

Análisis retrospectivo de supervivencia y toxicidad en pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado tratados con el esquema DCF: Experiencia de un centro

Trabajo de investigación

Maria Fonfria Esparcia

Director: **Dr. Joan Carles Galceran**

Professor Associat del Department de Medicina de la UAB

Co-director: **Dr. Jorge Antonio Aparicio Urtasún**

Jefe de Sección del Hospital Universitari La Fe de València

Curso 2010-2011. Convocatoria de Septiembre

Departament de Medicina/Universitat Autònoma de Barcelona

ÍNDICE

Certificados

I.	Resumen.....	3
II.	Introducción.....	4
III.	Material y métodos.....	6
IV.	Análisis de resultados.....	9
V.	Discusión.....	12
VI.	Conclusiones.....	19
VII.	Bibliografía.....	20
VIII.	Tablas y figuras.....	23

RESUMEN

Se ha analizado de forma retrospectiva una serie de 52 pacientes diagnosticados de adenocarcinoma gástrico avanzado y tratados con el esquema de quimioterapia de combinación DCF (docetaxel, cisplatino, 5-fluorouracilo) entre los años 2005 y 2011 en el Hospital Universitario la Fe de Valencia. La mediana de supervivencia ha sido de 6'53 meses y el tiempo hasta la progresión de 4'33 meses. Las toxicidades más prevalentes han sido la digestiva y la hematológica. Como factores pronósticos independientes hemos obtenido el Performance Status (PS) al inicio del tratamiento y el sexo. Los pacientes con un PS basal de 2-3 presentan un riesgo de muerte de 2'68 veces mayor respecto al PS basal de 0-1, con una mediana de supervivencia de 4'33 meses, frente a la de 9'73 meses que se observa en los pacientes con un PS de 0-1. El esquema DCF en carcinoma gástrico avanzado debe reservarse para los pacientes con un buen estado general basal.

- **Palabras Clave:** Carcinoma gástrico avanzado. Quimioterapia. Docetaxel. Performance Status.

RESUM

Hem analitzat de manera retrospectiva una sèrie de 52 pacients diagnosticats d'un adenocarcinoma gàstric avançat i tractats amb el esquema de quimioteràpia de combinació DCF (docetaxel, cisplatí, 5-fluorouracil) entre els anys 2005 i 2011 a l'Hospital Universitari La Fe de València. La mitjana de supervivència ha estat de 6'53 mesos i el temps fins a la progressió de 4'33 mesos. Les toxicitats més prevalents han estat la digestiva i la hematològica. Com a factors pronòstics independents hem obtingut el Performance Status (PS) a l'inici del tractament i el sexe. Els pacients amb un PS basal de 2-3 presenten un risc de mort de 2,68 vegades més gran respecte al PS basal de 0-1, amb una mitjana de supervivència de 4'33 mesos, enfront de la de 9'73 mesos que s'observa en els pacients amb un PS de 0-1. L'esquema DCF en carcinoma gàstric avançat s'ha de reservar per als pacients amb un bon estat general basal.

- **Paraules Clau:** Carcinoma gàstric avançat. Quimioteràpia. Docetaxel. Performance Status

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es una de las neoplasias más frecuentes a nivel mundial, con aproximadamente 989000 diagnósticos y 738000 muertes anuales, lo que se traduce en el cuarto cáncer más frecuente en incidencia y el segundo en mortalidad a nivel mundial [1].

Esto supone un índice de letalidad (IL) de 0'75, mucho mayor que el de otras neoplasias frecuentes, como el cáncer de colon (IL de 0'52), el cáncer de mama (IL de 0'36) o el cáncer de póstata (IL de 0'33)[2].

El adenocarcinoma gástrico es una de las neoplasias que más cambios epidemiológicos ha experimentado en las últimas décadas. En primer lugar la incidencia varía en función de la localización geográfica. El este de Asia, el este de Europa y Sudamérica presentan las tasas más elevadas, mientras que en Norte América y en algunos lugares de África se encuentran las tasas más bajas[1]. Otro dato llamativo es la rápida disminución observada en la incidencia mundial en la segunda mitad del siglo XX, especialmente debido al descenso del cáncer gástrico no localizado en el cardias, mientras que la incidencia de este último ha experimentado un aumento muy significativo en los países desarrollados, siguiendo la distribución del carcinoma esofágico[3]. Por último, el patrón histológico también está cambiando, con una disminución de los adenocarcinomas de tipo intestinal mucho más marcada que la observada en los adenocarcinomas de tipo difuso, lo que ha hecho que la proporción de estos últimos aumente hasta el 30%[4]. Las causas de estas variaciones son multifactoriales, y aunque no completamente elucidadas, se han atribuido a diferencias en la exposición de factores etiológicos.

En el mundo occidental, más del 50% de los pacientes va a presentar una enfermedad localmente avanzada, irresecable o metastásica, en el momento del diagnóstico. De los pacientes con enfermedad localizada que inicialmente se someten a una resección con intención curativa, hasta el 40-60% va a desarrollar una recidiva[5]. Lo que conlleva a que hasta el 80% de los pacientes con el

diagnóstico de adenocarcinoma gástrico presentará una enfermedad avanzada durante su evolución.

Esto hace que el pronóstico del cáncer gástrico para todos los estadios sea pobre, con una supervivencia a 5 años del 20% en los países desarrollados, siendo aún menor en los países en vías de desarrollo. En aquellos países con una alta prevalencia como Japón, donde se han instaurado programas de detección precoz, la supervivencia a 5 años alcanza hasta el 60%[6].

Los pacientes con tumores inoperables, recurrentes o metastásicos tienen un pronóstico pobre con una mediana de supervivencia sin tratamiento de entre 3 y 5 meses[7] [8]. La quimioterapia sistémica es el tratamiento de elección en estos casos y su objetivo es aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia, pero a costa de un aumento de la toxicidad [9].

