



UNIVERSIDAD NACIONAL
AVENIDA DE
MEXICO

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
PARA LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"EFICACIA DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON
CAPECITABINA DESPUÉS DE PRIMERA LÍNEA DE
QUIMIOTERAPIA, PARA INCREMENTAR LA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN
PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO"**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. SAMUEL ZENTENO TORRES

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO EN:
ONCOLOGIA MEDICA

TUTOR DE TESIS: DRA. LAURA TORRECILLAS
TORRES

NO DE REGISTRO DE PROTOCOLO: **954.2014**

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2015



ISSSTE



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 DE AUTORIZACIÓN

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
JEFE DE SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DRA PERLA PEREZ PEREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ONCOLOGIA MÉDICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

DR. SAMUEL ZENTENO TORRES
TESISTA DE EL CURSO DE POSGRADO EN ONCOLOGIA MÉDICA
CMN 20 DE NOVIEMBRE-ISSSTE

INDICE

Introducción.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	7
Justificación.....	8
Hipótesis.....	9
Objetivo general.....	9
Objetivos específicos.....	9
Metodología de la investigación.....	10
Aspectos éticos.....	20
Cronograma de Actividades.....	21
Resultados.....	22
Discusión.....	29
Conclusiones.....	32
Referencias bibliográficas.....	33
Anexos.....	35

INTRODUCCION

El cáncer gástrico ocupa el segundo lugar en mortalidad por neoplasias malignas en el mundo. De acuerdo al GLOBOCAN se registraron 988 000 casos con 736 000 muertes en el 2008. En México se reportaron 7,859 casos nuevos y 6,751 muertes. Lo que representa que sólo 1 de cada 4 pacientes están vivos al año del diagnóstico.¹⁶

La poliquimioterapia, con esquemas basados en fluoropirimidinas, compuestos platinados, antraciclinas, taxanos, e irinotecan en diferentes combinaciones ha tenido moderado impacto en la supervivencia global (SG) de estos pacientes, sin lograr establecer un estándar de tratamiento. La supervivencia libre de progresión (SLP) con los diferentes esquemas alcanzan de 5 a 7 meses y la SG 8.5 a 11.2 meses.⁶⁻⁸ Por ello es necesaria la implementación de nuevas estrategias buscando incrementar la SLP y con ello la SG de estos enfermos.

En múltiples estudios; principalmente en cáncer colo-rectal y cáncer de mama; se ha utilizado la capecitabina sola o en combinación como terapia de mantenimiento habiendo demostrado incremento en la SLP y SG, entre 2-4 meses comparado con pacientes que sólo reciben primera línea de quimioterapia y continuaron con vigilancia.¹¹⁻¹³ Destaca un perfil de seguridad aceptable incluso en pacientes mayores de 75 años.¹⁴

En cáncer gástrico los protocolos de tratamiento suspenden la quimioterapia después de administrar 6 a 8 ciclos, ya que se considera que en ese momento se ha obtenido el máximo beneficio de un esquema de tratamiento. Posterior a la progresión se revalora

si el paciente es candidato a una nueva línea de tratamiento tomando en cuenta las condiciones generales del paciente, el tipo de progresión y las opciones de quimioterapia disponibles. No hay estudios que exploren el uso de quimioterapia de mantenimiento en cáncer gástrico.

ANTECEDENTES

El tratamiento del cáncer gástrico como de casi todas las neoplasias depende principalmente de la etapa clínica, constituyendo esta el principal factor pronóstico de sobrevida. La cirugía es el tratamiento de elección siempre que se pueda resear completamente el tumor, en caso de considerarse irresecable el tratamiento de elección es la quimioterapia preoperatoria que se estima puede convertir en resecables entre el 40 y 50% de los tumores localmente avanzados, inicialmente considerados irresecables.¹

En cáncer gástrico, las tasas de recurrencia posterior a una cirugía se encuentran entre el 40 y 80%, presentándose las recurrencias durante los 3 primeros años posteriores a la cirugía, 38 - 45% de estas ocurren de manera locorregional (en el sitio de la anastomosis, ganglios locorregionales) y 54% presentan diseminación peritoneal. Estos casos (recurrencia) son manejados como enfermedad metastásica.²

En pacientes diagnosticados inicialmente como enfermedad metastásica, o que metastatizan durante su evolución, el tratamiento de elección es la quimioterapia, habiendo demostrando esta estrategia prolongación significativa de la supervivencia.³⁻⁵

En el contexto de la enfermedad irrecable, recurrente o metastásica, se han probado diversos esquemas sin lograr establecer un estándar de tratamiento y la elección del tratamiento depende de los recursos disponibles, la experiencia del médico, el estado funcional del paciente y el perfil de toxicidad de cada esquema. La supervivencia libre de progresión con las diferentes opciones alcanza 5-7 meses y la supervivencia global 8.5 – 11 meses, con tasas de respuesta favorable que no superan el 50% de los pacientes. ⁶⁻⁸

La mayoría de los esquemas de tratamiento contemplan como máximo programas de 6-8 ciclos de quimioterapia, considerando que es el número de ciclos en que se ha alcanzado el máximo beneficio y que la toxicidad se incrementa con un número mayor de ciclos. Se reserva el inicio de una nueva línea de tratamiento hasta el momento que se demuestra progresión clínica o radiológica de la enfermedad. En cáncer gástrico no hay estudios que evalúen mantener quimioterapia en estos pacientes hasta la progresión.

La capecitabina es una fluoropirimidina oral indicada para el tratamiento de múltiples neoplasias como cáncer gástrico, mama, colo-rectal, etc. Se ha demostrado su eficacia en cáncer gástrico sólo o en combinación con otros fármacos.⁹

Un estudio realizado en nuestro centro demostró que es seguro el uso prolongado de capecitabina, por periodos mayores a 6 meses; reportando incluso hasta 65 ciclos de tratamiento, en pacientes con cáncer colo-rectal y cáncer de mama, en diferentes líneas de tratamiento. La toxicidad fue tolerable y mejoró al disminuir la dosis en un 25%.¹⁰

En otras neoplasias como cáncer de mama o cáncer colo-rectal el tratamiento con capecitabine como terapia de mantenimiento posterior a la quimioterapia intensiva, ha demostrado incremento en la SLP en un rango de 2 - 3 meses y SG 1 - 1.5 meses. ¹¹⁻¹⁴

En casos seleccionados algunos clínicos consideran dar terapia de mantenimiento posterior a la primera línea de quimioterapia, sobre todo en aquellos pacientes con buen estado funcional, intentando emular los resultados obtenidos con esta estrategia en cáncer colo-rectal y cáncer de mama. Un análisis retrolectivo de 10 casos tratados en este Centro Médico Nacional se observó que los pacientes que continuaron con capecitabine de mantenimiento alcanzaban SLP y SG superiores a lo reportado en la literatura (10.8 y 17.9 meses respectivamente), este trabajo se encuentra en proceso para su publicación.¹⁵

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Ante el panorama antes comentado, nos planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la eficacia de la terapia de mantenimiento con capecitabina después de primera línea de quimioterapia, para incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico?

