

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico y de la unión
gastroesofágica avanzado sometidos a terapia citotóxica de segunda y tercera
línea en los hospitales Dr. Max Peralta y Dr. R. A. Calderón Guardia en el período
de 2012 a 2018.**

**Tesis sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Oncología Médica**

Rebeca Porras Gutiérrez

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2020

Dedicatoria

*A mis padres por ser mi apoyo incondicional
A Jose por estar a mi lado y sacar lo mejor de mi
A mis hermanas por creer en mí*

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Ronald Badilla, tutor de esta tesis, por sus enseñanzas, tiempo dedicado y por su increíble compromiso con la investigación y con la oncología. Ha sido un verdadero maestro.

Al Dr. Allan Ramos por siempre estar dispuesto a ayudarme y orientarme en mi estudio.

Al personal de archivo del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y del Hospital Max Peralta por su amabilidad en todo momento.

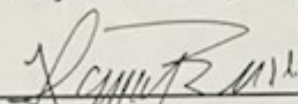
Al personal de farmacia de oncología por siempre estar anuentes a colaborar.

Al Dr Geiner Jiménez por ser pilar de nuestro conocimiento.

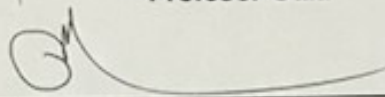
Al los Drs. Jorge Chaves y Adrián Guzmán por haberme incentivado a ingresar al mundo de la oncología y por ser grandes maestros.

Gracias Dios por siempre mostrarme tu fidelidad.

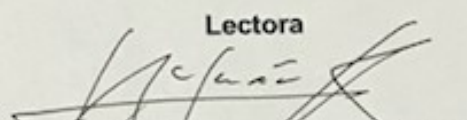
“Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Médica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Médica”



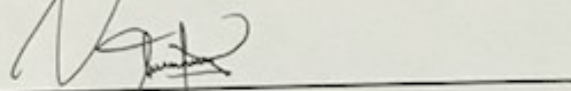
Dr. Ronald Badilla González
Profesor Guía




Dra. Silvia Alfaro Cartín
Lectora



Dr. Adrián Guzmán Ramírez
Lector



Dr. Geiner Jiménez Jiménez
Coordinador de Posgrado en Oncología Médica



Rebeca Porras Gutiérrez

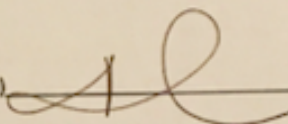
**Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social
Caja Costarricense de Seguro Social (BINASSS)**

Autorización para la digitalización, inclusión y publicación para los trabajos finales de graduación (TFG) en el acervo digital del BINASSS

Señora Lic. María Elena Mora Ledezma, yo Rebeca Porras Bustamante cédula 113860928 en mi
condición de autor(a) del TFG titulado Supervivencia global en pacientes con
cañer gástrico y de la unión gástricoesofágica avanzada sometidos
a terapia quimioterápica de segunda y tercera línea de los hospitales
Dr. Max Peralta y Dr. R.A. Calderón Guardia en el periodo
de 2012 a 2018

Autorizo al BINASSS a publicar mi TFG a través de la página web u otro medio electrónico, para ser accesado según se defina para consulta o divulgación.

Dicho texto se publicará en formato de PDF, de tal forma que el acceso sea libre y gratuito, permitiendo su consulta e impresión, pero no su modificación.

Fecha 19-1-2020 Firma del Autor(a) 

Índice

<i>Dedicatoria</i>	I
AGRADECIMIENTOS	II
LISTA DE CUADROS	VI
RESUMEN	VIII
Capítulo 1	1
MARCO TEÓRICO	1
Capítulo 2	13
Justificación	13
Objetivos	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
Capítulo 3	15
MATERIALES Y MÉTODOS	15
Población de estudio	15
Criterios de inclusión	16
Criterios de exclusión	17
Recolección de datos clínicos	17
RESULTADOS	20
Capítulo 5	34
DISCUSIÓN	34
CONCLUSIONES Y LIMITACIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	42

LISTA DE CUADROS

Tabla 1. Características demográficas de la población incluida en el estudio **20**

Tabla 2. Comorbilidades de la población incluida en el estudio **_21**

Tabla 3. Tabaquismo y etilismo de la población incluida en el estudio **_22**

Tabla 4. Histología de la neoplasia gástrica de la población del estudio **_23**

Tabla 5. Localización de la lesión **_24**

Tabla 6. Estadío clínico de la neoplasia gástrica de la población del estudio (según AJCC 8va edición) **_25**

Tabla 7. Zonas de metástasis al diagnóstico y número de órganos comprometidos **_26**

Tabla 8. Tratamientos recibidos en primera línea de adenocarcinoma de pulmón avanzado **_27**

Tabla 9. Tratamientos recibidos en segunda línea de adenocarcinoma gástrico avanzado **_28**

Tabla 10. Estado funcional al momento de recibir la segunda línea de tratamiento para adenocarcinoma gástrico avanzado **_28**

Tabla 11. Zonas de progresión a la primera línea de tratamiento en los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado **_29**

Tabla 12. Número de ciclos y meses de tratamiento de primera línea **_30**

[Type here]

Tabla 13. Número de ciclos y meses de tratamiento de segunda línea de quimioterapia **_31**

Tabla 14. Tiempo para la falla terapéutica de segundas líneas de tratamiento **_32**

Tabla 15. Motivo de suspensión del tratamiento de segunda línea de quimioterapia **_32**

Tabla 16. Número de ciclos y meses de tratamiento de tercera línea de quimioterapia **_33**

Tabla 17. Variables tumorales y su valor pronóstico en la enfermedad **_34**

Figura 1. Esquema de selección de expedientes clínicos **_16**

Gráfico 1. Supervivencia libre de progresión de la primera línea de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado **_30**

Gráfico 2. Supervivencia libre de progresión de la segunda línea de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado **_31**

Gráfico 3. Supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico avanzado sometidos a segunda y tercera línea de quimioterapia **_33**

RESUMEN

El cáncer gástrico es una de las neoplasias de mayor incidencia y mortalidad a nivel mundial. Ocupa el tercer lugar como causa de muerte relacionada al cáncer en el siglo XX y el cuarto lugar en incidencia a nivel mundial.

Aproximadamente un 60% de los casos son diagnosticados como enfermedad avanzada, debido a que la mayoría de personas presenta sintomatología inespecífica.

La quimioterapia representa el tratamiento estándar para el cáncer gástrico avanzado en función de su capacidad para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en comparación con la terapia de apoyo exclusiva.

A pesar del uso de quimioterapias de primera línea, con los esquemas más efectivos, no se logra una mediana de supervivencia global mayor de 9-11 meses. Es por ello que la implementación de líneas de quimioterapia subsecuentes son de suma importancia y han documentado un beneficio en supervivencia global y en calidad de vida.

En este estudio se documenta y describe el beneficio oncológico en términos de supervivencia global en los pacientes costarricenses de la red oncológica del Este, así como la descripción de los factores pronóstico conocidos en la literatura.

Se realizó una revisión de expedientes del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia y el Hospital Max Peralta con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica avanzado que progresaron a la primera línea de quimioterapia a base de fluoropirimidinas y platinos diagnosticados en el período de 2012 a 2018.

Se documentó una mediana de supervivencia global de 5 meses, similar a la obtenida en estudios internacionales, sin posibilidad de documentar de manera significativa la supervivencia libre de progresión y los factores pronósticos ya conocidos en los estudios previos.

Los factores tumorales y propios del paciente, tales como la edad, el sexo, las comorbilidades, el tipo y grado histológico, conocidos como factores pronósticos, no fueron concluyentes durante este estudio.. Sugieren un aumento en el riesgo de progresión pero no tuvieron significancia estadística.

La importancia de dicho estudio radica en la documentación de la evidencia del beneficio en relación a la supervivencia de la población costarricense, ya que no se contaba con dicha información. Así se puede guiar la terapéutica con mejor criterio y dar un manejo más personalizado.

Capítulo 1

MARCO TEÓRICO

El cáncer gástrico es una enfermedad heterogénea, caracterizada por diferencias epidemiológicas e histopatológicas según las diversas poblaciones.

Ocupa el tercer lugar como causa de muerte relacionada al cáncer en el siglo XX y el cuarto lugar en incidencia a nivel mundial, con 989 mil casos nuevos por año en el 2011, presentándose estos principalmente en países en vía de desarrollo. La mayor incidencia se observa en el este de Asia, este de Europa y Sudamérica. (1).

Se ha visto una disminución paulatina en casos nuevos, reportada a lo largo del siglo XX, esto debido probablemente al cambio en alimentación y al mayor acceso al agua potable en diferentes regiones. Aunque en los países occidentales está disminuyendo, todavía es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en todo el mundo.

Costa Rica ocupa el doceavo lugar entre los países del mundo en incidencia y mortalidad por cáncer gástrico. En hombres ocupa el tercer lugar en incidencia, mientras que en mujeres es el quinto cáncer más común. En mortalidad ocupa el primer lugar en hombres y el segundo lugar en mujeres, siendo superado únicamente por el cáncer de mama. Cartago es la provincia de Costa Rica en la que se documentan la mayoría de casos(2).