Actualmente no existe un esquema de quimioterapia de combinación universalmente aceptado en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico avanzado.

Desde la publicación del estudio fase III TAX-325 el esquema de combinación DCF (docetaxel, cisplatino y 5-fluorouracilo) se ha posicionado como uno de los estándares de tratamiento.[10] En este análisis se pretende analizar nuestros datos de toxicidad y supervivencia para conocer la realidad de este esquema en el contexto asistencial.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Pacientes

La población de la serie incluye a 52 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado tratados en el Hospital Universitario La Fe de Valencia durante un período de 6 años (agosto 2005-mayo 2011) y que se considerasen candidatos al tratamiento paliativo de primera línea con el esquema de poliquimioterapia basado en docetaxel, cisplatino y fluorouracilo (DCF). La selección de los pacientes se ha realizado según criterios del protocolo asistencial del Servicio de Oncología Médica de dicho hospital: pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado confirmado histológicamente (enfermedad metastásica al diagnóstico, enfermedad localmente avanzada al diagnóstico o recaída local o sistémica), performance status (PS) ≤ 2 , adecuada reserva medular, adecuada función hepática y renal, ausencia de cardiopatía isquémica que contraindique el uso de fluoropirimidinas y ausencia de neuropatía periférica que contraindique el uso de derivados del platino.

2. Variables estudiadas

Los registros médicos de los 52 pacientes han sido revisados para obtener información sobre variables clínicas y patológicas, así como del tiempo de supervivencia y toxicidad relacionada con el tratamiento. Los siguientes datos han sido recopilados: edad en el momento del diagnóstico, sexo, localización del tumor primario, estadio clínico, subtipo histológico, tipo de cirugía y tratamiento previo si lo hubiese recibido, fecha de recaída si la hubiese presentado, performance status en el momento del diagnóstico de enfermedad avanzada, existencia de pérdida de peso asociada, existencia de metástasis sistémicas y localización, duración del tratamiento con quimioterapia, número de ciclos

recibidos, grado de la toxicidad presentada, repuesta máxima obtenida, motivo del fin del tratamiento, situación del paciente en el último control y tratamiento con segundas líneas.

La estadificación de la enfermedad se ha realizado de acuerdo con la 7ª edición del *American Joint Committee on Cancer "Cancer Staging Manual"*.

3. Tratamiento

El protocolo de tratamiento paliativo de primera línea según el esquema DCF consiste en la administración de docetaxel 75 mg/m² (infusión intravenosa de 1 hora) más cisplatino 75 mg/m² (infusión intravenosa de 1 a 3 horas) en el día 1, seguido de fluorouracilo 750 mg/m²/día (infusión continua intravenosa) durante 5 días cada 3 semanas. Por protocolo asistencial, todos los pacientes recibieron en el día 6 pegfilgrastim 6 mg (inyección subcutánea en dosis única) como profilaxis primaria de fiebre neutropénica.

El tratamiento se administró de forma ambulatoria, para lo que se precisó de la colocación de un reservorio venoso permanente de tipo *port-a-cath* y de bomba de infusión.

Previamente al inicio de cada ciclo, el paciente fue valorado por el oncólogo mediante control clínico y analítico que incluía hemograma y bioquímica sanguínea con función renal. Los grados de toxicidad han sido recogidos según la escala NCI-CTCAE v3.0.

Las evaluaciones de enfermedad se realizaron cada 8 semanas con TAC toraco-abdomino-pélvico, perfil bioquímico sanguíneo completo y niveles séricos de CEA y Ca 19.9.

El tratamiento se continuó hasta completar el número de ciclos programado, progresión de enfermedad, toxicidad inaceptable o muerte.

4. Análisis estadístico

Se han utilizado métodos estadísticos descriptivos para evaluar las distribuciones de frecuencia entre los grupos. El tiempo hasta la progresión se ha definido como el intervalo entre la fecha de diagnóstico de enfermedad avanzada y la fecha de diagnóstico de progresión a tratamiento con DCF. La mediana de supervivencia global se ha definido como el intervalo entre la fecha del diagnóstico de enfermedad avanzada y el último seguimiento. Los pacientes que estaban vivos en la fecha del último control se han censurado para el análisis de supervivencia. Los análisis de supervivencia y tiempo hasta la progresión se han obtenido de acuerdo al método de Kaplan-Meier. Las diferencias estadísticas entre las curvas se han comparado mediante el test long-rank. El modelo de Cox se ha usado para el análisis multivariante de los factores pronósticos de supervivencia. Un valor de $p \leq 0,05$ se ha considerado como estadísticamente significativo. El análisis estadístico se ha realizado en julio del 2011 utilizando el software SPSS (versión 15.0).

ANÁLISIS DE RESULTADOS

1. Características de los pacientes

Entre agosto del 2005 y mayo del 2011 un total de 52 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado se consideraron candidatos a recibir tratamiento paliativo de primera línea con DCF.

La mediana de edad fue de 50 años y existía un predominio de sexo masculino (60%).

En el momento del diagnóstico de enfermedad avanzada el 21% de los pacientes presentaba una enfermedad localmente avanzada. Del 79% de pacientes con enfermedad metastásica, el 24% mostraba dos o más localizaciones metastásicas. Los lugares más frecuentes de afectación metastásica fueron el peritoneo (50%) y el hígado (20%).

En la evaluación inicial, el 71% de los pacientes presentaban un PS de 0-1 y el 29% un PS \geq 2. La mayoría de los pacientes había observado una pérdida de peso en los meses previos, siendo esta pérdida mayor del 10% en el 40% de los casos.