JUSTIFICACION

La supervivencia global (SG) en estadios clínicos IV para cáncer gástrico estimada por el SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) del National Cancer Institute de los Estados Unidos (1973-2005) es de 27 % y 4 % a 1 y 5 años respectivamente.¹⁷ En México no hay estadísticas por etapas clínicas pero lo reportado en un estudio retrospectivo del Hospital General de México, es que la SG a 2 años es de 13.8% y a 5 años de 0.9%.¹⁸

Considerando el pobre pronóstico de sobrevida alcanzado con las opciones terapéuticas actuales, es necesario valorar nuevas estrategias de tratamiento que mejoren la sobrevida global y el periodo libre de progresión, por lo que proponemos el presente estudio para evaluar la eficacia de la terapia de mantenimiento con capecitabina después de primera línea de quimioterapia, en un intento de incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

HIPOTESIS

La terapia de mantenimiento con capecitabina después de primera línea de quimioterapia, incrementa la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de la terapia de mantenimiento con capecitabina después de primera línea de quimioterapia, para incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

En pacientes con cáncer gástrico metastásico:

1. Conocer la supervivencia libre de progresión al ser tratados con terapia de mantenimiento con capecitabina.
2. Conocer la supervivencia global de estos pacientes a un año.
3. Conocer el perfil de toxicidad de la terapia de mantenimiento con capecitabina.

METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

Diseño de estudio.

Estudio piloto cuasi – experimental.

Tamaño de la muestra.

Considerando que no se ha probado la terapia de mantenimiento con capecitabina en pacientes con cáncer gástrico metastásico, proponemos un escrutinio exploratorio con 10 pacientes.

Definición de las unidades de observación.

Pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico tratados en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE.

Definición del grupo control.

Autocontroles.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes con cáncer gástrico metastásico confirmado con estudio histopatológico y estudios de imagen.
3. Pacientes que hayan recibido primera línea de quimioterapia con esquemas de quimioterapia basados en fluoropirimidinas y que hayan alcanzado respuesta parcial o enfermedad estable con el tratamiento.
4. Exámenes de laboratorio con anterioridad no mayor a 10 días previo a su ingreso a protocolo con: ALT y/o AST no mayor a 1.5 veces el valor máximo de referencia (en caso de enfermedad metastásica a hígado se permite hasta 2.5 el valor máximo de referencia), bilirrubinas totales < 1.5 mg/dl (en caso de enfermedad metastásica a hígado 2 mg/dl).
5. Estado funcional ECOG 0 - 2.
6. Mujeres en edad fértil deberán tener método de planificación familiar y/o prueba de embarazo negativa.
7. Capacidad para ingerir alimentos y medicamentos.
8. Consentimiento informado.

Criterios de exclusión.

1. Tratamiento previo con más de una línea de quimioterapia para enfermedad metastásica.
2. Segundas neoplasias.
3. Antecedente de diarrea no controlada.
4. Antecedente de hipersensibilidad o alergia conocida a capecitabina.

5. Antecedente de toxicidad mayor a grado 3 con el uso de capecitabina.
6. Proceso infeccioso agudo.

Criterios de eliminación.

7. Retiro del consentimiento informado por parte del paciente.
8. Apego al tratamiento deficiente con más de 10% de no ingesta del medicamento.
9. Pérdida de más de una cita a su evaluación.

Variables y unidades de medida.

Variables independientes:

- **Cáncer gástrico avanzado (variable nominal).** Definido como aquel que se estadifique con tumor que invade la serosa o estructuras adyacentes (T4) o extensión macroscópica a más de 7 ganglios linfáticos regionales (N3 M0), o pacientes en que la cirugía esté contraindicada.
- **Cáncer gástrico metastásico (variable nominal).** Definido de acuerdo a la AJCC 7a edición como estadio clínico con cualquier tamaño tumoral, cualquier estado ganglionar y presencia de metástasis (qT, qN, M1). (Ver anexo 1). En esta variable se incluyen pacientes con cáncer resecado que presentan recurrencia (evidencia de que la enfermedad aparece nuevamente) local o a distancia y/o que no se consideran candidatos a manejo quirúrgico.

- **Estadio clínico. (variable cualitativa nominal).** Se definirá de acuerdo a la clasificación de la American Joint Committee on Cancer (Anexo 1).
- **Sitio de metástasis. (variable cualitativa nominal).** Órgano u órganos con metástasis al inicio del estudio.
- **Número de sitios metastásicos. (variable cuantitativa discreta).** Número de sitios metastásicos al inicio del estudio.
- **Estado funcional. (variable cualitativa nominal).** Se define de acuerdo a la clasificación del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group:

ECOG	DEFINICION
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
1	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
2	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto

Variables dependientes.

- **Toxicidad (variable cualitativa nominal):** toxicidad grado 1, 2, 3, 4 o 5. Se evaluará empleando la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE, Anexo 2), al término e inicio de cada ciclo, hasta progresión y buscando determinar la incidencia de efectos adversos. Se anexa formato para recolección de datos (Anexo 4). Sólo se considerarán los efectos adversos atribuibles al tratamiento con capecitabina.
- **Eficacia (variable cuantitativa discreta):** medida en meses. Definida como sobrevida libre de progresión mayor de 6 meses de acuerdo a criterios a evaluación de la respuesta tumoral de acuerdo a los Criterios de Respuesta de los Tumores Sólidos, RECIST versión 1.1. Basal y monitoreo posterior al tercer y sexto ciclos, o antes si presenta otros datos clínicos de progresión tumoral. Deberá cumplir al menos uno de los criterios para considerarse como respuesta favorable (respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable):
- **Respuesta clínica (variable cualitativa nominal):** definida de acuerdo a los siguientes criterios (RECIST versión 1.1) :

Respuesta Completa (RC): Desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de tumor (tanto diana como no diana).

Lesiones diana: Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 10 lesiones representativas de todos los órganos involucrados deben ser identificadas como lesiones diana y

deben ser registradas y medidas de manera basal. Estas 10 lesiones deben ser seleccionadas basándose en su tamaño (lesiones con los mayores diámetros) y en lo idóneas que son para realizar mediciones repetidas exactas (ya sea por técnicas de imagen o clínicamente). Se calculará la suma de los diámetros mayores (DM) de todas las lesiones diana y se reportará como la suma de DM basal. La suma de DM basal se usará como referencia para caracterizar mejor la respuesta objetiva del tumor en cuanto a la dimensión medible de la enfermedad. Si hay > 10 lesiones medibles, aquellas que no hayan sido seleccionadas como lesiones diana serán consideradas junto con la enfermedad no medible como lesiones no diana.

Lesiones no diana: Todas las lesiones no medibles (o sitios de enfermedad) más toda lesión medible no incluida entre las 10 enlistadas como lesiones diana. No se requieren las mediciones, pero estas lesiones deben ser registradas de manera basal y deben ser seguidas como “presentes” o “ausentes”. Todas las lesiones que aparezcan durante el estudio y las lesiones que cambien de no medibles a medibles durante el estudio deben ser registradas como lesiones no diana.

Respuesta Parcial (RP): Disminución de por lo menos 30% en la suma de diámetros mayores de las lesiones diana tomando como referencia la suma de diámetros mayores basal.

Enfermedad Estable (EE): Estado estable de la enfermedad. Ni suficiente reducción para ser considerada RP ni suficiente crecimiento para ser considerada EP.

Enfermedad Progresiva (EP): Incremento de por lo menos 20% en la suma de diámetros mayores de las lesiones medidas tomando como referencias la menor suma de diámetros mayores registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. La aparición de nuevas lesiones también constituirá enfermedad progresiva. En circunstancias excepcionales la progresión inequívoca de una lesión no medida puede ser aceptada como evidencia de progresión de la enfermedad.