El adenocarcinoma es el principal tipo histológico (95% de los casos), dividido, según la clasificación de Lauren, en difuso e intestinal. Actualmente se sabe que existen también diferencias en la expresión de genes, por ello existe la clasificación según subtipos moleculares, divididos en 4 categorías: tumores asociados a EBV, con inestabilidad microsatelital, genómicamente estable y con inestabilidad cromosomal (3). Esta clasificación ha expandido el entendimiento y ha demostrado tener diferencias en cuanto al curso natural de la enfermedad y la supervivencia global; conocimiento que puede ayudar a mejorar el manejo del cáncer gástrico en el futuro.

Este cáncer tiene como factores de riesgo el sexo masculino (duplica el riesgo), infección por *Helicobacter pylori*, el tabaco, la gastritis atrófica, la gastrectomía parcial y la enfermedad de Ménétrier. Los cánceres asociados a *Helicobacter pylori*, consumo de

alcohol, dieta rica en sal, carne procesada y baja ingesta en frutas y verduras están principalmente ubicados en región distal o antral. Los tumores de estómago proximal y unión gastroesofágica están asociados principalmente a obesidad, esófago de Barret y reflujo gastroesofágico. (4)

La asociación familiar se ve en un 10% de los casos y la predisposición genética hereditaria es aún menor, en tan sólo 1-3%. Los principales síndromes asociados, son el síndrome de Peutz Jeghers, cáncer hereditario no asociado a poliposis colorrectal, poliposis adenomatosa familiar y poliposis proximal del estómago. (4)

La tasa de supervivencia a 5 años depende del estadiaje clínico al momento del diagnóstico. Tasas de hasta 67% y 30% a los 5 años se ven en estadios clínicos tempranos, localizado únicamente en estómago y con extensión locorregional, respectivamente. (5)

La mayoría de pacientes se presentan con enfermedad avanzada irresecable o enfermedad metastásica; únicamente candidatos a terapia sistémica paliativa o a terapia de soporte básico.

Aproximadamente un 60% de los casos son diagnosticados como enfermedad avanzada, esto debido a que la mayoría de personas presenta sintomatología tardía, vaga e inespecífica y a que no existe un programa de tamizaje instaurado en la mayor parte del mundo, únicamente en Japón, donde se encuentra la mayor incidencia a nivel mundial. (1)

La supervivencia media en estadio avanzado es de 9-10 meses, con una tasa de supervivencia del 5% a los 5 años. (1)

En el contexto de terapia paliativa, no se recomienda la resección del tumor primario, sin embargo, un pequeño número de pacientes quienes fueron catalogados inicialmente como enfermedad irresecable, se convierten en resecable posterior a una adecuada respuesta a la terapia sistémica.(6)

A la hora de optar por un tratamiento, es importante tomar en consideración que este se elegirá de manera independiente con cada paciente, según sus comorbilidades asociadas y su estado funcional.

Al igual que la presencia de comorbilidades y el estado funcional, otra variable importante a tomar en cuenta es la edad, ya que impacta de la misma manera en la tolerancia a la quimioterapia. (5)

Al diagnóstico, un tercio de los individuos son mayores de 70 años, con una mediana de edad de 68 años. Es por ello que es importante la valoración de los esquemas de tratamiento desde el punto de vista de toxicidad y realizar una evaluación del paciente geriátrico previo a la decisión de inicio de terapia sistémica. (5)

Se han realizado estudios en los que se valora la eficacia del uso de esquemas con modificaciones y ciertas adaptaciones en el adulto mayor. Se ha llegado a la conclusión de que el uso de estos regímenes de quimioterapia en los pacientes mayores no es inferior en términos de supervivencia con respecto a los programas utilizados en pacientes más jóvenes, con grados 3-4 de toxicidad comparables, esto debido a las adaptaciones y modificaciones en dosis realizadas a la hora de administrar los tratamientos. (7)

En el cáncer gástrico avanzado, definido como enfermedad inoperable, irreseccable o metastásica, las dupletas o tripletas que contengan platinos/fluoropiridinas son las recomendadas para pacientes con buen estado funcional. Para pacientes con pobre estado funcional es aceptable el uso de monoterapia con fluoropiridinas, taxanos o irinotecán. (8)

El tratamiento sistémico con quimioterapia paliativa, representa el estándar de manejo en enfermedad avanzada, debido a su eficacia en prolongar la supervivencia y calidad de vida frente al uso únicamente de terapia de apoyo.

Sin embargo, aun con el uso de los esquemas más efectivos, no se logra una supervivencia global mayor a 9-11 meses ni una supervivencia global a 5 años mayor al 10%. (8)

Las tripletas que contienen taxanos también son considerados esquemas de primera línea. En un estudio fase III aleatorizado, en el que se comparó la adición de docetaxel a 5-fluoracilo y cisplatino (DCF) vs fluorouracilo/cisplatino, se evidenció un aumento en la supervivencia global en el grupo de docetaxel, sin embargo esta tripleta tiene un alto perfil de toxicidad, principalmente neutropenia febril (9).

Debido a la significativa toxicidad del régimen DCF, se valora el régimen FLOT en el cual se realiza el cambio de cisplatino por oxaliplatino, con una toxicidad tolerable y una eficacia similar a la del protocolo DCF (10).

La adición de irinotecán a leucovorín y 5 fluoracilo, puede ser utilizado como alternativa a la terapia basada en platinos en primera línea en algunos pacientes. Esto documentado en estudios clínicos fase III aleatorizados, en los cuales IF (irinotecán + FU) no presentó una superioridad significativa en supervivencia global y tiempo para progresión sobre el régimen con cisplatino. Sin embargo, puede ser una alternativa de tratamiento (11).

En el estudio REAL 2 se compararon los esquemas basados en antraciclinas, ECF, ECX, EOF y EOX (E=epirrubicina, C=cisplatino, O= oxaliplatino, X=capecitabina, F= 5fluoracilo) y se demostró no inferioridad entre ellos (12). El esquema EOX documentó una mayor supervivencia (11.2 meses vs 9.9 meses) en comparación con ECF, sin la necesidad de usar un catéter de infusión, disminuyendo así la probabilidad de presentar trombosis (13)

Independientemente de la mejor combinación de quimioterapéuticos utilizados en la primera línea, más de la mitad de los pacientes son refractarios e incluso, en los pacientes respondedores, la enfermedad progresa en aproximadamente 6-7meses; hecho que refleja haber llegado a una meseta con los esquemas de primera línea.

Para ello ha sido necesario la adición de agentes biológicos a los esquemas quimioterapéuticos ya conocidos y la administración de líneas de tratamiento secuenciales en pacientes que así lo permitan. (8)

Para el tratamiento de enfermedad avanzada o metastásica, el único tratamiento de primera línea catalogado con nivel de evidencia I es la combinación de fluoropiridinas,

cisplatino y trastuzumab en tumores con sobreexpresión HER2. Otros regímenes tienen nivel de evidencia II. (14)

La asociación de la terapia blanco contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), trastuzumab, a los regímenes de quimioterapia, resultó en un aumento en la supervivencia de 14 a 16 meses, sin embargo, es limitado debido a los pocos casos de enfermedad HER2 positiva, los cuales corresponden únicamente al 15-20% de los casos (14)

Existe un estudio a nivel nacional, acerca del beneficio del tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica, en el cual se documenta un aumento en la supervivencia cuando se utiliza quimioterapia, principalmente en dupletas. Además reporta una menor incidencia de sobre expresión de HER2, menor al 8%, así como una mayor agresividad asociada. (15)

Cada vez es más improbable que mejore la supervivencia de los pacientes solo con el tratamiento de primera línea, por lo que se ha ampliado a una segunda e inclusive tercera línea. Actualmente el 50% de los pacientes que progresan después de una primera línea mantienen un buen estado funcional y continúan siendo candidatos para recibir más terapias. (8)

Para valorar la respuesta al tratamiento se utilizan parámetros serológicos (marcadores tumorales como antígeno carcinoembrionario), en caso de haber estado elevados al principio; parámetros radiológicos, usualmente cada 2 o 3 ciclos, valorados utilizando los criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (RECIST).

Si los marcadores tumorales se elevan sin presentar alteración en estudios de imágenes ni en el estado clínico del paciente, entonces se continúa con el mismo esquema de tratamiento.

En general, el tratamiento se continúa hasta progresión de la enfermedad o hasta intolerancia al mismo por presencia de efectos adversos.

Cada caso debe ser individualizado y valorar la posibilidad de continuar con otro esquema de quimioterapia paliativa o suspender, ya sea por inadecuado estado funcional o por decisión del mismo paciente. (15)

A pesar del tratamiento de primera línea a base de fluoropiridinas y platinos (más terapia blanco HER2 en los casos requeridos), la supervivencia continúa siendo pobre, con una supervivencia global de 8-12 meses y una tasa de supervivencia a los cinco años de aproximadamente el 5-15%. Esta baja supervivencia puede relacionarse en parte con que las terapias de segunda línea fueron definidas hasta hace pocos años. (16)

En el pasado, la terapia de segunda línea se debatió polémicamente ya que la evidencia clínica, en su mayoría generada a partir de estudios pequeños, de un solo centro o retrospectivos, era escasa. (15)

Incluso después del tratamiento de combinación, incluida la cirugía, más de la mitad de los pacientes en poblaciones occidentales recae. Cuando la recaída o la progresión ocurre después del tratamiento de primera línea, la mediana de supervivencia global con cuidados de apoyo es de solo 3-4 meses. (8)

La alta incidencia global de cáncer gastroesofágico, la alta tasa de recaída y la supervivencia breve después de una recaída o progresión indica una necesidad urgente de tratamiento efectivo de segunda línea.