El 16% de los pacientes de nuestra serie presentó una recaída tras un tratamiento con intención radical inicial. Casi todos ellos habían recibido tras la cirugía inicial tratamiento adyuvante con una combinación de radioterapia y quimioterapia basada en el esquema de McDonald.[11]

El 14% de los pacientes precisó de cirugía paliativa en algún momento de su evolución. (*Tabla 1*).

2. Seguridad del esquema y análisis de toxicidad

La toxicidad hematológica más importante fue la neutropenia, que alcanzó un grado 3-4 en el 23 % de los pacientes, aunque sólo el 8% de los pacientes experimentó algún episodio de fiebre neutropénica durante la evolución. Todos

los pacientes recibieron profilaxis primaria de fiebre neutropénica con pegfilgastrim. Menos de un 2% de los pacientes experimentó una plaquetopenia grado 3 y no se produjo ningún evento hemorrágico. A pesar de que la mayoría de los pacientes experimentó algún grado de anemia (65%), ésta solamente alcanzó un grado 3 en el 8% de los pacientes.

La toxicidad digestiva fue prevalente en nuestra serie, con aparición de diarrea y emesis grado 3-4 en el 19% y el 17% de los pacientes respectivamente. La mucositis fue severa en el 11% de los casos.

La toxicidad renal y la neuropatía periférica fueron poco frecuentes y en todos los casos de intensidad leve. (*Tabla 3*).

En el 21% de los pacientes se produjo algún retraso en el tratamiento, causado en la mayor parte de los casos por neutropenia. Una reducción de dosis del 75% respecto la dosis inicial fue necesaria en el 27% de los pacientes, siendo debido principalmente a la toxicidad digestiva. Se produjeron 16 ingresos hospitalarios por alguna toxicidad relacionada con el tratamiento. No se registraron muertes tóxicas.

3. Análisis de eficacia y supervivencia

Se administró una mediana de 4 ciclos de quimioterapia (rango de 1 a 10 ciclos) con una duración del tratamiento media de 88 días (rango de 2 a 225 días).

Con una mediana de seguimiento de 33 meses (rango 4-125), ha fallecido el 80% de los pacientes, todos por progresión de enfermedad. Permanecen vivos 11 de los 52 pacientes de nuestra serie, 2 de ellos sin evidencia de enfermedad en el último control.

La mediana de supervivencia obtenida ha sido de 6'53 meses (IC 95% 2,24-10'82 meses) y la mediana de tiempo hasta la progresión de 4'33 meses (IC 95% 2'15-10'82 meses). (*Figura1*)

Se ha observado una tasa de respuesta del 43%, con un 8% de respuestas completas. La tasa de control de enfermedad ha sido del 58%.

Las principales causas de discontinuación del tratamiento han sido la progresión de enfermedad (35%) y la finalización del número de ciclos programados (36%). En el 14% de los pacientes el tratamiento se finalizó por toxicidad.

El 33% de los pacientes llevó tratamiento con quimioterapia de 2ª línea a la progresión, la mayoría de ellos con esquemas basados en irinotecán. (*Tabla 2*)

4. Factores pronósticos de supervivencia global. Análisis multivariante

Al realizar el análisis multivariante de variables mediante una regresión de Cox, hemos observado una relación estadísticamente significativa entre el PS al inicio del tratamiento (PS 0-1 versus 2-3, con una HR 2'68 IC 95% 1'32-5'4) y entre el sexo (hombres versus mujeres, con una HR 3'56 IC 95% 1'73-7'32) con la supervivencia.

Al estratificar la supervivencia por PS, hemos obtenido una mediana de supervivencia de 9'73 meses (IC95% 6'07-13'40) para los 37 pacientes con un PS 0-1 frente a una supervivencia de 4'33 meses (IC95% 2'73-5'93) para los 15 pacientes con un PS 2-3. (*Figura 2*).

En nuestra serie no hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre la pérdida de peso, la existencia de metástasis al diagnóstico, la localización de la metástasis, la edad o la respuesta máxima a la quimioterapia, con la supervivencia. (*Tabla 4*).

DISCUSIÓN

Varios ensayos clínicos y dos meta-análisis han confirmado el beneficio de la quimioterapia frente al mejor tratamiento sintomático en adenocarcinoma gástrico avanzado. Los pacientes tratados con quimioterapia viven una media de 6 meses más que los pacientes que sólo reciben tratamiento sintomático. [7-9, 12]

Los agentes activos en adenocarcinoma gástrico se suelen dividir en agentes clásicos (cisplatino, 5-fluorouracilo (5-FU), etopósido, doxorubicina, metotrexate, bleomicina)[13-15], que en monoterapia presentan tasas de respuesta modestas de corta duración, y en nuevos fármacos (taxanos, irinotecán, fluoropirimidinas orales)[16-22], desarrollados en las últimas dos décadas y con una tasa de respuestas mayor. Junto a estos citostáticos hay que añadir en los últimos años la aparición de las terapias biológicas que están siendo ampliamente estudiadas en el escenario de la enfermedad avanzada. Hasta la fecha, el trastuzumab es el fármaco que mejores resultados ha obtenido en el subgrupo de tumores con sobreexpresión del receptor HER-2-neu [23].

Los esquemas de quimioterapia de combinación frente a la monoterapia han demostrado mayor tasa de respuestas, con un aumento modesto en la supervivencia. En el metanálisis de Walter la HR para la mortalidad fue de 0'86 a favor de los esquemas combinación aunque esto sólo se traducía en un aumento de la supervivencia de un mes. Señalar que se analizaron esquemas antiguos de quimioterapia para la rama de combinación[9]. En el metanálisis recientemente publicado en *The Cochrane library* en el que se incluyen regímenes de quimioterapia más modernos, la mediana de supervivencia para la quimioterapia de combinación fue de 8'3 meses frente a 6'7 meses en la rama de la monoterapia. La tasa de respuestas, el tiempo hasta la progresión y el análisis de la calidad de vida también favorecieron el uso de la quimioterapia de combinación, aunque a costa de una mayor toxicidad[12].