- **Duración de la Respuesta (variable cuantitativa discreta):** medida en meses. La duración de la respuesta será medida desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de medición para RC/RP (la que se registre primero) hasta la primera fecha en que se documenta objetivamente enfermedad recurrente o progresiva.
- **Duración de la enfermedad estable (variable cuantitativa discreta):** medida en meses. La duración de la enfermedad estable será medida desde el momento de inicio del tratamiento hasta que se cumplan los criterios de progresión, tomando como referencia las mediciones menores registradas desde el inicio del tratamiento.
- **Supervivencia libre de progresión (variable cuantitativa discreta):** medida en meses. Tiempo entre el inicio del

tratamiento con quimioterapia y la progresión de la enfermedad definida por los criterios de RECIST versión 1.1.

- **Supervivencia global (variable cuantitativa discreta):** medida en meses. Tiempo entre el inicio del tratamiento con primera línea de quimioterapia y la muerte o pérdida del seguimiento.

Procedimiento

Los pacientes serán reclutados de la consulta externa u hospitalización en el servicio de oncología médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE. A los que cumplan los criterios de selección se les invitara a participar en el estudio, firmando carta de consentimiento informado.

A todos los pacientes se les realizaran los siguientes estudios al inicio, 3 y 6 meses posteriores al ingreso al estudio: Endoscopia digestiva alta, Tomografía de tórax, abdomen y pelvis simple y contrastada, depuración de creatinina, química sanguínea (glucosa, creatinina, BUN, relación BUN/creatinina), pruebas de función hepática (AST, ALT, fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, albúmina).

Los pacientes serán valorados en la consulta externa de oncología médica antes del inicio de cada ciclo. Dicha visita consistirá en una entrevista clínica y una exploración física completa para detectar toxicidades o datos de progresión tumoral, así como revisión de estudios de laboratorio y gabinete que correspondan.

Antes de cada ciclo se solicitarán exámenes de laboratorio similares a los realizados al inicio de tratamiento, pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática.

Se administrará capecitabina 2000 mg/m² por día dividido en 2 tomas, durante los días 1-14 con descanso de 7 días en ciclos de 21 días. El número de ciclos de tratamiento será indefinido; hasta progresión o toxicidad de acuerdo a lo descrito previamente. Para pacientes que tengan algún grado de toxicidad se ajustará la dosis de capecitabina como se describe en la siguiente tabla:

Grado de toxicidad	Acción	Ajuste de dosis
1	Continúa	Ninguna
2	Suspender hasta recuperación o toxicidad grado 1	Disminuir a 1650 mg/m ² , en caso de que se presente por segunda ocasión disminuir a 1000 mg/m ² , si se presenta por tercera ocasión suspender.
3	Suspender hasta recuperación o toxicidad grado 1	Reiniciar al 50% de la dosis, en caso de que se presente nuevamente suspender definitivamente.
4	Suspender definitivamente	-----

Se otorgará un diario de tratamiento en donde el paciente registrará la toma del medicamento y deberá tener rubrica del familiar responsable para verificar el apego al tratamiento. En el caso de que el apego al tratamiento sea menor del 90% será eliminado del protocolo de investigación y el tratamiento subsecuente dependerá del criterio del médico tratante.

Otros medicamentos:

En caso de diarrea se permite el manejo con antidiarreicos a criterio del médico. Ejemplo: loperamida 2 mg vía oral cada 8 horas en caso de diarrea.

A los pacientes que muestren toxicidad importante (grado 3 - 4 de acuerdo a los criterios internacionales previamente descritos de toxicidad), se suspenderá el tratamiento y se iniciará inmediatamente medidas correctivas intrahospitalarias, permaneciendo dentro del hospital hasta la solución del evento tóxico, informando a las autoridades y a la coordinación de investigación en un plazo no mayor de 24 horas.

Análisis de datos planteado.

Utilizaremos el programa estadístico SPSS 21.0 para Windows. La información recolectada se analizará con estadística descriptiva de acuerdo con los métodos convencionales. Los resultados de las variables cualitativas se describirán en términos de porcentajes o proporciones. Además la información se resumirá en tablas de frecuencia y se elaborarán graficas para la presentación de los datos.

Para la comparación de variables nominales con Chi2 y continuas con U de manWithney. Para el objetivo de supervivencia libre de progresión y supervivencia global utilizaremos curvas de Kaplan Meier .

Implicaciones Éticas

El estudio se ajustará a los lineamientos y a normatividad establecidos por la institución y al secretaria de salud en materia de investigación clínica. Capítulo 17 de la ley general de salud, y las siguientes normas oficiales NOM-025-SSA -1994 para la prestación de servicios en salud de atención hospitalaria. NOM-087-1998 en materia de manejo de información del expediente clínico.

Recursos Humanos.

Samuel Zenteno Torres. Residente del servicio de oncología medica.

Médicos adscritos al servicio de Oncología medica del CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

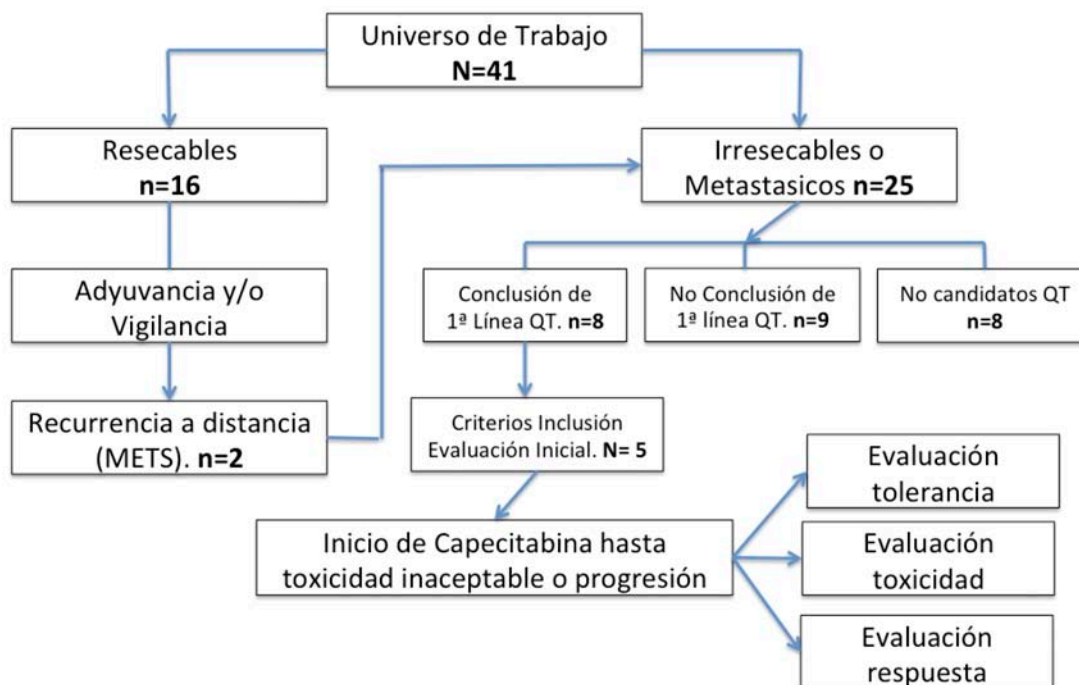
Recursos Financieros.

La realización del estudio será financiado por el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE. El Instituto proporcionara los medicamentos necesarios para el mismo, así como los estudios de laboratorio y gabinete necesarios para la evaluación inicial y el seguimiento. Sin costo alguno para los pacientes ya que son derechohabientes. El La capecitabina, forma parte del cuadro básico de medicamentos de la institución con clave 5461.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

ACTIVIDADES	2013	Ene 2014	Mar 2014	May 2014	Jul 2014	Sep 2014	Nov 2014	Ene 2015	Mar 2015	May 2015	Jul 2015
Elección del Tema y Desarrollo de la Idea											
Revisión bibliográfica y marco teórico											
Elaboración del Protocolo de Investigación											
Autorización del Protocolo por comités											
Recabar información de universo de trabajo											
Desarrollo del estudio											
Análisis de resultados.											