Es en el año 2011 cuando se obtiene evidencia más robusta del beneficio de la aplicación de segundas líneas de tratamiento, adquiriendo un impacto positivo en términos de supervivencia global. Existen estudios que ayudan a orientar las decisiones de tratamiento en pacientes que podrían obtener un beneficio. (18)

Existen dos estudios fase 3 que utilizan irinotecán o docetaxel en comparación con terapia de soporte, los cuales respaldan el uso de quimioterapia de segunda línea. (18,19)

Es importante, además, tomar en consideración que existen pacientes que a este punto ya no se encuentren en condiciones de recibir más terapia sistémica, en cuyo caso sí será utilizada la terapia de soporte y control de síntomas.

Para los pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico refractario a platino y fluoropiridinas y que, además, se encuentren en condiciones de continuar con quimioterapia, se optará por una segunda línea con citóxicos. (16)

No se han observado beneficios de supervivencia significativos en la dupleta de quimioterapia cuando se compara con un único agente citotóxico.

Además, al agregar un agente dirigido a la monoterapia se proporcionan beneficios de supervivencia, no así en los esquemas con dupleta.

Las toxicidades grado 3-4 se observaron más en la terapia citotóxica combinada. Es por ello que se apoya el uso de monoterapia.(17)

El estudio alemán AIO fue el primer estudio fase 3 que documentó el beneficio de la terapia en segunda línea. En este se evaluó la administración de irinotecán en pacientes en los que se documentaba progresión dentro de los 6 meses de finalizada la terapia de primera línea. (18)

Se administró irinotecán en un régimen de tres semanas comenzando el primer ciclo en una dosis reducida (250mg/m²) y aumentando a dosis completa (350mg/m²) dependiendo de la tolerabilidad individual.

Se observó una prolongación de la supervivencia global de 2,5 meses con terapia de soporte a 4 meses con irinotecán. Además, en aquellos pacientes que tenían síntomas relacionados con el tumor al ingresar al estudio se documentó una mejoría de sus síntomas en el 50% de los pacientes en el grupo del irinotecán.

Se concluyó que la terapia de segunda línea con irinotecán reduce de manera significativa el riesgo de muerte en cáncer gástrico con una razón de riesgo de 0.48. Este estudio, por lo tanto, mostró el beneficio de segunda línea inclusive, en pacientes con características poco favorables, como lo es una rápida recurrencia, efecto que podría lograrse con mejores o similares resultados en pacientes con mejor pronóstico.

Posteriormente en el estudio COUGAR-02, estudio multicéntrico fase 3 del Reino Unido, se evaluó si la adición de docetaxel al control activo de los síntomas podría generar

impacto en supervivencia en los pacientes que habían progresado durante o en los primeros 6 meses de finalizado el tratamiento con la terapia estándar de primera línea. Se administró docetaxel a una dosis de 75 mg/m² IV cada 3 semanas durante 6 ciclos, con una mediana de seguimiento de 12 meses. (19)

Se documentó una mediana de supervivencia global de 5.2 meses en el grupo de docetaxel versus 3.6 meses en el grupo de control de síntomas (cociente de riesgo 0.67, 95% CI 0.49–0.92; p=0.01). El docetaxel se vio asociado a un mayor riesgo de neutropenia grado 3-4, infecciones y neutropenia febril (7% frente a 0%). Los pacientes que recibieron terapia citotóxica mostraron un mayor control de síntomas, menos dolor, náusea, vómitos, estreñimiento, disfagia y dolor abdominal. Estos hallazgos sopesan el uso de docetaxel como terapéutica de segunda línea en adenocarcinoma gastroesofágico.

Posteriormente se realizó un estudio fase 3, el West Japan Oncology Group (WJOG), que comparó supervivencia y perfiles de toxicidad entre las terapias que habían demostrado beneficio como segundas líneas en estudios previos, paclitaxel e irinotecán. (17)

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir paclitaxel (80 mg / m² los días 1, 8 y 15, cada 4 semanas) o irinotecán (150 mg / m² los días 1 y 15, cada 4 semanas). Con una mediana de seguimiento de 17.6 meses.

La mediana de SG fue de 9,5 meses en pacientes asignados al grupo de paclitaxel y de 8,4 meses en pacientes asignados al grupo de irinotecán (HR 1,13; IC del 95%, 0,86 a 1,49; p = 0.38). La mediana de SLP fue de 3.6 meses en el grupo de paclitaxel y de 2.3 meses en el grupo de irinotecán (HR, 1.14, IC 95%, 0.88 a 1.49; p = 0.33).

Los eventos adversos comunes de grados 3 a 4 fueron neutropenia (grupo paclitaxel, 28,7%, grupo irinotecán, 39,1%), anemia (21,3%, 30,0%) y anorexia (7,4%; 17,3%). La quimioterapia de tercera línea se administró en el 89,8% de los pacientes después del tratamiento con paclitaxel y en el 72,1% después del tratamiento con irinotecán (p <0,001).

La mediana de SG fue de 10.1 meses en cada grupo, y las curvas de supervivencia de estos dos subgrupos casi se superpusieron, por lo tanto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre paclitaxel e irinotecán para el objetivo primario de la SG o para otros parámetros evaluados en este estudio. La actividad y la tolerabilidad de paclitaxel e irinotecán fueron comparables para el tratamiento de segunda línea del cáncer gástrico avanzado, por lo que ambas son opciones razonables en la terapéutica de este grupo de pacientes.

Una mayor comparación entre los regímenes de irinotecán y taxano sería valioso para la planificación estratégica del tratamiento en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Al presentar progresión o toxicidad se inició una tercera línea con taxanos en el grupo de irinotecán y viceversa.

La mediana del número de administraciones fue de 11.5 (rango, de uno a 46) en el grupo de paclitaxel y de 4.5 (rango, de uno a 39) en el grupo de irinotecán. Las razones para la interrupción del tratamiento incluyeron: progresión de la enfermedad (86,7%), eventos adversos (7,3%) y otras razones. La proporción de pacientes en los que se suspendió el tratamiento debido a la toxicidad fue del 5,6% en el grupo de paclitaxel y del 9,1% en el grupo de irinotecán.

La quimioterapia de tercera línea se administró a 89,8% de los pacientes en el grupo de paclitaxel y 72,1% en el grupo de irinotecán.

En cuanto a la escogencia de taxanos, la administración tanto de paclitaxel (210 mg / m²) como de docetaxel (60 mg / m²) trisemanal dio como resultado una alta tasa de neutropenia grado 3 o 4 (37% a 88%), mientras que se observaron tasas más bajas de neutropenia grave (3% a 32%) con la administración semanal de paclitaxel (80 mg / m²).
(18)

Con respecto a los parámetros de eficacia, la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión fueron similares para los pacientes en los programas trisemanales y semanales de paclitaxel. Resultados que han convertido al paclitaxel semanal en la quimioterapia de segunda línea preferible en Japón.

En la actualidad, los taxanos y el irinotecán son las dos opciones principales para el tratamiento del cáncer gástrico avanzado refractario a fluoropiridinas más platino.

Posteriormente se realizaron estudios con terapia blanco, dirigida al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2). Esto debido a que estudios preclínicos han confirmado que las metástasis tumorales o el crecimiento pueden verse obstaculizados en ausencia de neovascularización y a que, como ya es sabido, la angiogénesis es una característica común de los tumores (19).

Se ha demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR) desempeñan papeles principales en la angiogénesis tanto fisiológica como tumoral (19).

El ramucirumab el anticuerpo monoclonal anti VEGFR ha mostrado actividad en dos estudios aleatorizados fase III. El estudio REGARD, en el que fue valorado ramucirumab como monoterapia en pacientes con cáncer gástrico o de unión gastroesofágica que progresaron a la primera línea de quimioterapia; se evidenció como primer tratamiento biológico que generó aumento de supervivencia como segunda línea en enfermedad avanzada (20).

La mediana de supervivencia global fue de 5.2 meses en pacientes en el grupo de ramucirumab y de 3.8 meses en aquellos en el grupo placebo (HR 0.776, IC 95% 0.6030.998; $p = 0.047$). Las tasas de hipertensión fueron más altas en el grupo de ramucirumab que en el grupo de placebo (16% vs 8%), mientras que las tasas de otros eventos adversos fueron en su mayoría similares entre los grupos.

Posteriormente, en el estudio RAINBOW se comparó la eficacia de ramucirumab + paclitaxel vs paclitaxel + placebo en pacientes con adenocarcinoma avanzado de la unión gástrica o gastroesofágica y progresión de la enfermedad en 4 meses o más después de la quimioterapia de primera línea. Se asignaron aleatoriamente para recibir 8 mg / kg de ramucirumab o placebo por vía intravenosa los días 1 y 15, más 80 mg / m² de paclitaxel por vía intravenosa los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días.

Se evidenció que la terapia combinada generó un aumento significativo en la supervivencia global, mediana 9.6 meses frente a 7.4 meses (HR 0.807, IC 95%

0.6780.962, $p = 0.017$), por lo que puede ser utilizada como terapia estándar de segunda línea en cáncer gástrico avanzado. (21)

El beneficio de agregar ramucirumab fue más pronunciado en la población occidental (HR, 0.726; IC 95%, 0.580-0.909) en comparación con la población asiática. Estos ensayos destacan cómo la biología y el tratamiento patrón de cáncer gástrico varían en diferentes partes del mundo. (22)

Los eventos adversos de grado 3 o superior, que ocurrieron en más del 5% de los pacientes en el grupo de ramucirumab más paclitaxel versus placebo más paclitaxel, incluyeron neutropenia (41% vs 19%), leucopenia (17 % vs 7%), hipertensión (14% vs 2%), fatiga (12% vs 5%). La incidencia de neutropenia febril grado 3 o superior fue baja en ambos grupos (3% vs 2%).