El tratamiento con el doblete basado en cisplatino y 5-fluorouracilo (CF) ha sido considerado durante mucho tiempo el tratamiento de referencia en cáncer gástrico, con una tasa de respuesta en torno al 35% y una mediana de supervivencia de 33 semanas en el ensayo fase II de Bleiberg publicado en 1997[22].

Desde entonces, múltiples esquemas se han desarrollado, o bien añadiendo un tercer fármaco para aumentar la eficacia, o bien sustituyendo alguno de los dos agentes para obtener un mejor perfil de toxicidad.

La adición de una antraciclina al doblete CF fue estudiada en el ensayo fase III que comparaba ECF (epirrubicina, cisplatino, 5-fluorouracilo) con el esquema MCF (mitomicina, cisplatino, 5-fluorouracilo), con unos resultados de eficacia similares (mediana de supervivencia de 9'4 versus 8'7 respectivamente), pero con un perfil de toxicidad que favorecía al brazo ECF [24].

En los dos metanálisis comentados previamente se halló un aumento de la supervivencia significativo a favor del tratamiento con tres fármacos (ECF) versus al tratamiento con dos fármacos(CF), con una HR de 0'77 (IC 95% 0'62-0'95) y un aumento de la mediana de supervivencia de entre uno y dos meses[9, 12].

En base a estos resultados, el régimen ECF ha sido considerado por muchos autores como el esquema de referencia.

Sin embargo, este esquema no ha sido comparado con los nuevos esquemas de dos fármacos, en los que el cisplatino es sustituido por el oxaliplatino (FOLFOX) y el 5-fluorouracilo por fluoropirimidinas orales (capecitabina, tegafur, S-1) y que han demostrado resultados prometedores en varios ensayos fase II [25, 26].

La capecitabina se considera equivalente al 5FU infusional. Esto se demostró en el el ensayo fase III pivotal REAL-2 publicado en el 2008, 1002 pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado fueron aleatorizados a recibir cuatro esquemas de quimioterapia: ECF, ECX (epirrubina, cisplatino, capecitabina), EOF (epirrubucina, oxaliplatino y 5-FU infusional) y EOX (epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina). El ensayo demostró resultados comparables cuando el cisplatino

fue sustituido por el oxaliplatino y el 5-FU infusional fue sustituido por la capecitabina. Sin embargo, cuando los 4 grupos se evaluaron de forma separada, la mediana de supervivencia con EOX fue modestamente más larga que la de ECF (11'2 versus 9'9, HR 0'80, IC95% 0'66-0'97)[27].

En el metanálisis de *The Cochrane library*, y a pesar de que no se incluyeron los resultados del ensayo REAL-2 por la heterogeneidad de la población, se aprecia un aumento de la supervivencia no significativo con la sustitución de 5-FU infusional por capecitabina y con la sustitución de cisplatino por oxaliplatino, consiguiendo además evitar la necesidad de una infusión continua en el primer caso y un mejor perfil de toxicidad en el segundo. Por todo ello, los autores concluyen que se deben emplear combinaciones basadas en estos fármacos en sustitución del esquema ECF[12].

El docetaxel junto al cisplatino y al 5FU infusional (DCF) fue comparado frente a CF en el ensayo multinacional fase III TAX325. El grupo de la rama DCF obtuvo mejores resultados en términos de la tasa de respuesta (37% versus 25%), el tiempo hasta la progresión (5'6 versus 3'7 meses), la mediana de supervivencia (9'2 meses versus 8'6 meses, HR 1'29, p 0'02), la supervivencia a dos años (18% versus 9%) y el beneficio clínico (medido con el tiempo de deterioro definitivo del PS y con escalas de calidad de vida). Sin embargo, la toxicidad grado 3-4 fue mayor con el esquema DCF, principalmente por aparición de diarrea (20% versus 8%) y neutropenia (30% versus 14%)[10]. Tras estos resultados, el esquema DCF se aprobó como tratamiento de primera línea en el adenocarcinoma gástrico avanzado en Europa y Estados Unidos.

El docetaxel se ha estudiado en combinaciones de dos fármacos con cisplatino, 5-FU o capecitabina en varios ensayos fase II.[28, 29]

En el metanálisis de *The Cochrane library* se encuentra una tendencia no significativa a favor de los esquemas que contienen docetaxel, con una HR para la supervivencia de 0'93 (IC95% 0'75-1'16). En esta revisión se aprecia una mayor eficacia en el uso de docetaxel en combinaciones de tres fármacos frente a las combinaciones de dos fármacos. Sin embargo, los autores consideran que este

beneficio se obtiene a costa de una toxicidad significativa, que es especialmente más llamativa en pacientes ancianos, señalando también que la población del ensayo TAX-325 es más joven (mediana de edad de 55 años) que la reportada por otros ensayos clínicos, por lo que los autores de esta revisión recomiendan que debe seleccionarse cuidadosamente a los pacientes que van a recibir tratamiento con DCF [12].

Existen dudas de si el tratamiento con DCF es más efectivo o seguro que el tratamiento con ECF. Ambos esquemas se compararon en un ensayo randomizado fase II. Aunque el diseño del ensayo no tenía la potencia suficiente para demostrar superioridad, se observó una tendencia a favor de DCF en términos de tasa de respuesta (37% versus 26%) y mediana de supervivencia (10'4 meses versus 8'3 meses). Sin embargo, la neutropenia grado 3-4 y la fiebre neutropénica fueron más frecuentes con el esquema DCF.[30]

Se desconoce si el esquema EOX es equivalente o mejor tolerado que el DCF, ya que no han sido comparados directamente.