RESULTADOS



Se incluyeron 5 pacientes con cáncer gástrico avanzado irresecable o metastásico que cumplieron los criterios de inclusión establecidos y que firmaron consentimiento informado para participar en el estudio en un periodo de 16 meses. Del universo de pacientes que se consideraron irresecables o metastásicos aproximadamente 1/3 pacientes no se consideraron candidatos a quimioterapia de primera línea en terreno paliativo debido a las malas condiciones del paciente derivadas de la enfermedad de base. Así mismo 1/3 parte de los pacientes iniciaron quimioterapia en terreno paliativo sin embargo no concluyeron el esquema de

quimioterapia establecido debido a progresión de la enfermedad antes de concluir el tratamiento. De los pacientes que concluyeron una primera línea de quimioterapia solo 5 de ellos cumplieron los criterios de inclusión establecidos para participar en el estudio.

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes.

Variable	Mediana	Minimo - Maximo
Edad (mediana) años	60 años \pm 0.663	58 – 62
Sexo Masculino Femenino	2 (40%) 3 (60%)	---- ----
Etapa Inicial Temprana Localmente Avanzado Metastásico	2 (40%) 1 (20%) 2 (40%)	Recurrencia post-Qx ---- ----
F. Riesgo Tabaquismo H. pylori	2 (40%) 1 (20%)	---- ----
Localización Unión GE Cuerpo y Anto	2 (40%) 3 (60%)	---- ----
HER positivo	1 (20%)	----
Sitios de Metastasis Hepatica Ganglionar Peritoneal	1 (20%) 3 (60%) 2 (40%)	---- ---- ----
QT 1ª línea paliativa DCF FOLFIRINOX	4 (80%) 1 (20%)	---- ----
Respuesta post QT R. Parcial E. Estable	4 (80%) 1 (20%)	---- ----
ECOG 1	5 (100%)	----

Con respecto a las características de los pacientes incluidos para participar en el estudio la mediana de edad de presentación al momento de iniciar el mantenimiento con capecitabina fue de 60 ± 0.663 años similar al promedio de presentación reportada en la literatura, 60 % de los pacientes correspondieron al sexo femenino y 40 % del sexo masculino. Con respecto a la etapa inicial de presentación encontramos que 2 (40%) pacientes fueron diagnosticados en etapa temprana siendo candidatos a manejo quirúrgico de manera inicial, uno de ellos con evidencia de actividad metastásica a nivel ganglionar documentada 1 mes posterior al evento quirúrgico y el otro con recurrencia hepática aproximadamente 1 año posterior a la cirugía, 1 (20%) paciente se encontró en etapa localmente avanzada sin embargo con enfermedad irsecable, finalmente 2 (40%) pacientes se encontraron en etapa metastásica ambas documentadas al momento de realizar laparotomía exploradora ya que habían sido considerados de manera inicial candidatos a manejo quirúrgico. Con respecto a los factores de riesgo encontrados en la población incluida tenemos que solo 2 (40%) contaba con antecedente de tabaquismo de larga evolución (>10 años evolución) y solo 1 (20%) de los pacientes tenía antecedente de infección por *Helicobacter pylori* documentada por biopsia. En cuanto a la localización anatómica de presentación de la neoplasia es difícil establecer con claridad la localización exacta donde inicio la neoplasia ya que por estudios de endoscopia se reporta la afectación de cuerpo y antro en 3 (60%) de los pacientes y afectación de la unión gastroesofágica en 2 (40%) pacientes. En cuanto al tipo histológico tenemos que en todos los pacientes contaban con una histología de tipo adenocarcinoma de los cuales 1 (20%) paciente contaba con

una variedad intestinal y 4(80%) contaba con una variedad difusa con de acuerdo al sistema de clasificación de Lauren. El único paciente con una variedad histológica intestinal también se encontraba con el HER 2 sobreexpresado.

Con respecto a los sitios de actividad metastásica documentados antes del inicio con quimioterapia encontramos que 1 (20%) paciente tenía únicamente enfermedad metastásica hepática el cual había tenido como presentación inicial enfermedad temprana resecada quirúrgicamente, en 3 (60%) pacientes se documento actividad tumoral metastásica a nivel ganglionar, 2 (40%) de los cuales dicha actividad fue evidenciada al momento de realizarles laparotomía exploradora por considerarse resecables y 1 (20%) pacientes con actividad ganglionar documentada por estudios de imagen posterior a la realización de gastrectomía subtotal. Solo en 2 (40%) de los pacientes del estudio se documento actividad a nivel peritoneal los cuales habían sido clasificados de manera inicial con enfermedad temprana a pesar de contar con estudios de imagen y en uno de ellos incluso PET/CT documentando la enfermedad metastásica al intentar realizar laparotomía exploradora para el abordaje quirúrgico.

Los 5 pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia de primera línea con esquema a base de fluoropirimidinas, en 4 (80%) pacientes el esquema utilizado fue con DCF (docetaxel 75 mg/m² día 1, cisplatino 75 mg/m² día 1 y 5-fluorouracilo 750 mg/m² en infusión continua día 1 a 5 cada 3 semanas por 6 ciclos de tratamiento y solo 1 paciente (20%) recibió un esquema de quimioterapia con FOLFIRINOX bajo protocolo (oxaliplatino 85 mg/m², irinotecan 180 mg/m², leucovorin 400 mg/m² y 5-fluorouracilo a 400 mg/m² en bolo y 2400 mg/m² en infusión

continua para 46 hrs cada 2 semanas x 6 ciclos con apoyo de factor estimulante de colonias). Con el tratamiento de primera línea en terreno paliativo se encontró en 4 (80%) pacientes respuesta parcial y en 1 (20%) de los pacientes se encontró con enfermedad estable concluida concluída el esquema de quimioterapia de primera línea. Una vez concluida la quimioterapia de primera línea todos los pacientes tenían un estado funcional adecuado con ECOG 1, así mismo con estudios de función renal, hepática dentro de la normalidad por lo que no contaban con contraindicaciones para recibir mantenimiento con capecitabina (tabla 2).

Tabla 2
Estudios de Laboratorio Iniciales

Laboratorio	Mediana	Minimo - Maximo
Creatinina	0.72 ± 0.07878	0.45 – 0.82
Fosfatasa Alcalina	114 ± 40.122	75 – 273
DHL	140 ± 96.080	133 – 628
AST	23 ± 3.774	19 – 39
ALT	23 ± 2.75	13 – 28
Bilirrubina Total	0.67 ± 0.1099	0.22 – 0.82

Todos los pacientes que iniciaron capecitabina de mantenimiento lo recibieron a dosis de 2000 mg/m² durante 14 días por 7 días de descanso, la dosis total media utilizadas fue 3000 mg, solo en 1 (20%) paciente se agrego tratamiento anti-HER2 con trastuzumab por encontrarse con HER 2 sobreexpresado a dosis de 8 mg/m² como carga en primer ciclo y 6 mg/m² cada 3 semanas en ciclos subsecuentes. Todos los pacientes recibieron el tratamiento sin retrasos en el siguiente ciclo con suspensión del mismo debido a progresión clínica que condiciono deterioro de condiciones