Ramucirumab en monoterapia puede ser utilizado en el contexto de paciente con previa exposición a taxanos o con neuropatía.

El tratamiento dirigido a VEGFR ha documentado mejorar de manera significativa la supervivencia global en cáncer gástrico avanzado o metastásico.

En cuanto a terapia de tercera línea con apatinib, un TKI con actividad contra VEGFR-2, se ha documentado el beneficio en supervivencia global de 6.5 meses para apatinib vs 4.7 meses en el grupo placebo (HR = 0.71, IC 95%: 0.54-0.94, $p = 0.015$) y una mediada de SLP de 2.6 meses para apatinib y 1.8 meses con placebo. (23)

Este estudio fase 3 fue realizado principalmente en pacientes chinos y apoya nuevamente la inhibición de la angiogénesis como objetivo en esta enfermedad, lo que lleva al estudio fase 3 de ANGEL, que actualmente está investigando la eficacia y seguridad del apatinib en el resto del mundo. (23)

El estudio INTEGRATE II se encuentra en curso, esto debido al resultado de regorafenib en un estudio fase 2, en el que se documentó un aumento de SLP del regorafenib vs placebo (2.6 meses y 0.9 meses respectivamente) en pacientes que habían recibido 1 o 2 líneas de quimioterapia previamente.(24)

De acuerdo con la evidencia/revisión expuesta se puede inferir que los regímenes de segunda línea con nivel de evidencia I, incluyen ramucirumab más paclitaxel o monoterapias con paclitaxel, docetaxel, irinotecán o ramucirumab. Por lo que muchas opciones son consideradas buenas estrategias de tratamiento, abriendo nuevas puertas para un gran número de pacientes que se mantienen en un buen estado funcional a lo largo del tratamiento.

Hay poca evidencia de la preferencia de un quimioterapéutico sobre otro, de los previamente mencionados. Los factores que ayudan a escoger un régimen sobre otro son la edad, sus comorbilidades, uso de otros medicamentos, toxicidad previa, entre otros. (25)

Actualmente, la terapia combinada con 5-fluorouracilo y cisplatino se ha identificado como el régimen estándar de primera línea en cáncer gástrico y el tratamiento con paclitaxel semanal en combinación con ramucirumab, que se dirige al receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-2) es la primera opción para la terapia de segunda línea (26).

En pacientes sintomáticos, con enfermedad localmente avanzada o recurrente, la radioterapia hipofraccionada es una terapia efectiva y bien tolerada para paliar el sangrado, los síntomas obstructivos o el dolor (27).

A pesar de tratarse de una enfermedad avanzada, se ha logrado el aumento de la supervivencia y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con cáncer de estómago irresecable o metastásico, gracias al estudio de fármacos, que en su mayoría se encuentran a disposición en nuestro país y que han documentado eficacia significativa.

Existe información acerca del beneficio en supervivencia y control de síntomas con las terapias de segunda línea, evidencia que dio paso a la implementación de dichos esquemas y con ello la obtención de beneficio en pacientes con enfermedad gastroesofágica avanzada que han progresado a primeras líneas.

Capítulo 2

Justificación

El cáncer gástrico se encuentra dentro de las principales causas de incidencia y mortalidad en nuestro país y en su gran mayoría se diagnostica en estadio clínico avanzado.

A pesar de que en las últimas décadas se han logrado mejoras considerables en el abordaje de esta patología mediante técnicas quirúrgicas avanzadas, quimioterapia, terapia blanco y radioterapia, la supervivencia de los pacientes con enfermedad avanzada continúa siendo deficiente.

Estas bajas tasas de supervivencia, en cierta medida, se deben a que las terapias estándar más allá de la primera línea no habían sido definidas hasta hace pocos años. Las terapias de segunda línea pueden tener un impacto positivo en términos de supervivencia global, según estudios actuales fase 3 que apoyan el uso de quimioterapia de segunda línea con monoterapias.

Es de principal interés en este estudio valorar el beneficio en supervivencia con terapias de segunda y tercera línea debido a que no existe evidencia del comportamiento que

presenta nuestra población. La misma será estudiada en el período de 2012 a 2018, ya que es a partir de finales del año 2011 cuando se publica por primera vez la evidencia del uso de terapia sistémica luego de primera línea de tratamiento, con beneficio frente a la terapia de soporte.

Además, se considera importante valorar el comportamiento que ha presentado la población perteneciente a la red oncológica del Este, ya que estudios estadísticos previamente realizados han documentado que este sector abarca el 50% de los casos de cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzados.

Cartago cuenta con base de datos de los pacientes con cáncer gástrico y UGE, lo que facilita la recolección de datos y evita la pérdida de casos útiles para el estudio.

Será interesante valorar el impacto en la supervivencia de los pacientes que han recibido terapia de segunda y tercera línea, para posteriormente guiar decisiones del tratamiento según la evidencia derivada de nuestra población. **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico y de la unión gastroesofágica avanzado tratados con quimioterapia de segunda y tercera línea en los hospitales Dr. Max Peralta y Dr. R. A. Calderón Guardia en el período de 2012 a 2018?

Objetivos

Objetivo general

Analizar la supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico y de la UGE avanzado irresecable o metastásico tratados con quimioterapia sistémica de segunda y tercera línea en los hospitales Dr. Max Peralta y Dr. R. A. Calderón Guardia en el periodo comprendido entre 2012 y 2018

Objetivos específicos

1. Determinar las características tumorales y del paciente que se relacionan con el pronóstico de la enfermedad.
2. Analizar la supervivencia libre de progresión con los diferentes esquemas de quimioterapia de segunda y tercera línea de tratamiento.

Capítulo 3

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente investigación es un estudio retrospectivo, observacional, en el cual se realizó una recolección de datos de expedientes y bases de datos de todos los pacientes con cáncer gástrico avanzado diagnosticados entre los años 2012 y 2018, pertenecientes al Hospital Max Peralta y Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia.

Se utilizó la base de datos de oncología de pacientes con cáncer gástrico y unión gastroesofágica del Hospital Max Peralta.

En el Hospital R.A. Calderón Guardia se dispuso de la base de datos de la farmacia de oncología de los pacientes que hayan utilizado irinotecán o paclitaxel como segundas o terceras líneas.

Población de estudio

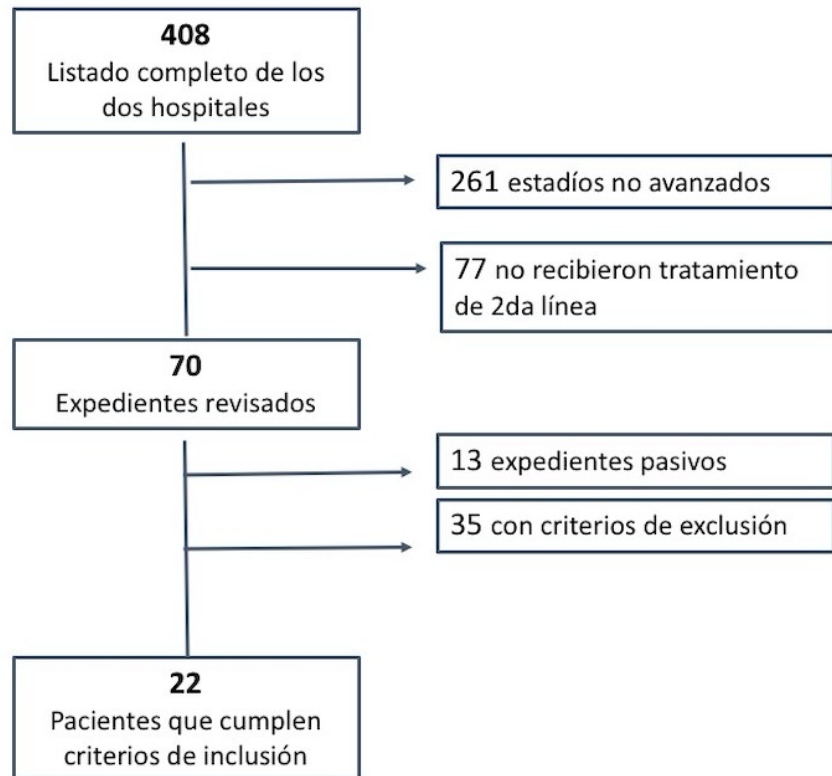
Se revisaron expedientes de pacientes con cáncer gástrico y unión gastroesofágica avanzado que utilizaron quimioterapia de segunda/tercera línea diagnosticados entre los años 2012 y 2018 en los Hospitales Max Peralta y Calderón Guardia.

Durante la revisión de expedientes se excluyen los pacientes sin las características requeridas para el estudio.

Después de una revisión de 70 expedientes entre los dos hospitales, sólo 22 pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

La información de los pacientes con los criterios de inclusión fue obtenida de la base de datos del servicio de Oncología del Hospital Max Peralta, la cual colaboré a realizar. Para el Hospital Calderón Guardia, la información se obtuvo de la base de datos del servicio de Farmacia, para lo que se filtraron únicamente los pacientes que tenían cáncer gástrico y que habían recibido tratamiento con irinotecán o con paclitaxel.

