que invade lámina propia, muscularis mucosae o submucosa

T1a Tumor que invade lámina propia, muscularis mucosae

T1b Tumor que invade submucosa

T2 Tumor que invade lámina propia

T3 Tumor que penetra subserosa, sin invasión de peritoneo visceral o estructuras adyacentes

T4 Tumor que invade serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes

T4a Tumor que invade serosa (peritoneo visceral)

T4b Tumor que invade estructuras adyacentes

GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES (N)

NX Sin evaluación de ganglios linfáticos regionales

N0 Sin infiltración de ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales

N2 Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales

N3 Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

N3a Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales

N3b Metástasis en 16 o más ganglios linfáticos regionales

METASTASIS A DISTANCIA (M)

M0 Sin metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

GRADO HISTOLOGICO

GX Sin evaluación de grado histológico

G1 Bien diferenciado

G2 Moderadamente diferenciado

G3 Pobremente diferenciado

G4 Indiferenciado

ETAPAS CLINICAS

ETAPA 0	Tis	N0	M0
ETAPA IA	T1	N0	M0
ETAPA IB	T2	N0	M0
ETAPA IIA	T3	N0	M0
	T2	N1	M0
	T1	N2	M0
ETAPA IIB	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
	T2	N2	M0
	T1	N3	M0
ETAPA IIIA	T4a	N1	M0
	T3	N2	M0
	T2	N3	M0
ETAPA IIIB	T4b	N0	M0
	T4b	N1	M0
	T4a	N2	M0
	T3	N3	M0
ETAPA IIIC	T4b	N2	M0
	T4b	N3	M0
	T4a	N3	M0
ETAPA IV	cualquier T	cualquier N	M1

ANEXO 2 TOXICIDADES CTCAE v 4.0

TOXICIDAD HEMATOLOGICA
ANEMIA
-Anemia grado 1 nivel sérico de hemoglobina menor de limite normal y mayor de 10 gr/dl
-Anemia grado 2 nivel sérico de hemoglobina entre 8-10 gr/dl
-Anemia grado 3 nivel sérico de hemoglobina menor de 8 gr/dl
-Anemia grado 4 descenso de valor de hemoglobina que se acompaña presencia de alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente.
-Anemia grado 5 muerte
NEUTROPENIA
-Neutropenia grado 1: presencia de valores de neutrófilos entre menor de 1500/mm ³
-Neutropenia grado 2: presencia de valores de neutrófilos entre 1000-1500/mm ³
-Neutropenia grado 3: presencia de valores de neutrófilos entre 500-1000/mm ³
-Neutropenia grado 4: presencia de neutrófilos menor de 500/mm ³
FIEBRE Y NEUTROPENIA
-Fiebre y neutropenia grado 3 leucocitos menor de 1000/m ³ y presencia de fiebre determinada por temperatura en una determinación de 38.3 grados centígrados o 38 grados sostenida por más de 1 hora
-Fiebre y neutropenia grado 4 condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente
-Fiebre y neutropenia grado 5 muerte
TROMBOCITOPENIA
-Trombocitopenia grado 1: presencia de niveles séricos de plaquetas 100,000-150,000/mm ³
-Trombocitopenia grado 2: presencia de niveles séricos de plaquetas 50,000-

100,000/mm ³
-Trombocitopenia grado 3: presencia de niveles séricos de plaquetas 25,000-50,000/mm ³
-Trombocitopenia grado 4: presencia de niveles séricos de plaquetas menor de 25,000/mm ³
TOXICIDAD NO HEMATOLOGICA
FATIGA
Fatiga grado 1: sensación de debilidad con recuperación con el descanso
Fatiga grado 2: sensación de debilidad sin recuperación con el descanso, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria
Fatiga grado 3: sensación de debilidad sin recuperación con el descanso, limitación de actividades de autocuidado.
DIARREA
-Diarrea grado 1: presencia de menos de 4 evacuaciones sobre los hábitos basales
-Diarrea grado 2: presencia de 4-6 evacuaciones diarreicas
-Diarrea grado 3: presencia de más de 7 evacuaciones diarreicas, incontinencia, indicación de hospitalización, incremento severo de gasto a través de estomas comparada con gasto basal, limitación de actividades de autocuidado.
-Diarrea grado 4: condición que se caracteriza por alteraciones hemodinámicas que ponen en riesgo la vida, indicación de intervención urgente
-Diarrea grado 5: muerte
ESTOMATITIS
-Estomatitis grado 1: asintomática o síntomas leves, sin indicación de intervención médica
-Estomatitis grado 2: síntomas moderados, no interfieren con la alimentación, indicación de modificación de la dieta.
-Estomatitis grado 3: presencia de lesiones ulcerosas en cavidad oral severas que interfieren con la alimentación.

-Estomatitis grado 4: alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente.
-Estomatitis grado 5: muerte
NAUSEA
-Náusea grado 1: disminución de apetito, sin modificación en alimentación.
-Náusea grado 2: disminución moderada de alimentación, sin pérdida significativa de peso, deshidratación o malnutrición.
-Náusea grado 3: inadecuado aporte calórico y de líquidos, amerita colocación de sonda nasogástrica o nutrición parenteral.
VOMITO
-Vómito grado 1: presencia de 1-2 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs
-Vómito grado 2: presencia de 3-5 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs
-Vómito grado 3: presencia de más de 6 episodios de vómito separados por 5 minutos en 24 hrs, indicación de NPT u hospitalización.
-Vómito grado 4: presencia de vómito que condiciona alteraciones hemodinámicas con indicación de intervención urgente.
-Vómito grado 5: muerte
SINDROME DE ERITRODISESTESIA PALMO-PLANTAR
-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 1: mínimos cambios en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) sin dolor.
-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 2: cambios en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) con dolor, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria.
-Síndrome eritrodisestesia palmo-plantar grado 3: cambios severos en la piel (descamación, sangrado, edema, hiperqueratosis) con dolor y limitación de actividades de autocuidado.
NEUROPATIA SENSITIVA PERIFÉRICA

-Neuropatía periférica sensitiva grado 1: asintomático o leve pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias

-Neuropatía periférica sensitiva grado 2: moderada pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias, limitación de actividades instrumentadas de la vida diaria.

-Neuropatía periférica sensitiva grado 3: pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias severos, que limitan actividades de autocuidado.

-Neuropatía periférica sensitiva grado 4: pérdida de reflejos tendinosos profundos o presencia de parestesias severos, que ameritan atención médica urgente.

ANEXO 3 CRITERIOS DE RESPUESTA RECIST versión 1.1

RESPUESTA COMPLETA

Desaparición de las lesiones diana. Presencia de ganglios linfáticos de menos de 10 mm.

RESPUESTA PARCIAL

Disminución de 30 % de la suma de los diámetros máximos de la lesión diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales

PROGRESION DE LA ENFERMEDAD

Aumento de 20% de la suma de los diámetros de las lesiones diana, tomando como referencia la suma de los diámetros basales.

ENFERMEDAD ESTABLE

Criterios insuficientes para determinar respuesta parcial o progresión de la enfermedad, tomando como referencia la suma de los diámetros basales. ⁽⁴⁸⁾

INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Edad	género	ECOG	comorbilidades	Sitio de metastasis	Numero de metastasis	histologia	Grado histológico	localización	QT 1ª línea	QT 2ª línea	SG	SLP	respuesta	toxicidad