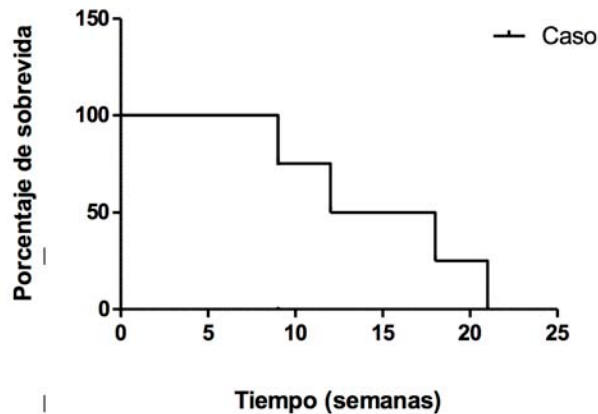
generales. Con respecto al número de ciclos recibidos encontramos en 2 (40%) pacientes un total de 3 ciclos, 1 (20%) paciente recibió 4 ciclos, 1 (20%) paciente recibió 6 ciclos y 1 (20%) paciente recibió un total de 7 ciclos. De los pacientes que recibieron 3 ciclos, 1 de ellos únicamente presentó enfermedad estable al término de la primera línea de tratamiento ambos con progresión clínica. De los pacientes que lograron el mayor número de ciclos recibidos tenemos que 1 de los pacientes que recibió 6 ciclos también había recibido tratamiento concomitante con la terapia anti-HER 2 además de contar con subtipo histológico intestinal. El único paciente que recibió 7 ciclos de tratamiento fue el único que recibió un tratamiento de quimioterapia poco convencional con poliquimioterapia a base de FOLFIRINOX.

Con respecto a la supervivencia libre de progresión encontramos en promedio 10 semanas (2.5 meses) de supervivencia antes de suspender el tratamiento por considerar progresión, con un mínimo de 9 semanas (2.25 meses) y un máximo de 21 semanas (5.25 meses). Gráfica 1.

No se calculó supervivencia global ya que al momento del análisis 1 paciente aún se encontraba recibiendo capecitabina.

Gráfica 1

Sobrevivencia libre de progresión



De los pacientes con progresión al tratamiento de mantenimiento con capecitabina, 2 (40%) pacientes recibieron una segunda línea de quimioterapia, 1 de ellos a base de paclitaxel semanal x 4 semanas y otro de ellos con esquema EOX (epirrubicina + oxaliplatino) por 1 ciclo. Solo 1 paciente recibió una tercera línea de quimioterapia debido a poca tolerancia con la segunda línea de tratamiento (EOX) recibiendo paclitaxel solo por 2 ciclos.

Con respecto a los efectos adversos presentados durante el tratamiento con capecitabina de mantenimiento encontramos únicamente toxicidad grado 1 en todos los casos, como toxicidad mas frecuente reportado encontramos la presencia de síndrome mano pie en los 5 paciente, astenia en 3 pacientes, diarrea en 2 pacientes, nausea en 2 pacientes e hiporexia en solo 1 paciente. Ninguna de las toxicidad presentadas fue amerito ajuste de tratamiento, suspensión ni retraso en la administración del ciclo siguiente.

Tabla 3
Toxicidad presentada con Capecitabina mantenimiento

Toxicidad	G1	G2	G3	G4
Diarrea	2	0	0	0
Nausea	2	0	0	0
Sx mano - pie	5	0	0	0
Astenia	3	0	0	0
Hiporexia	1	0	0	0

DISCUSION

En este estudio piloto en el que se intenta evaluar la eficacia de capecitabina como mantenimiento en paciente con cáncer gástrico con enfermedad irreseccable o enfermedad metastasica después de haber concluido quimioterapia de primera línea, encontramos un bajo numero de pacientes reclutados, incluyendo solo 5 (50%) pacientes de los 10 (100%) pacientes propuestos de manera inicial para dicha evaluación. A pesar de contar con aproximadamente 41 pacientes con el diagnostico de cáncer gástrico en 16 meses evaluados en el servicio de oncología, 17 (41%) pacientes reciben quimioterapia de primera línea con fines paliativos y solo la mitad de ellos (20%), concluyeron la quimioterapia de primera línea. Finalmente debido al deterioro de condiciones generales asociado a la enfermedad de base así como al desgaste ocasionado por el tratamiento de quimioterapia, un porcentaje menor llega a ser candidato a continuar con otro tratamiento. Los datos encontrados reflejan la elevada mortalidad de este tipo de neoplasias con sobrevividas de 10 a 12 meses al momento de considerarse con enfermedad metastasica. A pesar de contar con solo 5 pacientes para el análisis descriptivo algunas de las características epidemiológicas de los pacientes son similares a las reportadas en la literatura como la edad y la sobreexpresión de HER 2 (10% a 25%) de los pacientes con cáncer gástrico.

Algo que llama la atención de los pacientes ingresados en este estudio piloto es la subetapificación realizada al momento de la evaluación oncológica inicial, ya que 3 (60%) pacientes fueron clasificados con enfermedad temprana, siendo candidatos a manejo quirúrgico por contar con estudios de imagen (TAC, PET/CT) recientes negativos para actividad metastasica, sin embargo con

evidencia de metástasis a nivel peritoneal y ganglionar documentados al momento de la cirugía lo que indica la baja utilidad de dichos estudios para diagnosticar la enfermedad metastásica a este nivel y/o la rápida progresión de la enfermedad desde el inicio de la sintomatología.

Con respecto al tratamiento con capecitabina de mantenimiento encontramos que es un tratamiento seguro y bien tolerado con toxicidades grado 1 que no condicionaron la suspensión, retraso o ajuste de las dosis iniciales en este tipo de pacientes lo que permite ofrecer esta quimioterapia como una opción de tratamiento.

En cuanto a la duración del tratamiento con la capecitabina de mantenimiento encontramos datos muy heterogéneos con una duración mínima de 3 ciclos y máxima de 7 ciclos, sin embargo llama la atención que los 2 pacientes que más ciclos de mantenimiento recibieron contaban con factores de mal pronóstico (metástasis hepática, metástasis peritoneales, fosfatasa alcalina >100 mg/dl) que hubieran hecho pensar una progresión más rápida y por consecuencia menor número de ciclos de quimioterapia recibidos. Sin embargo las características distintivas en estos 2 pacientes son: 1) en el paciente que recibió 6 ciclos de tratamiento contaba con un subtipo histológico de tipo intestinal el cual está asociado a un mejor pronóstico así como el tratamiento concomitante con trastuzumab por sobreexpresión de HER 2, el cual pudo haber influido en un mayor tiempo a la progresión y 2) en el paciente que recibió 7 ciclos de tratamiento recibió como quimioterapia de primera línea un esquema bajo protocolo con FOLFIRINOX el cual incluye los fármacos más activos utilizados en el cáncer gástrico el cual pudo haber sido un factor determinante en mantener una enfermedad estable mayor.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión es difícil poder establecer si la capecitabina de mantenimiento seguida de una primera línea de quimioterapia es efectiva, con los datos obtenidos pareciera que tiene influencia en el tiempo a la progresión, con una progresión promedio de 10 semanas (2.5 meses) sin embargo no existen estudios en donde se evaluó el impacto de un mantenimiento con fluropirimidinas en SLP. Si se compara con el tiempo a la progresión reportada con una segunda línea QT, esta se encuentra discretamente por debajo de lo reportado en los diferentes estudios de acuerdo a la quimioterapia utilizada que va de 3 a 5 meses, sin embargo los tratamientos utilizados en segunda línea son fármacos a los que no se ha expuesto el paciente lo que pudiera justificar un mayor tiempo a la progresión. Sin embargo si se agrega esta ganancia de 2.5 m a la SLP de ofrecida por la primera línea de QT, se incrementa de manera que pudiera tener impacto en SG.