Figura 1. Esquema de selección de expedientes clínicos



Carcinoma gástrico avanzado se considera para esta investigación como los pacientes con enfermedad localmente avanzada no resecables y los pacientes metastásicos.

Según la octava edición de AJCC, estadio clínico IV se divide en dos, IVA que se refiere a enfermedad T4b, o sea, con invasión a órganos adyacentes, pero sin presencia de metástasis a distancia; y enfermedad IVB que es la presencia de enfermedad a distancia. El estadio clínico III se refiere a enfermedad voluminosa (T3-4a) con ganglios positivos (N1-N3).

Dentro de nuestro estudio se tomaron en cuenta los pacientes con EC IV y los EC III que eran inoperables según consenso quirúrgico o del grupo oncológico.

Criterios de inclusión

Adultos mayores de 18 años con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica avanzado, tratados con quimioterapia de segunda y tercera línea en el

HMP y HCG en los años 2012-2018

Criterios de exclusión

1. Pacientes que no recibieron como primera línea quimioterapia esquemas a base de fluoropiridinas.
2. Pacientes que reciben segunda línea de tratamiento por alguna causa que no haya sido progresión de la enfermedad, ejemplo: intolerancia o toxicidad, según lo definió el médico tratante.

Recolección de datos clínicos

Para la recolección de los datos se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión previamente mencionados.

Las variables recolectadas incluyen:

- Hospital en Tratamiento
- Edad al diagnóstico
- Comorbilidades
- Antecedentes personales no patológicos
 - Tabaquismo o alcoholismo
- Diagnóstico histológico
- Localización de la lesión
- TNM
- Estadío clínico
- Zonas de metástasis

- Tratamiento de 1era línea
- Número de ciclos
- Fecha de primera progresión
- Tiempo en meses de 1era línea

- Tratamiento de 2da línea
- ECOG al iniciar 2da línea
- Zona de progresión
- Tiempo en meses de 2da línea

- Número de ciclos recibidos
 - Tiempo en meses de SLP**
 - Motivo de suspensión de tratamiento ● Tiempo en meses de SG*
-
- Tratamiento de 3era línea
 - ECOG al iniciar 3era línea
 - Zona de progresión
 - Tiempo en días de 3era línea
 - Número de ciclos recibidos
 - Tiempo en meses de SLP**
 - Motivo de suspensión de tratamiento
 - Tiempo en meses de SG*

*SG: Supervivencia Global

- Tiempo desde la progresión a primera línea hasta fallecimiento por cualquier causa. Fecha de fallecimiento obtenido del Registro Civil.

** SLP: Supervivencia Libre de Progresión

- Definida como tiempo desde inicio de tratamiento de segunda o tercera línea hasta progresión clínica o radiológica (documentada como fecha de TAC o como anotada en expediente por hallazgos clínicos de progresión durante la consulta) o fallecimiento.

Estas variables fueron incluidas en un formulario de recolección de datos.

Los pacientes incluidos en el estudio tuvieron un seguimiento hasta junio de 2019 o hasta la fecha de defunción. Como fecha de recolección de datos se fijó junio de 2019.

La información de la fecha de defunción de los pacientes fue obtenida del Registro Civil de Costa Rica posterior al cierre de recolección de datos.

Para el análisis estadístico se realizó un análisis de supervivencia según el método de Kaplan Meier, para determinar la probabilidad de progresión.

Capítulo 4

RESULTADOS

Se llevó a cabo el análisis de expedientes clínicos del Hospital Max Peralta y del Hospital Rafael Ángel Calderón Guardia de los pacientes que fueron diagnosticados con cáncer gástrico durante los años 2012 a 2018.

Se obtuvieron un total de 22 pacientes, 12 del HMP (54.5%) y 10 del HCG (45.5%), con un total de 13 expedientes que no fue posible localizar, que correspondían a difuntos, expedientes pasivos, etc. La mayoría de pacientes son masculinos. Estas características demográficas se pueden observar en la tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas de la población incluida en el estudio

Característica	Número de pacientes (%)
Hospital	
· Max Peralta	12 (54.5)
· Calderón Guardia	10 (45.5)
Sexo	
· Femenino	9 (41)
· Masculino	13 (59)

La comorbilidad más frecuente fue la hipertensión arterial (HTA), la cual se observó en 8 de 22 pacientes, lo que representa 36.4%; esta es seguida de dislipidemia en 2 de los pacientes.

Sólo 1 de los pacientes padecía de diabetes mellitus 2 (DM2), misma incidencia para nefropatía y alteraciones tiroideas.

Ninguno de los pacientes en el estudio padecía de neumopatía o cardiopatía.

Únicamente dos de los pacientes tenían más de una comorbilidad, en uno de los casos HTA y dislipidemia, en el otro caso HTA y DM2, al menos según lo documentado en el expediente físico. (Tabla 2).

Tabla 2. Comorbilidades de la población incluida en el estudio

Comorbilidad	Número de pacientes (%)
HTA	8 (36.4)
DM2	1 (4.5)
Dislipidemia	2 (9.1)
Nefropatía	1 (4.5)
Hipo/hipertiroidismo	1 (4.5)
Neumopatía	0
Cardiopatía	0
2 comorbilidades Más de dos comorbilidades	2 (9.1) 0

*porcentaje expresado en relación con la totalidad de los pacientes del estudio

Un 50% de los pacientes era tabaquistas activos o extabaquistas al momento del diagnóstico, no se precisa la cantidad de paquetes año o la fecha de suspensión o inicio de dicho hábito.

Un 36.4% de los pacientes consumía alcohol (tabla 3).

Tabla 3. Tabaquismo y etilismo de la población incluida en el estudio

Característica	Número de pacientes (%)
Tabaquismo	11 (50)
Etilismo	8 (36.4)

*porcentaje expresado en relación con la totalidad de los pacientes del estudio

Dentro del diagnóstico histológico, en un 63.6% de la población no se pudo determinar el grado histológico del adenocarcinoma, al menos no se encontraba reportado por patología. En un 18.2% se documentó carcinoma difuso, ninguno era grado 1, 22.7% del total de neoplasias eran grado 2 y 13.6% grado 3. (Tabla 4)

Tabla 4. Histología de la neoplasia gástrica de la población del estudio

Característica	Número de pacientes (%)
Diagnóstico histológico	
Adenocarcinoma	22 (100)
-Carcinoma difuso	4 (18.2)

-Carcinoma intestinal	18 (81)
Grado histológico	
· Grado 1	0
· Grado 2	5 (22.7)
· Grado 3	3 (13.6)
· Desconocido	14 (63.6)

La mayoría de neoplasias tuvieron una localización en cuerpo gástrico (59%), seguida de carcinoma de distribución difusa en un 27.3%, luego antro (9%) y por último fondo (4.5%).

Tabla 5. Localización de la lesión

Localización	Número de pacientes (%)
UGE	0
Fondo	1 (4.5)
Cuerpo gástrico	13 (59)
Antro	2 (9)
Distribución difusa	6 (27.3)

La mayoría de pacientes se encontraban con enfermedad metastásica al diagnóstico, representando un 77.3% de la población estudiada.

Un 18.2% de los casos presentaron enfermedad en estadio IVA y tan sólo 1 paciente representa el estadio clínico III.

Tabla 6. Estadío clínico de la neoplasia gástrica de la población del estudio (según AJCC 8va edición)

Característica	Número de pacientes (%)
T	
x	4 (18.2)
2	1 (4.5)
3	1 (4.5)
4	16 (72.7)
N	
0	3 (13.6)
1	7 (31.8)
2	8 (36.4)
3	4 (18.2)
M	

0	5 (22.7)
1	17 (77.3)
Estadío clínico	Número de pacientes (%)
III	1 (4.5)
IVA	4 (18.2)
IVB	17 (77.3)

La zona más frecuente de metástasis al diagnóstico fue el peritoneo, presente en 10 pacientes (58.8% de los casos), seguida de lesiones hepáticas en 5 pacientes (29.4%), pulmón en 4 pacientes, hueso y ovario en 3 pacientes y en linfáticos no regionales únicamente presente en 1 paciente.

Al diagnóstico el 52.9% de los casos presentaba metástasis en 2 órganos y un 47.05% en un solo órgano. Ninguno presentó más de 2 órganos comprometidos.

Tabla 7. Zonas de metástasis al diagnóstico y número de órganos comprometidos

Característica	Número de pacientes con enfermedad metastásica (%)
Órgano	
Hígado	5 (29.4)
Peritoneo	10 (58.8)

· Pulmón	4 (23.5)
· Hueso	3 (17.6)
· Linfáticos	1 (5.8)
· Ovario	3 (17.6)
Número de órganos comprometidos	
1	8 (47.05)
2	9 (52.9)
3 o más	0

La primera línea de tratamiento fue en un 100% a base de fluoropiridinas. Un 95.4% recibió la dupleta de fluoropiridinas y oxaliplatino, un 13.6% además de la dupleta recibió epirrubicina en el esquema EOX y únicamente un paciente recibió capecitabina en monoterapia.