Se ha publicado recientemente un esquema DCF modificado en un ensayo fase II, con una administración bisemanal, una menor toxicidad y una eficacia aparentemente conservada.[31]

El irinotecán ha sido ampliamente explorado en varios ensayos, tanto en monoterapia como en combinación. Los resultados de un ensayo fase III en el que se comparó en primera línea irinotecán en combinación con 5FU y ácido folínico (FOLFIRI) con CP, demostraron no-inferioridad de FOLFIRI para la supervivencia libre de progresión, pero no para la supervivencia global. Sin embargo, el FOLFIRI presentó una tolerancia y un perfil de toxicidad mucho más favorables.[32] Por lo tanto, se considera que el FOLFIRI es una opción para aquellos pacientes en los que no se puede administrar un esquema basado en platinos.

Las guías de la NCCN recomiendan el empleo de irinotecán como tratamiento de segunda línea.[33] En esta indicación ha sido evaluado en un ensayo fase III, en el que se aleatorizó a los pacientes a recibir tratamiento con irinotecán frente

a el mejor tratamiento sintomático tras progresión a una primera línea de quimioterapia. La supervivencia media fue de 123 días en el brazo del irinotecán frente a 72 días en el brazo del tratamiento sintomático.[34]

En cuanto al uso de las terapias biológicas, es previsible que en los próximos años se vayan incorporando a los esquemas descritos previamente. El trastuzumab ha demostrado recientemente en el ensayo fase III TOGA un incremento de supervivencia de 2'7 meses en combinación con un esquema basado en platinos y fluoropirimidinas para los pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica que presenten una sobreexpresión del HER-2.[23] Por todo ello, todos los pacientes con cáncer gástrico metastásico deber ser testados para la sobreexpresión de HER-2, y en caso de que se cumpla, recibir trastuzumab en combinación con cisplatino y 5FU o capecitabina. Debido a que estas recomendaciones se publicaron en 2010, en nuestra revisión no hemos incorporado el estado del HER-2.

En resumen, en la actualidad continua sin existir en cáncer gástrico avanzado un tratamiento de primera línea universalmente aceptado, y se considera como opción válida alguna de las combinaciones comentadas previamente basadas en platinos y fluoropirimidinas comentadas previamente: DCF, ECF, CF, EOX...

En este análisis retrospectivo hemos querido analizar los resultados del esquema DCF, adoptado como tratamiento estándar de primera línea en nuestro centro y aplicado en la práctica clínica diaria.

La mediana de supervivencia obtenida en nuestra serie es de 6'53 meses y la mediana de tiempo hasta la progresión es de 4'33 meses. Estos datos son claramente inferiores a los obtenidos en el TAX-325, donde la mediana de supervivencia fue de 9'2 meses y el tiempo hasta la progresión de 5'7 meses. Sin embargo, nuestra tasa de respuesta del 43% es similar a la del 37% obtenida en el ensayo pivotal.[10]

Al comparar las características basales de nuestra población con las del TAX-325, encontramos varias similitudes. La mediana de edad de nuestra población es la misma que la del TAX-325 (54 y 55 años respectivamente) por lo que las

diferencias no pueden ser atribuidas a que se trate de una población más anciana.

Los autores de este ensayo discuten que su población presenta un mayor porcentaje de pacientes con factores de mal pronóstico que la referida en otros estudios: 97% pacientes con enfermedad avanzada, 81% con afectación igual o mayor a dos órganos, 84% sintomáticos en el momento del inicio del tratamiento y un 57% que presentaban una pérdida de peso superior al 5%. En nuestra serie encontramos un 79% de pacientes con enfermedad metastásica, un 71% con pérdida de peso y un 25% con afectación igual o mayor a dos órganos. Estas variables no justifican por tanto nuestros peores resultados.

Sin embargo, en nuestra muestra hay un 30% de pacientes con un performance status igual o mayor a 2 (PS2 23%, PS3 7%) frente al 99% con performance status de 0-1 reportado en el TAX-325.[10]

En varias series se han evaluado factores pronósticos con la intención de identificar a aquellos pacientes que van a obtener un escaso beneficio del tratamiento con una importante toxicidad secundaria, frente a aquellos en los que la quimioterapia supondrá una mejoría de la supervivencia y de la calidad de vida. Por ejemplo, Chau realizó un análisis de 1080 pacientes de tres ensayos multicéntricos randomizados en el que encontró cuatro factores pronósticos independientes que se relacionaban con la supervivencia: performance status ≥ 2 , metástasis hepáticas, metástasis peritoneales y un valor de fosfatasas alcalinas ≥ 100 U/L. Con ellos realizó un índice pronóstico, siendo la supervivencia a un año para los grupos de buen, moderado y mal pronóstico fue de 48'5%, 25'7% y 11% respectivamente. Las diferencias de supervivencia entre los grupos fueron muy significativas, con un aumento del riesgo de muerte de 3'5 entre para el grupo de mal pronóstico comparado con el de buen pronóstico ($p < 0'00001$). [35]

Otros análisis han encontrado varios factores de mal pronóstico, aunque el único factor común extraído de todos ellos es el performance status en la evaluación inicial del paciente.

Para comprobar si los peores resultados de nuestra serie son debidos a un mayor porcentaje de pacientes con mal estado general inicial, en el análisis multivariante de factores pronósticos hemos estratificado el performance status en dos grupos: PS0-1 frente a PS2-3. Obtenemos una mediana de supervivencia mucho mayor para el PS0-1 (9'73 meses versus 4'33 meses respectivamente) lo que supone un aumento del riesgo de muerte de 2'68 veces para el de PS2-3.