Al momento de este análisis aun se encuentra vivo 1 paciente quien continua con tratamiento de mantenimiento por lo que pudiera modificar los resultados reportados en este estudio piloto, así mismo tampoco es posible realizar una evaluación de la SG sin embargo la SG encontrada en los pacientes que recibieron el mantenimiento va de 10 a 12 meses aproximadamente.

Para poder determinar el impacto y el beneficio de una terapia de mantenimiento en este tipo de neoplasia se requiere una población mas grande así como tomar en cuenta todos aquellos factores que pudieran influir en prolongar el tiempo a la progresión y que no fueron tomados en cuenta en este estudio para esta evaluación.

CONCLUSIONES

1.- El tratamiento con capecitabina de mantenimiento tras concluir una primera línea de quimioterapia de primera línea en enfermedad metastásica es eficaz en ofrecer 2.5 m de SLP.

2.- La capecitabina como tratamiento de mantenimiento en paciente con cáncer gástrico ofrece un perfil de toxicidad seguro que no condiciona la suspensión ni disminución de la dosis del tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Seiji Satoh, Suguru Hasegawa, Nobuhiro Ozaki, Hiroshi Okabe, Go Watanabe, Satoshi Nagayama, Masanori Fukushima, Arimichi Takabayashi, and Yoshiharu Sakai. Retrospective analysis of 45 consecutive patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy using an S-1/CDDP combination. *Gastric Cancer* (2006) 9: 129 –135.
- 2.- DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. *DeVita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 8th Edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins.
- 3.- Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, Rocha PR, Rodrigues MA, Rausch M. Modified therapy with 5-fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993 Jul 1;72(1):37-41.
- 4.- Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, Kouri M. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer*. 1995 Mar;71(3):587-91.
- 5.- Glimelius B, Ekström K, Hoffman K, Graf W, Sjöden PO, Haglund U, Svensson C, Enander LK, Linné T, Sellström H, Heuman R. Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 1997 Feb;8(2):163-8.
- 6.- J. Souglakos, K. Syrigos, A. Potamianou, A. Polyzos, I. Boukovinas, N. Androulakis, Ch. Kouroussis, N. Vardakis, Ch. Christophilakis, A. Kotsakis & V. Georgoulas. Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Annals of Oncology* (2004) 15: 1204–1209.
- 7.- David Cunningham, M.D., F.R.C.P., Naureen Starling, M.R.C.P., Sheela Rao, M.R.C.P., Timothy Iveson, M.D., F.R.C.P., Marianne Nicolson, M.D., F.R.C.P., Fareeda Coxon, F.R.C.P., Gary Middleton, M.D., F.R.C.P., Francis Daniel, M.B., Ch.B., R.C.S.I., F.F.R., Jacqueline Oates, and Andrew Richard Norman, Ph. Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
- 8.- Dank, M., J. Zaluski, C. Barone, V. Valvere, S. Yalcin, C. Peschel, M. Wenzl, E. Goker, L. Cisar, K. Wang & R. Bugat. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naïve patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Annals of Oncology* 19: 1450–1457, 2008.

- 9.- Wagner, AD, Unverzagt S, Grothe W, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Mar 17;(3):CD004064.
- 10.- Juárez A, Cervantes M, Torrecillas L. Seguridad de Capecitabina como tratamiento prolongado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colorrectal metastásico. GAMO 2007; 6 (1):12-15.
11. Hong YS, Lee SS, Kim KP, Lee JL. A Phase II Study of Bevacizumab, Oxaliplatin, and Capecitabine in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: A Prospective, Multicenter Trial of the Korean Cancer Study Group. *Am J Clin Oncol*. 2012 Oct 29. [Epub ahead of print].
12. Huang H, Jiang Z, Wang T. Single agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine-based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs*. 2012 Aug;23(7):718-23.
- 13.- Waddell T, Gollins S, Soe W, Phase II study of short-course capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) followed by maintenance capecitabine in advanced colorectal cancer: XelQuali study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011 May;67(5):1111-7.
14. Petrioli R, Pascucci A, Francini E, et al. Multi-disciplinary Oncology Group on Gastrointestinal Tumors. Continuous oral capecitabine at fixed dose in patients older than 75 years with metastatic colorectal and gastric cancer: a study of the Multidisciplinary Oncology Group on Gastrointestinal Tumors. *Anticancer Drugs*. 2008;19:91–96.
- 15.- Añorve D, Torrecillas,L, Pérez P, Martínez A, Sobrevilla N, Aldaco S. Mantenimiento con capecitabine después de quimioterapia de primera línea en pacientes con cáncer gástrico irresecable, recurrente o metastásico. (Enviado para publicación a la Gaceta Mexicana de Oncología).
- 16.- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet].Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
- 17.- *AJCC Cancer Staging Manual* seven edition. January 2010.
- 18.- Quintero Beulo, Martínez Macías, Díaz Rodríguez, Garza Navarro, Barra Martínez. Cáncer gástrico. Experiencia en el servicio de oncología del Hospital General de México. *Gamo* 2004; 3(3):26-30.
- 19.- Eisenhauer et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline. *European Journal of Cancer* 45(2009) 228-247.

ANEXO 1.
TNM CÁNCER GÁSTRICO.¹³

Tumor. Mediante el sistema TNM, se utiliza la “T” más una letra o número (0 a 4) para describir cuánto se ha extendido el tumor al estómago. A continuación se brinda información específica sobre los estadios de los tumores:

- TX:** No se puede evaluar el tumor primario.
- T0:** No hay evidencia de tumor primario en el estómago.
- Tis:** Este estadio describe una enfermedad denominada carcinoma in situ. Tumor limitado a las células del epitelio superficial y no se ha diseminado a ninguna otra capa del estómago.
- T1:** El tumor ha invadido la lámina propia, la lámina muscular de la mucosa, o la submucosa.
 - T1a:** El tumor ha invadido la lámina propia o la lámina muscular de la mucosa.
 - T1b:** El tumor ha invadido la submucosa.
- T2:** El tumor ha invadido la lámina muscular propia.
- T3:** El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago, pero no ha penetrado la membrana peritoneal o serosa.
- T4:** El tumor ha crecido a través de todas las capas musculares hasta el tejido conectivo fuera del estómago y ha penetrado la membrana peritoneal o serosa, o los órganos que rodean al estómago.
 - T4a:** El tumor ha invadido la serosa.
 - T4b:** El tumor ha invadido los órganos que rodean al estómago.

Ganglio. La “N” en la abreviatura del sistema de determinación de estadios TNM corresponde a los ganglios linfáticos. Los ganglios linfáticos dentro del abdomen se denominan ganglios linfáticos regionales. Los ganglios linfáticos ubicados en otras partes del cuerpo se denominan ganglios linfáticos distantes. El pronóstico general de los pacientes con cáncer de estómago se basa en la cantidad de ganglios linfáticos regionales que muestran evidencia de cáncer. Si hay compromiso de seis o menos ganglios linfáticos, el pronóstico es mejor que si más de 15 ganglios linfáticos contienen células cancerosas.

- NX:** Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse.
- N0:** El cáncer no se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales.
- N1:** El cáncer se ha diseminado a uno o dos ganglios linfáticos regionales.
- N2:** El cáncer se ha diseminado a entre tres y seis ganglios linfáticos regionales.
- N3:** El cáncer se ha diseminado a siete o más ganglios linfáticos regionales.
- N3a:** El cáncer se ha diseminado a entre siete y 15 ganglios linfáticos regionales.
- N3b:** El cáncer se ha diseminado a más de 16 ganglios linfáticos regionales.