Tabla 8. Tratamientos recibidos en primera línea de adenocarcinoma de pulmón avanzado

Tratamiento	Número de pacientes (%)
CAPEOX	12 (54.5)
FOLFOX	6 (27.3)
CAPECITABINA	1 (4.5)

EOX	3 (13.6)
------------	-----------------

CAPEOX: capecitabina y oxaliplatino; FOLFOX: 5 fluoracilo y oxaliplatino;
EOX: epirrubicina, oxaliplatino capecitabina

En la segunda línea paclitaxel fue el tratamiento de elección, lo recibió un 86.4% de los casos, únicamente 2 pacientes recibieron irinotecán, lo que corresponde a un 9.1% y un paciente recibió la combinación de paclitaxel con ramucirumab, en el HMP. Sin embargo, este paciente recibió de manera inicial 6 ciclos únicamente con paclitaxel y luego de asociar 5 ciclos de ramucirumab se evidenció progresión clínica.

A la hora de iniciar el tratamiento de segunda línea se reportó un ECOG 1 en el 72.7% de los pacientes, un ECOG 2 en un único paciente (4.5%) y un estado funcional no documentado en el expediente en el 22.7% de los casos (5 pacientes).

Tabla 9. Tratamientos recibidos en segunda línea de adenocarcinoma gástrico avanzado

Tratamiento	Número de pacientes (%)
Paclitaxel	19 (86.4)
Irinotecán	2 (9.1)
Paclitaxel+ ramucirumab	1 (4.5)

Tabla 10. Estado funcional al momento de recibir la segunda línea de tratamiento para adenocarcinoma gástrico avanzado

ECOG	Número de pacientes (%)
1	16 (72.7)
2	1 (4.5)
No documentado	5 (22.7)

La principal zona de progresión a la primera línea de tratamiento fue a peritoneo en un 45.5%, seguida de progresión local gástrica (31.8%), luego hepática (27.3%), pulmonar y ovárica en 9.1% cada una.

Tabla 11. Zonas de progresión a la primera línea de tratamiento en los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado

Característica	Número de pacientes (%)
Órgano	
· Estómago	7 (31.8)
· Hígado	6 (27.3)
· Peritoneo	12 (54.5)
· Pulmón	2 (9.1)
· Ovario	2 (9.1)

*Algunos pacientes progresaron en más de un sitio anatómico

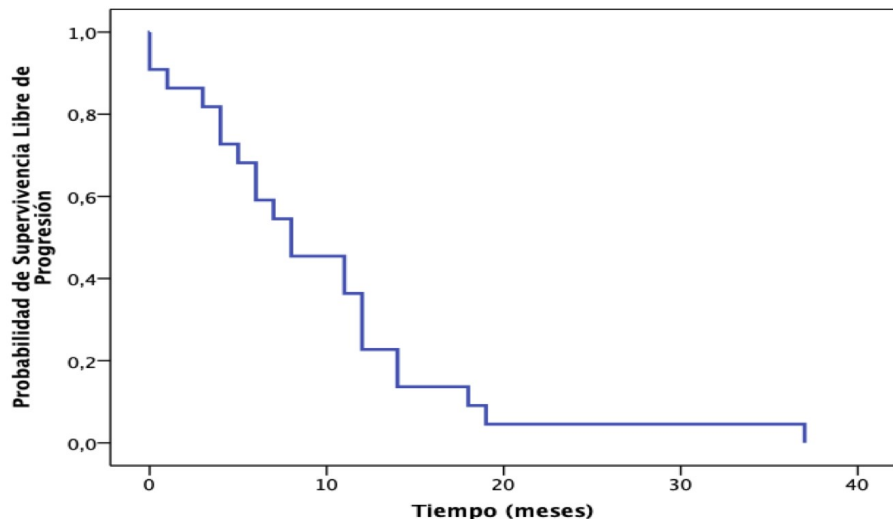
En cuanto al tratamiento existe una mediana de 10.9 ciclos para la primera línea de quimioterapia, con un mínimo de 2 ciclos y un máximo de 43 ciclos.

La mediana de progresión con la primera línea es de 8.0 meses (95%CI: 3.42-12.6)

Tabla 12. Número de ciclos y meses de tratamiento de primera línea

Tratamiento de primera línea	Número de ciclos (meses)
Mediana	10.9 (9.6)
Mínimo	2 (1)
Máximo	43 (37)

Gráfico 1. Supervivencia libre de progresión de la primera línea de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado



Para la segunda línea de tratamiento sistémico la mediana de número de ciclos es de 7, con una desviación típica de 4.5 aplicaciones, un mínimo de 2 ciclos y un máximo de 30 ciclos.

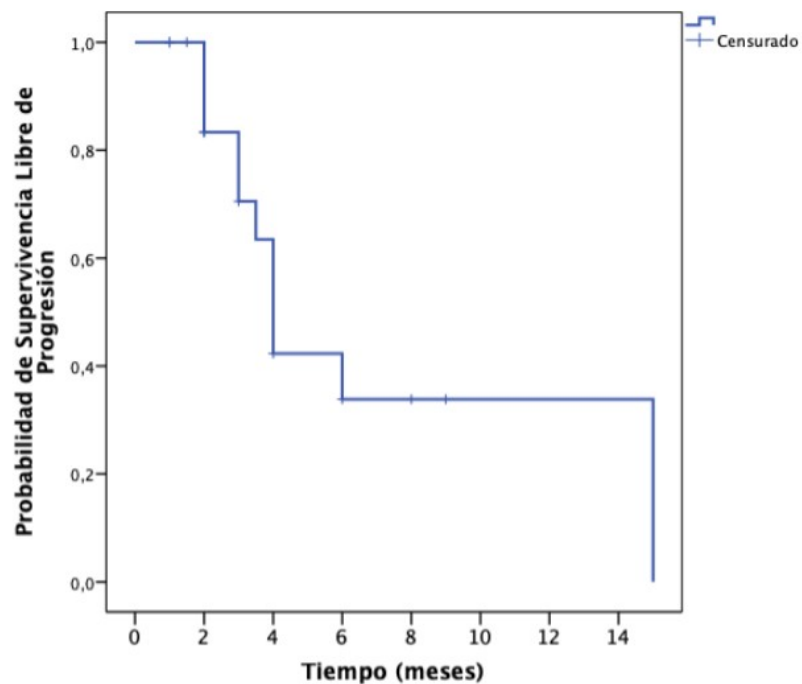
La mediana de progresión de segunda línea de tratamiento fue de 4 meses.

[Type here]

Tabla 13. Número de ciclos y meses de tratamiento de segunda línea de quimioterapia

Tratamiento de segunda línea	Número de ciclos (meses)
Mediana	7 (4, IC 95%: 1.3-4.7)
Mínimo	2 (1)
Máximo	30 (15)

Gráfico 2. Supervivencia libre de progresión de la segunda línea de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado



Mediana de PFS segunda línea 4 meses (IC 95%: 3.41-4.59 m)

La mayoría de pacientes (45.5%) dejó de recibir el tratamiento por deterioro del estado funcional, seguido por fallecimiento (31.8%), deseo del paciente y progresión

clínico/radiológica (9.1% respectivamente) y únicamente en uno de los expedientes se documentó reacción infusional como causa de suspensión de tratamiento.

Tabla 14. Tiempo para la falla terapéutica de segundas líneas de tratamiento

Tiempo para falla terapéutica	Meses
Mediana	2
Mínimo	1
Máximo	9

Se obtiene una mediana para falla terapéutica de 2 meses, con una mínima de 1 mes y una máxima de 9 meses.

Tabla 15. Motivo de suspensión del tratamiento de segunda línea de quimioterapia

Causa de suspensión del tratamiento	Número de pacientes (%)
Muerte	7 (31.8)
Deseo del paciente	2 (9.1)
Reacción infusional	1 (4.5)
Estado funcional	10 (45.5)
Progresión	2 (9.1)

Únicamente 4 de los 22 pacientes con cáncer gástrico avanzado tratados con una segunda línea de tratamiento recibieron una tercera línea de quimioterapia, lo que corresponde a un 18.2%. Todos ellos recibieron irinotecán, con un máximo de 8 meses de aplicación y un mínimo de 2 meses, lo que correspondió a 8 y 3 aplicaciones correspondientemente.

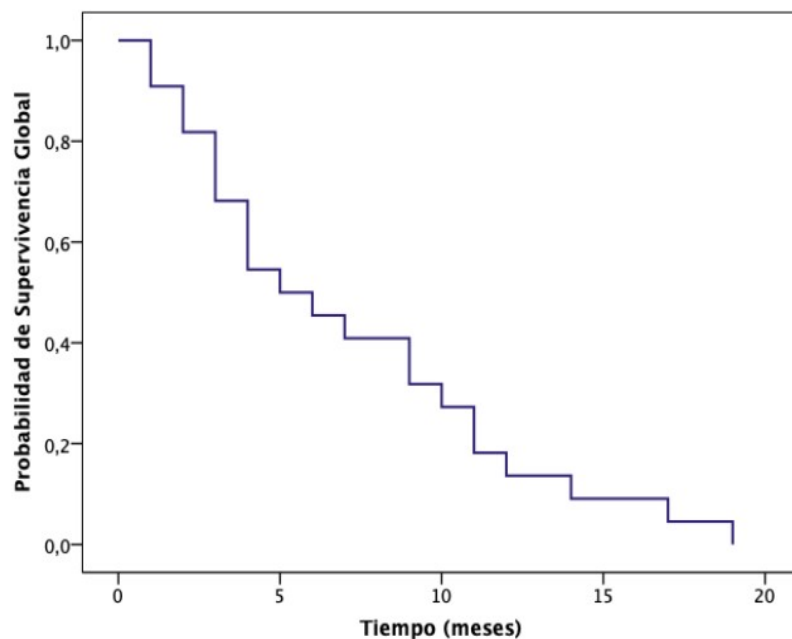
Tabla 16. Número de ciclos y meses de tratamiento de tercera línea de quimioterapia

Tratamiento de tercera línea	Número meses
Mínimo	2
Máximo	8

Los pacientes con cáncer gástrico avanzado que recibieron quimioterapia de segunda y tercera línea obtuvieron una mediana de supervivencia global de 5 meses.