La mediana de supervivencia de los pacientes con PS0-1 de nuestra serie es comparable a la reportada en el ensayo TAX-325.

El resto de factores pronósticos estudiados, salvo el sexo, no resultaron estadísticamente significativos en el análisis multivariante.

Por lo tanto, atribuimos la baja supervivencia global encontrada en nuestra serie al elevado porcentaje de pacientes con un PS2-3. Esta observación resalta el hecho de que la extrapolación de resultados de ensayos clínicos de pacientes con buen estado general a pacientes de la práctica asistencial con peor estado general, puede conducir a una pérdida de eficacia, y en algunos casos, a un efecto perjudicial del tratamiento.

Es importante no olvidar que el tratamiento con DCF presenta una toxicidad elevada, principalmente hematológica y digestiva. La tasa de toxicidad grado 3-4 que hemos observado es similar a la reportada en el TAX-325, aunque nuestro porcentaje de fiebre neutropénica es menor. Atribuimos esta diferencia a la profilaxis primaria de fiebre neutropénica utilizada en todos nuestros pacientes. No hemos registrado muertes tóxicas. Sin embargo, el 30% de los pacientes precisó de ingreso durante el tratamiento, algo a tener en consideración en un escenario paliativo.

CONCLUSIONES

Debe seleccionarse de forma cuidadosa a los pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado a la hora de decidir el mejor tratamiento.

Nosotros proponemos el performance status basal al inicio del tratamiento como principal criterio de selección.

Los esquemas de combinación de tres fármacos, como el DCF deben reservarse para aquellos pacientes jóvenes con un buen estado general, en los que el tratamiento ha demostrado un aumento de la supervivencia y de la calidad de vida.

Los pacientes con un performance status igual o superior a 2 no se benefician del tratamiento con DCF (y probablemente otros tripletes de quimioterapia), pudiendo presentar estos tratamientos un efecto deletéreo. Habría que valorar en estos pacientes el uso de otros esquemas menos tóxicos o el tratamiento sintomático exclusivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal, A., et al., *Global cancer statistics*. *CA Cancer J Clin*. **61**(2): p. 69-90.
2. Jemal, A., et al., *Cancer statistics, 2009*. *CA Cancer J Clin*, 2009. **59**(4): p. 225-49.
3. Powell, J. and C.C. McConkey, *Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites*. *Br J Cancer*, 1990. **62**(3): p. 440-3.
4. Ikeda, Y., et al., *Improvements in diagnosis have changed the incidence of histological types in advanced gastric cancer*. *Br J Cancer*, 1995. **72**(2): p. 424-6.
5. D'Angelica, M., et al., *Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma*. *Ann Surg*, 2004. **240**(5): p. 808-16.
6. Roukos, D.H. and A.M. Kappas, *Perspectives in the treatment of gastric cancer*. *Nat Clin Pract Oncol*, 2005. **2**(2): p. 98-107.
7. Glimelius, B., et al., *Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer*. *Ann Oncol*, 1997. **8**(2): p. 163-8.
8. Pyrhonen, S., et al., *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. **71**(3): p. 587-91.
9. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(18): p. 2903-9.
10. Van Cutsem, E., et al., *Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group*. *J Clin Oncol*, 2006. **24**(31): p. 4991-7.
11. Macdonald, J.S., et al., *Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction*. *N Engl J Med*, 2001. **345**(10): p. 725-30.
12. Wagner, A.D., et al., *Chemotherapy for advanced gastric cancer*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(3): p. CD004064.
13. Beer, M., et al., *A phase II study of cisplatin in advanced gastric cancer*. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1983. **19**(6): p. 717-20.
14. Bruckner, H.W., J.J. Lokich, and D.M. Stablein, *Studies of Baker's antifol, methotrexate, and razoxane in advanced gastric cancer: A Gastrointestinal Tumor Study Group Report*. *Cancer Treat Rep*, 1982. **66**(9): p. 1713-7.
15. Kok, T.C., A. van der Gaast, and T.A. Splinter, *5-fluorouracil and folinic acid in advanced adenocarcinoma of the esophagus or esophago-gastric junction area*. *Rotterdam Esophageal Tumor Study Group*. *Ann Oncol*, 1996. **7**(5): p. 533-4.
16. Ajani, J.A., et al., *Phase II study of Taxol in patients with advanced gastric carcinoma*. *Cancer J Sci Am*, 1998. **4**(4): p. 269-74.
17. Bang, Y.J., et al., *Docetaxel 75 mg/m² is active and well tolerated in patients with metastatic or recurrent gastric cancer: a phase II trial*. *Jpn J Clin Oncol*, 2002. **32**(7): p. 248-54.

18. Kanat, O., et al., Single-agent irinotecan as second-line treatment for advanced gastric cancer. *Tumori*, 2003. **89**(4): p. 405-7.
19. Kohne, C.H., et al., Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer*, 2003. **89**(6): p. 997-1001.
20. Mavroudis, D., et al., Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol*, 2000. **23**(4): p. 341-4.
21. Sulkes, A., et al., Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*, 1994. **70**(2): p. 380-3.
22. Hong, Y.S., et al., A phase II trial of capecitabine in previously untreated patients with advanced and/or metastatic gastric cancer. *Ann Oncol*, 2004. **15**(9): p. 1344-7.
23. Bang, Y.J., et al., Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*, 2010. **376**(9742): p. 687-97.
24. Ross, P., et al., Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*, 2002. **20**(8): p. 1996-2004.
25. Yun, J., et al., A randomised phase II study of combination chemotherapy with epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) or cisplatin and capecitabine (CX) in advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*, 2010. **46**(5): p. 885-91.
26. Al-Batran, S.E., et al., Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol*, 2008. **26**(9): p. 1435-42.
27. Cunningham, D., et al., Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med*, 2008. **358**(1): p. 36-46.
28. Giordano, K.F., et al., Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol*, 2006. **17**(4): p. 652-6.
29. Chun, J.H., et al., Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol*, 2005. **28**(2): p. 188-94.
30. Roth, A.D., et al., Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(22): p. 3217-23.
31. Shah, M.A., et al., Phase II study of modified docetaxel, cisplatin, and fluorouracil with bevacizumab in patients with metastatic gastroesophageal adenocarcinoma. *J Clin Oncol*, 2011. **29**(7): p. 868-74.
32. Dank, M., et al., 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. *Ann Oncol*, 2008. **19**(8): p. 1450-7.

33. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Gastric Cancer.* [cited August 19, 2011]; Available from: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf.
34. *Thuss-Patience, P.C., et al., 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.
35. *Chau, I., et al., Multivariate prognostic factor analysis in locally advanced and metastatic esophago-gastric cancer--pooled analysis from three multicenter, randomized, controlled trials using individual patient data.* *J Clin Oncol*, 2004. **22**(12): p. 2395-403.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1A. Características de los pacientes

Características	N	Porcentaje
Sexo		
Hombres	31	60%
Mujeres	21	40%
Edad (años)		
Mediana	54	
Rango	20-75	
PS		
0	4	6%
1	33	65%
2	11	23%
3	4	7%
Pérdida de peso		
No	15	29%
<10%	16	31%
>10%	21	40%
Localización tumor primario		
Unión gastroesofágica	3	5%
Antro	18	34%
Fundus	2	4%
Cuerpo	9	18%
Linitis plástica	8	15%
Varias	9	17%
No registrado	3	4%

Tabla 1B. Características de los pacientes

Característica	N	Porcentaje
Histología		
Infiltrante	13	26%
Mucinoso	5	10%
Anillo de sello	24	47%
Sin especificar	9	17%
Situación de enfermedad		
Localmente avanzado	11	21%
Metastásico	41	79%
Localización metástasis		
Hígado	8	19%
Peritoneo	20	48%
Pulmón	2	5%
Hueso	1	2%
>1 localización	7	17%
>2 localizaciones	3	7%
Tratamientos previos		
Cirugía exclusiva	13	24%
Cirugía+QT/RT	8	15%
Cirugía+QT adyuvante	0	0%
Ninguno (biosia)	31	61%
Tipo de cirugía previa		
Gastrectomía parcial	8	16%
Gastrectomía total	5	10%
Paliativa	7	14%
QT/RT ady previo		
Clínica Mayo/RT	8	15%
Otros		

Tabla 2. Exposición al tratamiento y discontinuación.

Parámetros	
Ciclos	
Mediana	4
Rango	1-10
≥ 1 reducción de dosis	27%
≥ 1 retraso en el TTO	21%
Tasa de respuesta	
Respuesta completa	8%
Respuesta parcial	35%
Enfermedad estable	15%
Progresión de enfermedad	25%
No evaluable	16%
Motivo fin de TTO	
Previsto	35%
Progresión de enfermedad	36%
Toxicidad	14%
Exitus	8%
Otros	6%
TTO con QT 2ª línea	33%

Tabla 3. Toxicidad del esquema

Toxicidad	<u>Grado 3-4</u>		<u>Todos los grados</u>	
	N	%	N	%
Hematológica				
Neutropenia	12	23	19	35
Anemia	4	8	34	64
Plaquetopenia	1	2	2	4
Fiebre neutropénica				
Gastrointestinal				
Mucositis	6	11	24	47
Emesis	9	18	33	65
Diarrea	10	20	21	40
Infecciosa	5	10	10	18
Neurosensorial	0	0	5	10
Renal	1	2	3	6
Muertes tóxicas			0	0

Tabla 4. Análisis multivariante de factores pronósticos

Variable	Med Sup (meses)	HR	p
PS			
0-1	9'73	2'68	0'0021
2-3	4'33		
Sexo			
Hombres	11'8	3'27	0'001
Mujeres	4'13		
Pérdida de peso			
Ausente	5'6	1'128	0'542
<10%	5'4		
>10%	7'3		
Metástasis diagnóstico			
Sí	7'07	0'692	0'391
No	9'73		
Edad			
<60	9'73	0'955	0'891
>60	5'63		