Metástasis a distancia. La “M” en la abreviatura del sistema TNM indica si el cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo.

- MX:** No se puede evaluar la metástasis a distancia.
- M0:** El cáncer no se ha diseminado.
- M1:** El cáncer se ha diseminado a otra u otras partes del cuerpo.

ANEXO 2.

Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0

www.eortc.be/services/doc/ctc/ctcae3.pdf

ANEXO 3.

Criterios RECIST VERSION 1.1. ¹⁴

La respuesta y la progresión serán evaluadas en este estudio usando los nuevos criterios internacionales propuestos por el comité RECIST (Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos). En los criterios RECIST sólo se utilizan cambios en el diámetro mayor (medición unidimensional) de las lesiones tumorales.

Enfermedad medible: Las lesiones medibles se definen como aquellas que pueden ser medidas con exactitud en por lo menos una dimensión (se debe registrar el diámetro mayor) encontrándose que son ≥ 20 mm con técnicas convencionales (PET, TC, RX, RM) o ≥ 10 mm con TC espiral. Todas las mediciones tumorales deben ser registradas en milímetros (o fracciones decimales de centímetros).

Enfermedad no medible: Todas las otras lesiones (o sitios de enfermedad), incluyendo las lesiones pequeñas (diámetro mayor < 20 mm con técnicas convencionales o < 10 mm con TC espiral) se consideran enfermedad no medible. Son lesiones no medibles: lesiones óseas, enfermedad leptomeníngea, ascitis, derrames pleurales/pericárdicos, linfangitis cutis/pulmonar, enfermedad inflamatoria de la mama, masas abdominales (no seguidas por TC o RM) y lesiones quísticas.

Lesiones diana: Todas las lesiones medibles hasta un máximo de 10 lesiones representativas de todos los órganos involucrados deben ser identificadas como **lesiones diana** y deben ser registradas y medidas de manera basal. Estas 10 lesiones deben ser seleccionadas basándose en su tamaño (lesiones con los mayores diámetros) y en lo idóneas que son para realizar mediciones repetidas exactas (ya sea por técnicas de imagen o clínicamente). Se calculará la suma de los diámetros mayores (DM) de **todas las lesiones diana** y se reportara como la suma de DM basal. La suma de DM basal se usará como referencia para caracterizar mejor la respuesta objetiva del tumor en cuanto a la dimensión medible de la enfermedad. Si hay > 10 lesiones medibles, aquellas que no hayan sido seleccionadas como **lesiones diana** serán consideradas junto con la enfermedad no medible como **lesiones no diana**.

Lesiones no diana: Todas las lesiones no medibles (o sitios de enfermedad) más toda lesión medible no incluida entre las 10 enlistadas como **lesiones diana**. No se requieren las mediciones, pero estas lesiones deben ser registradas de manera basal y deben ser seguidas como

“presentes” o “ausentes”. Todas las lesiones que aparezcan durante el estudio y las lesiones que cambien de no medibles a medibles durante el estudio deben ser registradas como lesiones no diana.

Mejor Respuesta:

Todos los sujetos tendrán su MEJOR RESPUESTA en el estudio la cual se clasificará de la siguiente manera:

Respuesta Completa (RC): desaparición de toda evidencia clínica y radiológica de tumor (tanto **diana** como **no diana**).

Respuesta Parcial (RP): una disminución de por lo menos 30% en la suma de DM de las lesiones diana tomando como referencia la suma de DM basal.

Enfermedad Estable (EE): estado estable de la enfermedad. Ni suficiente reducción para ser considerada RP ni suficiente crecimiento para ser considerada EP.

Enfermedad Progresiva (EP): un incremento de por lo menos 20% en la suma de DM de las lesiones medidas tomando como referencias la menor suma de DM registrada desde el inicio del tratamiento o la aparición de una o más lesiones nuevas. La aparición de nuevas lesiones también constituirá enfermedad progresiva. En circunstancias excepcionales la progresión inequívoca de una lesión no medida puede ser aceptada como evidencia de progresión de la enfermedad.

Lesiones diana	Lesiones no diana	Lesiones nuevas	Respuesta global	Mejor respuesta para esta categoría también requiere
RC	RC	No	RC	>4 sem confirmación
RC	No RC/No EP	No	RP	>4 sem confirmación
RP	No-EP	No	RP	
EE	No-EP	No	EE	Documentada por lo menos una vez > 6 sem de la basal
EP	Cualquiera	Si o No	EP	No EE, RP o RC previa
Cualquiera	EP	Si o No	EP	
Cualquiera	Cualquiera	Si	EP	
*Los sujetos con un deterioro global del estado de salud que requieren discontinuación del tratamiento sin evidencia objetiva de progresión de la enfermedad en ese momento deben ser reportados como con “ <i>deterioro sintomático</i> ”. Se deben realizar todos los esfuerzos para documentar la progresión objetiva incluso después de la discontinuación del tratamiento.				

Duración de la Respuesta .

La duración de la respuesta será medida desde el momento en que se cumplen por primera vez los criterios de medición para RC/RP (la que se registre primero) hasta la primera fecha en que se documenta objetivamente enfermedad recurrente o progresiva.

Duración de la Enfermedad Estable.

La duración de la enfermedad estable será medida desde el momento de inicio del tratamiento con quimioterapia hasta que se cumplan los criterios de progresión, tomando como referencia las mediciones menores registradas desde el inicio del tratamiento.

**ANEXO 4.
FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
REGISTRO BASAL**

Nombre: _____ Edad: _____

No. Paciente: _____

Teléfono: _____ Clave: _____

Fecha nacimiento _____ Sexo: _____

Peso: _____ Talla: _____ SC: _____

Fecha Ingreso al proyecto: _____

Diagnóstico: _____

Fecha de diagnóstico: _____

Etapa: _____ Recurrencia: _____

Antecedentes de Importancia:

Antecedentes Oncológicos:

Medicamentos de QT recibidos previamente:

Laboratorio basal (Fecha):

Hb	Glucosa	AST	BT
Leucocitos	Urea	ALT	BI
Plaquetas	Creatinina	DHL	BD
FA			

Estudios básicos

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

ECOG: _____

Exploración física (datos de importancia)

1.
2.
3.

Fármacos	Dosis Total.
1.- _____	_____
2.- _____	_____
3.- _____	_____

Comentarios:

Nombre, firma y fecha

**ANEXO 4.
FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
SEGUIMIENTO TRATAMIENTO
VISITA CICLO**

1	2	3	4	5	6
---	---	---	---	---	---

Número paciente:	
Clave paciente:	
Fecha:	
Fecha inicio ciclo:	

Laboratorios (Fecha:)

Hb	Glucosa	AST	BT
Leucocitos	Urea	ALT	BI
Plaquetas	Creatinina	DHL	BD
FA			

Peso: _____ Talla: _____ SC: _____

Fármacos

Dosis Total.

1.- _____	_____
2.- _____	_____
3.- _____	_____

Eventos adversos presentados al ciclo previo y grado (1,2,3,4)

Exploración Física.

**ANEXO 4.
FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
FIN DE TRATAMIENTO**

Número paciente:	
Clave paciente:	
Fecha:	
Fecha inicio ciclo:	

Toxicidad presentada:

_____	_____
_____	_____
_____	_____

Fármacos

Dosis Total.

1.- _____	_____
2.- _____	_____
3.- _____	_____

Exploración Física.