Gráfico 3. Supervivencia global de los pacientes con cáncer gástrico avanzado sometidos a segunda y tercera línea de quimioterapia

Mediana de SG = 5 meses (IC95%: 1.94 – 8.06)



En cuanto a las variables tumorales, impresiona que a mayor número de sitios de metástasis se obtendrá 1.69 veces mayor riesgo de progresar y que dependiendo del sitio de metástasis también se tendrá mayor o menor riesgo de progresión, por ejemplo se documenta mayor riesgo cuando hay metástasis en ganglios no regionales (2.28 veces más), tomando en cuenta que únicamente un paciente del estudio tenía esta característica. Seguido de enfermedad a hueso, pulmón y peritoneo (1.47, 1.46 y 1.36 respectivamente).

Además hay mayor riesgo de progresión entre mayor sea el grado de diferenciación tumoral, no se incluye el grado 1 ya que no hubo biopsias que lo documentaran.

Las variables tumorales tales como grado histológico, órgano con presencia de metástasis y número de órganos comprometidos sugieren menor o mayor probabilidad de supervivencia, sin embargo estos hallazgos no fueron significativos en este estudio, por lo que no se pueden realizar conclusiones del mismo de manera confiable.

Tabla 17. Variables tumorales y su valor pronóstico en la enfermedad

Variable	Hazard Ratio	Valor de p
Número de sitios de metástasis	1.69 (0.92-3.12)	0.09
Órganos de metástasis		
Peritoneo	1.36 (0.57-3.28)	0.49
Hígado	0.74 (0.24-2.21)	0.58
Pulmón	1.46 (0.47-4.5)	0.51
Ganglios linfáticos	2.28 (0.28-8.3)	0.44
Hueso	1.47 (0.42-5.2)	0.55

Grado tumoral		
Grado 2	1	
Grado 3	1.23 (0.3-5.01)	0.76

Capítulo 5

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analiza la supervivencia global en los pacientes con cáncer gástrico avanzado que fueron sometidos a segundas y terceras líneas de quimioterapia.

La importancia de dicho estudio radica en valorar el impacto que está generando el tratamiento sistémico en la supervivencia de la población costarricense, debido a que no se contaba con evidencia del comportamiento de nuestra población. Además, se desea verificar si los datos concuerdan con los resultados reportados en estudios internacionales.

También busca identificar características tumorales y/o del paciente que sean pronóstico de la enfermedad, así como documentar la supervivencia libre de progresión.

Se documenta una supervivencia global similar a la obtenida en estudios internacionales, sin posibilidad de documentar de manera confiable la supervivencia libre de progresión y los factores pronósticos ya conocidos en los estudios previos.

La población en estudio pertenece a la red oncológica del Este, o sea, los pacientes correspondientes al área de atracción del Hospital Calderón Guardia y el Hospital Max Peralta, que según estudios previamente realizados, abarcan el 50% de los casos de cáncer gástrico del país (1).

La mediana de edad fue de 55 años, un poco menor a la documentada en estudios previos internacionales.

La mayoría de los pacientes del estudio corresponden a la provincia de Cartago y fueron en mayor porcentaje del sexo masculino, como era de esperar, según los datos demográficos costarricenses e internacionales (1).

Los pacientes fueron tratados en una primera línea de enfermedad metastásica, en su gran mayoría con dupleta a base de fluoropiridinas y platinos, lo que logró evidenciar como han entrado en desuso las tripletas por su mayor toxicidad sin cambios en los resultados oncológicos.

Se logró observar la frecuencia usual de metástasis a hígado y peritoneo.

Las zonas principales de progresión también concuerdan con la literatura, siendo mayor a nivel de peritoneo, hígado y a nivel local.

El patrón de diseminación peritoneal se asocia más con el adenocarcinoma con células en anillo de sello y pobremente diferenciado, como descrito en la literatura.

En cuanto a los factores pronóstico tumorales, los datos analizados sugieren mayor probabilidad de progresión en los pacientes con tumores indiferenciados (Grado 3), pacientes con mayor cantidad de órganos metastásicos y los que presentaron enfermedad en ganglios linfáticos no regionales. Sin embargo, estos datos no tienen significancia estadística, por lo que no se puede inferir ninguna conclusión de los mismos.

Es conocido que los pacientes con adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello presentan una menor sensibilidad a la quimioterapia y por ende presentan peor pronóstico, sin embargo tampoco se pudo comprobar en nuestro estudio (27).

Las características de los pacientes tales como edad, presencia de comorbilidades, hábito tabáquico, son conocidas como factores de riesgo para el desarrollo del cáncer gástrico. Dichos factores no influyen en el pronóstico de la población en estudio, ya que los datos carecen de significancia estadística.

En cuanto al tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada, la mayoría en dupletas (tratamiento de elección en la actualidad), se logra evidenciar una mediana de supervivencia de 9.6 meses, similar a la documentada en otros estudios. (6, 7, 8, 9).

En segundas y terceras líneas de tratamiento, a nivel mundial se ha documentado el aumento de supervivencia global y supervivencia libre de progresión en los pacientes tratados con terapia sistémica versus la terapia de apoyo, así como una mejor calidad de vida (punto no valorable en este estudio debido a la escasa posibilidad de medir esta variable en las notas médicas existentes).

Previamente se había comprobado como el uso de dupletas no genera mayor beneficio en relación a la monoterapia, pero sí presenta un mayor perfil de toxicidad grado 3-4, motivo por el cual se utiliza la monoterapia, en asociación o no a terapia dirigida contra VEGFR como lo es el agente ramucirumab, con el cual se documentó un discreto aumento en la supervivencia. (14, 21)

Ramucirumab fue utilizado únicamente en un caso del Hospital Max Peralta, con una supervivencia no comparable por el tiempo de inicio de la terapia (a los 6 ciclos de paclitaxel), en los estudios se iniciaba de manera concomitante.

En los resultados de este estudio se logró evidenciar una supervivencia global similar a la de estudios iniciales con monoterapia con docetaxel, paclitaxel o irinotecán, con una mediana de supervivencia de 5 meses con las segundas líneas de tratamiento sistémico (15,16).

El estudio AIO documentó una mediana de SG de 4 meses y COUGAR-02 de 5.2 meses, frente a 2.5 y 3.6 meses con terapia de soporte, respectivamente.

Sin embargo, si se compara con los estudios subsecuentes, el resultado de nuestra población es inferior. Dichos estudios (WJOG4007 y RAINBOW) presentan medianas de supervivencia de 9.5 meses y 7.4 meses respectivamente, el primero en relación con otro quimioterapéutico y el segundo en relación a mejor terapia de soporte (17, 21).

En el WJOG4007, estudio japonés en el que se compara al irinotecán con el paclitaxel semanal, se obtuvo una supervivencia global más prolongada que en los estudios previos fase III. Muchos de los pacientes elegidos presentaban un buen estado funcional (la mayoría ECOG 0-1), pequeñas cargas tumorales, con un único sitio de metástasis en la mitad de los pacientes y tenían un menor porcentaje de pacientes con metástasis peritoneales (por excluir a los que presentaban una presentación más grave) en relación a los estudios AIO y COAUGAR-02.

Estos sesgos de selección de pacientes pudieron haber llevado a una mayor supervivencia en este estudio japonés (17).

De igual manera, en el estudio RAINBOW que comparó paclitaxel más placebo vs paclitaxel con ramucirumab, la población que realmente obtuvo la mayor supervivencia global fueron los pacientes japoneses, independientemente del tratamiento. Los pacientes no japoneses obtuvieron supervivencias similares a la de estudios previos (45 meses). Esto explica la supervivencia más alta en los pacientes tratados únicamente con paclitaxel, en relación con los estudios más antiguos (21).

Los estudios iniciales si incluyen población occidental, con comportamiento similar al de nuestra población, por lo que se realiza la comparación de manera más tangible con esos estudios. Estos resultados son, además, similares a los suyos.

El estado funcional al inicio de cada línea de quimioterapia fue reportado en su gran mayoría como ECOG 1, lo que según estudios previos se cataloga como factor de mejor pronóstico.

Hasta en un 22% de los casos se desconoce el valor, ya que no se documentó en los expedientes.

En cuanto a la suspensión de tratamiento de segunda línea, en la minoría de los casos se debió a progresión clínica o radiológica.

La mayoría de pacientes ameritaron suspender el tratamiento por deterioro de su estado funcional y muerte. Otras causas documentadas fueron por deseo del paciente y por reacción infusional.

La supervivencia libre de progresión, tomada como los pacientes que progresaron clínica o radiológicamente o los pacientes que fallecieron, fue de 4 meses, de 2 semanas a 1 mes más de lo documentado en estudios internacionales (17,21).

Entonces se podría tomar en consideración el tiempo a la falla terapéutica, que incluye otras causas por las que no se pudo continuar con el tratamiento, tales como efectos adversos, deterioro funcional, incluye además la progresión clínico/radiológica y el fallecimiento.

En este estudio obtenemos 2 meses de mediana de tiempo para presentar falla al tratamiento.

No es posible documentar el porqué de la escogencia de una monoterapia sobre la otra, ya que no se encuentra anotado en los expedientes clínicos.