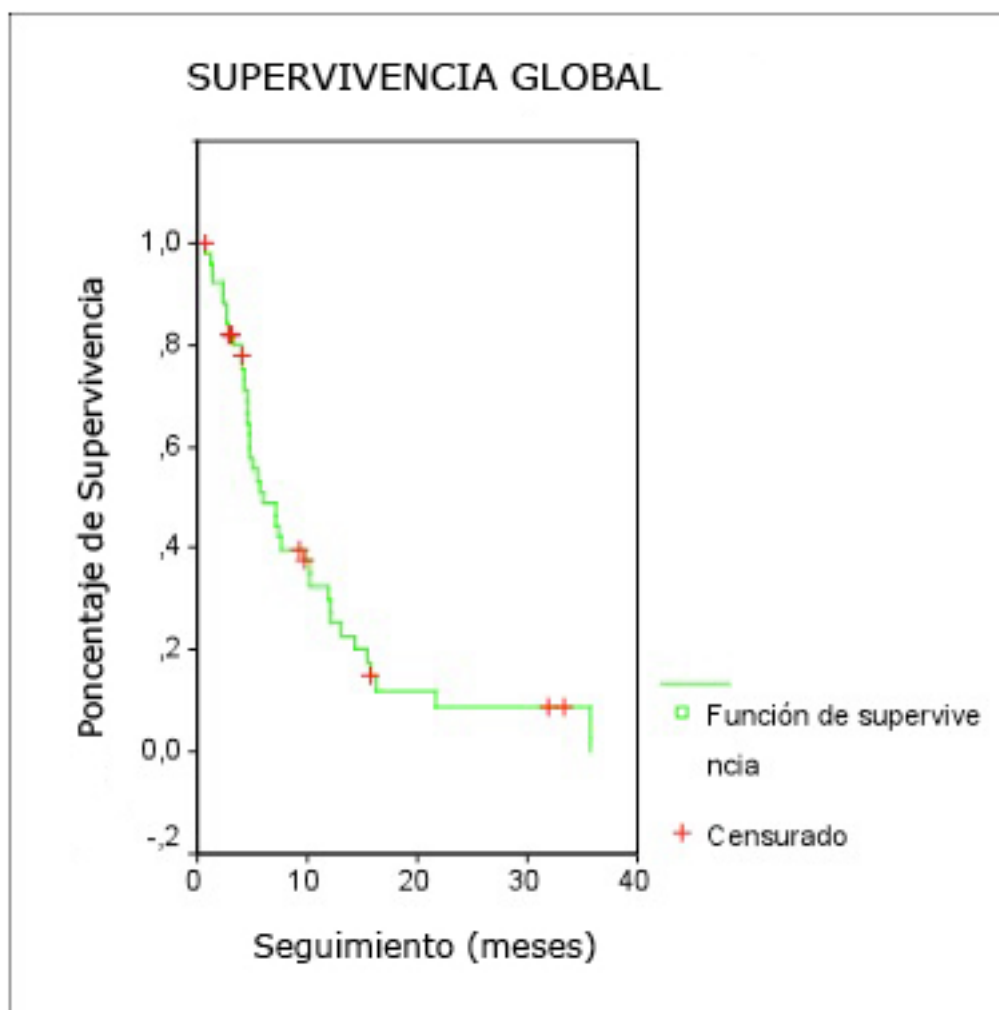


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia Global.

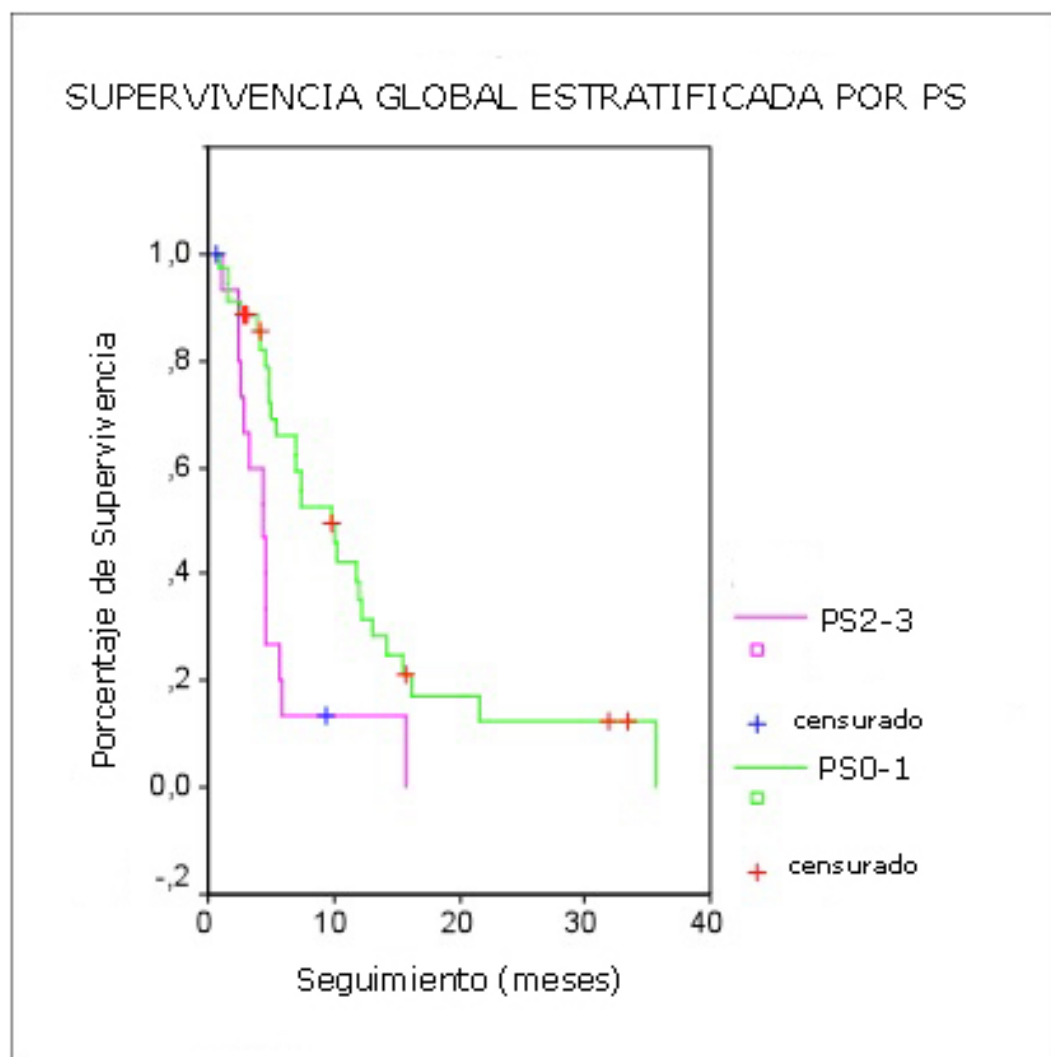


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para Supervivencia Global estratificada por PS