Estudios de control

Estudio	Fecha (d-m-a)	Hallazgo (medición)

Valoración final de la respuesta

Respuesta completa	
Respuesta parcial	
Enfermedad estable	
Progresión	
No evaluable	

Número de ciclos aplicados:

1: _____ 2: _____ 3: _____ 4: _____ 5: _____ 6: _____

Nombre, fecha y firma

ANEXO 4.
FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.
SEGUIMIENTO POST TRATAMIENTO

Nombre	
Registro	
Fecha	

Estado actual		Fecha
Progresión		
Recaída		
Sin cambios		
Muerte		

En caso de recaída, sitio: _____

Intervalo libre de progresión: _____

Sobrevida global: _____

Tratamiento oncológico actual:

Requirió ajuste de dosis (especifique fármaco):

Nombre y firma del investigador

Valoración de resumen del estudio.

Tipo de evaluación	Previo al inicio de tratamiento	Periodo del tratamiento	
		Previo al inicio de cada ciclo	Posterior al tercer y sexto ciclo
Consentimiento informado	X		
Historia Clínica, ECOG	X		
Peso, ECOG, entrevista y exploración física		X	
Signos vitales, Presión arterial	X	X	
Biometría hemática, Pruebas de función hepática, Química sanguínea	X	X	
Apego al tratamiento		x	x
Valoración del tumor (imagen)	X		x
Valoración de toxicidad		x	x



**ANEXO 5.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Protocolo:

EFICACIA DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON CAPECITABINA DESPUÉS DE PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA, PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO IRRESECABLE, RECURRENTE O METASTÁSICO.

Estoy informado (a) del estado de mi enfermedad que se trata de cáncer gástrico avanzado (que quiere decir que la enfermedad se encuentra en una etapa en la que no es posible quitarla mediante cirugía) o metastásico que quiere decir que la enfermedad se encuentra también en un sitio diferente de donde se originó. En mi caso no es posible quitar todo el tumor mediante cirugía y el tratamiento más adecuado en esta etapa es la quimioterapia.

El objetivo del estudio es conocer la eficacia de la terapia de mantenimiento (que quiere decir continuada) con capecitabina, para intentar controlar por más tiempo el tumor en pacientes con cáncer gástrico. Este tratamiento se me propone para tratar de retardar el crecimiento del tumor y los síntomas relacionados a la enfermedad.

Así mismo se me ha explicado que este medicamento ha demostrado eficacia en cáncer gástrico, y esta misma forma de administrar ese medicamento ya ha sido probada con buenos resultados en otros tipos de cáncer, específicamente en cáncer de colon y cáncer de mama.

Se me explicó también que con los resultados de este estudio se intenta encontrar una nueva opción de tratamiento para pacientes con cáncer gástrico de las mismas características que yo, que retarde el tiempo de crecimiento del tumor (que en términos médicos se llama supervivencia libre de progresión), probablemente disminución del tamaño del tumor (llamada por los médicos respuesta a tratamiento), logrando con ello disminuir los síntomas derivados de mi enfermedad y como resultado de todo esto prolongar mi vida (llamado por los médicos supervivencia global). También estoy consciente de que por las características de mi enfermedad no es posible ofrecer la posibilidad de curación, pero los médicos están intentando que el avance de mi enfermedad se retarde el mayor tiempo posible y me cause la menor cantidad de molestias.

Se me ha explicado que el tratamiento y los estudios para su evaluación no tendrán ningún costo para mí, que no recibiré recompensa económica por ingresar y que mi responsabilidad al ingresar al estudio es responder a las preguntas acerca de los síntomas de mi enfermedad y sobre los efectos tóxicos que los medicamentos puedan tener sobre mi cuerpo, así como tomar el medicamento durante 14 días 2 veces al día, teniendo posteriormente una semana de descanso sin tomar medicamentos, excepto los necesarios para controlar las molestias asociadas a la quimioterapia, el cáncer gástrico u otras enfermedades si es que las padezco.

1/3



**ANEXO 5.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Protocolo:

EFICACIA DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON CAPECITABINA DESPUÉS DE PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA, PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO IRRESECABLE, RECURRENTE O METASTÁSICO.

Los médicos me valorarán en consulta antes de cada tratamiento para verificar que me encuentro en condiciones adecuadas para recibirlo y de ser así, me proporcionaran los medicamentos necesarios para iniciar el siguiente ciclo.

También parte de mi participación consistirá realizarme estudios de laboratorio y de rayos x cuando lo indiquen los médicos y que están basados en las recomendaciones internacionales para conocer la extensión y valorar la respuesta a tratamiento en el cáncer de estómago (que son los mismos que se realizan de rutina en pacientes con diagnóstico similar al mío). Básicamente se trata de: endoscopia digestiva alta, tomografía de tórax, abdomen y pelvis simple y contrastada, los cuales se realizaran antes del inicio del tratamiento y se repetirán después del tercer ciclo y al término de 6 ciclos de tratamiento o antes en caso de que se sospeche incremento de la enfermedad.

Además exámenes de laboratorio en sangre y orina como son: depuración de creatinina en orina de 24 horas, química sanguínea, pruebas de función hepática y biometría hemática al inicio del tratamiento. Antes de cada ciclo se solicitarán pruebas de función hepática, química sanguínea y biometría hemática.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes y molestias de mi participación en el estudio, que son los siguientes:

- Síntomas gastrointestinales como: diarrea, náuseas, vómito,
- coloración oscura o enrojecimiento de palmas y plantas, que pueden llegar incluso a la formación de ampollas, en cuyo caso debo suspender el medicamento e informarlo al médico.
- Otras molestias derivadas de la vía de administración del tratamiento: dolor ardoroso en el estómago.

De acuerdo a las molestias relacionadas al tratamiento los médicos ajustarán las dosis del medicamento e incluso podrían considerar la posibilidad de suspenderlo.

También a criterio de los médicos encargados de este estudio me pueden ser indicados otros medicamentos con el objetivo de controlar las molestias derivadas de la enfermedad o de efectos tóxicos del tratamiento, que corresponderán al manejo convencional de acuerdo al tipo de toxicidad.

2/3



ANEXO 5.
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo:

EFICACIA DE LA TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON CAPECITABINA DESPUÉS DE PRIMERA LÍNEA DE QUIMIOTERAPIA, PARA INCREMENTAR LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO IRRESECABLE, RECURRENTE O METASTÁSICO.

En caso de diarrea el manejo con antidiarreicos a criterio del médico. Ejemplo: loperamida.

En caso de presentar los síntomas descritos previamente como relacionados al tratamiento se lo informaré a los investigadores responsables quienes valorarán y tomarán las medidas necesarias para la corrección de los síntomas, en caso de ser fines de semana o días festivos acudir al servicio de admisión continua para su valoración y de acuerdo a criterio de los médicos de oncología médica puedo ser hospitalizado hasta la resolución de los síntomas.

Tengo claro que al firmar esta carta de consentimiento informado autorizo mi participación en el estudio, pero al mismo tiempo estoy en libertad de retractarme y retirarme del estudio en cualquier momento, sin que esto afecte mi atención médica en el hospital.

La información proporcionada por mí será manejada con absoluta confidencialidad por parte de los involucrados en el proyecto y en ningún momento se harán públicos mis datos personales.

Ciudad de México, Distrito Federal, a los _____ días del mes de _____ de año dos mil _____.
Firma y nombre del paciente

Firma y nombre

Nombre y firma

Testigo

Testigo

Nombre y firma del Investigador o persona designada que obtuvo el consentimiento.

***Investigadores Principales: Dra Laura Torrecillas Torres, Dr Samuel Zenteno Torres.** Teléfono de contacto: 52005003 Ext. 50142, 14435, 14436. Domicilio de contacto: Félix Cuevas #540, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, México, D.F.