En este estudio se escogió paclitaxel en la gran mayoría de los casos, no se anota el criterio de escogencia.

Sin embargo, lo que apoya esta conducta es el estudio WJOG 4007, el cual no evidenció diferencia en supervivencia global entre los grupos tratados con paclitaxel o irinotecán. Por lo que ambas terapias son opciones razonables en las segundas y terceras líneas de tratamiento.

La decisión entre una y otra se debe basar en el criterio médico, en el perfil de toxicidad y en la facilidad del paciente para asistir a su aplicación.

Tan solo un 18% de los pacientes que progresaron a segunda línea recibió terceras líneas de tratamiento, esto debido a que la gran mayoría de pacientes había presentado deterioro en su estado funcional, que les impedía continuar con el tratamiento sistémico y otros pacientes fallecieron durante la segunda línea de quimioterapia.

Los pacientes tratados con tercera línea de quimioterapia, recibieron irinotecán, ya que todos ellos habían progresado a paclitaxel.

La mayor supervivencia en tercera línea fue de 8 meses en tratamiento con irinotecán. Este paciente había presentado largas supervivencias con la primera y segunda línea de tratamiento, de 12 meses y 8 meses respectivamente.

Presentaba características de mal pronóstico, como histología de carcinoma difuso con presencia de linitis plástica y metástasis a peritoneo. Sin embargo, claramente, no fueron determinantes de la respuesta oncológica, ya que fue el paciente que en general obtuvo una mejor supervivencia global.

La menor supervivencia de la tercera línea fue de escasos 2 meses.

Se observa un comportamiento heterogéneo, en donde en algunos de los casos los factores pronósticos influyen y se ve una evolución como la esperada en la literatura y otros casos en los que las características tumorales o del paciente no nos traducen el comportamiento.

Los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado de nuestra población sí obtienen beneficio en cuanto a supervivencia global con las segundas y terceras líneas de tratamiento sistémico y fue la esperada según los estudios internacionales.

Capítulo 6

CONCLUSIONES Y LIMITACIONES

Este estudio intenta aportar a la investigación de uno de los tumores con mayor incidencia y alta mortalidad a nivel nacional. Ha documentado el beneficio de los tratamientos instaurados en el ámbito paliativo del cáncer gástrico en su presentación más frecuente al diagnóstico, es decir, en estadíos avanzados.

Su importancia radica en poder guiar decisiones terapéuticas con nuestros pacientes, basadas en la evidencia de nuestra población.

Se concluye que:

- Los pacientes que reciben segundas líneas de tratamiento sistémico, ya sea con paclitaxel o irinotecán, presentan una supervivencia global semejante a lo reportado en los estudios internacionales.
- Los factores tumorales y propios del paciente, ampliamente conocidos en la literatura como factores pronósticos, no fueron concluyentes durante este estudio.

Sugieren un aumento en el riesgo de progresión pero no tuvieron significancia estadística.

- La principal causa de suspensión del tratamiento en este estudio fue el deterioro del estado funcional.
- Se presenta una falla terapéutica de manera temprana.
- La mediana de supervivencia libre de progresión fue equiparable a la documentada en otros estudios.
- Muy pocos pacientes recibieron tratamiento de tercera línea, por lo que no se pueden dar conclusiones de este grupo.

Las principales limitaciones fueron:

- No todos los expedientes de pacientes fallecidos se encontraban en el archivo clínico, por lo que no se pudieron valorar todos los casos potencialmente elegibles para estudio.
- Hubo expedientes con información incompleta, en los cuales no detallaron decisiones terapéuticas, estado funcional o fechas claras de estudios, lo que genera datos incompletos a la hora de realizar el estudio.
- Se requiere de una población más grande para poder homogeneizar un poco más las características de la población y así llegar a conclusiones más confiables y con significancia estadística.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jaffer A, Jeeyun L, Takeshi S, et al. (2017) Gastric Adenocarcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 3, 17036. doi:10.1038/nrdp.2017.36
2. Vargas M, Torres G, Moreira B, et al. (2015) Boletín Estadísticos de Incidencia de Tumores malignos de Costa Rica. Recuperado de <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticasy-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacionaltumores/2722-situacion-epidemiologica-del-cancer/file>
3. N.Y. Chia PT. (2016) Molecular classification of gastric cancer. *Ann Oncol*. 2016 May;27(5):763-9. doi: 10.1093/annonc/mdw040. Epub 2016 Feb 9.
4. Forman D, Burley VJ. (2006) Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):633-49. doi: 10.1016/j.bpg.2006.04.008=

5. Starling N. (2013). Cancer stat facts: stomach cancer, SEER 18 2007-2013
Recuperado de: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/stomach.html>

6. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J et al. (2016) Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):309-18. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00553-7

7. Visa L, Jiménez P, Martínez EA, et al. (2017) Efficacy and safety of chemotherapy in older versus non-older patients with advanced gastric cancer: A real- world data, non-inferiority analysis. *J Geriatr Oncol.* 2018 May;9(3):254-264. doi: 10.1016/j.jgo.2017.11.008

8. Takahari D. (2017) Second-line chemotherapy for patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* ;20(3):395–406. doi: 10.1007/s10120-017-0707-8

9. Cutsem E Van, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. (2006). Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer : A Report of the V325 Study Group. *Journal of Clinical Oncology*;24(31):4991–7. doi: 10.1200/JCO.2006.06.8429

10. Anter AH, Abdel-Latif RM. (2013) The safety and efficacy of fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) combination in the front-line treatment for patients with advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma: Phase II trial. *Med Oncol* ;30(1):1–6. doi: [10.1007/s12032-0120451-1](https://doi.org/10.1007/s12032-0120451-1)

11. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, et al. (2008) Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin

combined with 5- fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* ;19(8):1450–7. doi: 10.1093/annonc/mdn166.

12. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. (2008) Capecitabine and Oxaliplatin for Advanced Esophagogastric Cancer. *N Engl J Med*. 2008 Jan 3;358(1):36-46. doi: 10.1056/NEJMoa073149.
13. Starling N, Rao S, Cunningham D, Iveson T, et al. (2009) Thromboembolism in Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer Treated With Anthracycline , Platinum , and Fluoropyrimidine Combination Chemotherapy : A Report From the UK National Cancer Research Institute Upper Gastrointestinal Clinical Studies Group. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3786-93. doi: 10.1200/JCO.2008.19.4274
14. Boku N. (2014) HER2-positive gastric cancer. *Gastric Cancer* ;17(1):1–12. doi: 10.1007/s10120-013-0252-z
15. Cordero E. (2017) Evaluación de las terapias farmacológicas utilizadas en Costa Rica en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico irresecable, y optimización de la técnica de hibridación por fluorescencia *in situ* del oncogen cerbb-2/her2. Instituto de Investigaciones Farmaceuticas, Universidad de Costa Rica. Recuperado de <https://vinv.ucr.ac.cr/sigpro/web/projects/B2371>
16. Arkenau H-T. (2012) Advanced gastric cancer: Is there enough evidence to call second-line therapy standard? *World J Gastroenterol*. 2012 Nov 28; 18(44): 6376–6378. doi: 10.3748/wjg.v18.i44.6376
17. Zhang Y, Ma B, Huang X-T, Li Y-S, et al. (2016) Doublet Versus Single Agent as Second-Line Treatment for Advanced Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Feb;95(8):e2792. doi: 10.1097/MD.0000000000002792.

18. Thuss-Patience PC, Kretschmar A, Bichev D, Deist T et al. (2011) Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - A randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer*. 2011 Oct;47(15):2306-14. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.002
19. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, et al. (2014) Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): An open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*;15(1):78–86. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70549-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70549-7)
20. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, et al. (2013) Randomized , Open-Label , Phase III Study Comparing Irinotecan With Paclitaxel in Patients With Advanced Gastric Cancer Without Severe Peritoneal Metastasis After Failure of Prior Combination Chemotherapy Using Fluoropyrimidine Plus Platinum : WJOG 4007 T. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4438-44. doi: 10.1200/JCO.2012.48.
21. Hironaka S, Zenda S, Boku N, Fukutomi A, et al. (2006) Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer*;9(1):14–8. doi: 10.1007/s10120-005-0351-6
22. Zhang C, Tan C, Ding H, Xin T, et al. (2012) Selective VEGFR Inhibitors for Anticancer Therapeutics in Clinical Use and Clinical Trials. *Curr Pharm Des*. 2012;18(20):2921-35. doi: 10.2174/138161212800672732
23. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, et al. (2014) Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): An international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. ;383(9911):31–9. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61719-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61719-5)
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, et al. (2014). Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric

or gastroesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): A double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.

25. Mahipal A, Choi M, Kim R. (2015) Second-line treatment of advanced gastric cancer: Where do we stand?. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Oct;13(10):1281-9 doi: 10.6004/jnccn.2015.0154

26. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. (2016) Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapyrefractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol*.;34(13):1448–54. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5995

27. Pavlakis N, Sjoquist KM, Martin AJ, Tsobanis E, Yip S, et al. (2016) Regorafenib for the treatment of advanced gastric cancer (INTEGRATE): A multinational placebo-controlled phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 10;34(23):2728-35. doi: 10.1200/JCO.2015.65.1901

28. Tey J, Back MF, Shakespeare TP, Mukherjee RK, et al. (2007) The role of palliative radiation therapy in symptomatic locally advanced gastric cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Feb 1;67(2):385-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.08.070