

## UN ENSAYO CLINICO DE LA QUIMIOTERAPIA EN CANCER METASTATICO DEL ESTOMAGO

*Constanza Quintero Guzmán*

Profesor Asistente  
Universidad Nacional

**Resumen.** Este artículo contiene la comparación de dos tratamientos de quimioterapia de Cáncer Metástico del Estómago con respecto a respuesta y sobrevida. Los tratamientos fueron:

- I: 5-Fluorouracil (5-FU)-Carmustin (BCNU).  
(Tratamiento Standard).
- II: 5-Fluorouracil (5-FU)-Carmustin (BCNU)-  
Adriamycin (ADM). (Nuevo tratamiento).

Para estimar las funciones de Sobrevida se utilizó el método de Kaplan-Meier y para compararlas las pruebas del Logrank y de Mantel-Haenszel. Las tasas de respuesta para categorías de respuesta se compararon entre los dos tratamientos con la prueba  $\chi^2$ , y se analizó la sobrevida

en tales categorías de respuesta.

Después de los análisis y comparaciones se concluyó que no hubo diferencia entre los dos tratamientos en cuanto a respuesta y sobrevida.

## 1. Introducción.

El estudio fue coordinado por el Centro de Cancerología de la Clínica de Mannheim con la colaboración de trece clínicas de Alemania y la sección de Bioestadística del Centro de Investigación del Cáncer de Heidelberg (específicamente L. Edler y C. Quintero), la cual se encargó de la parte estadística.

Desde Enero de 1980 se admitieron pacientes al estudio. Estos fueron aleatorizados en cada clínica. En Marzo de 1983 cesó la entrada de pacientes, 83 en total, habiéndose observado hasta esa fecha 36 muertes en cada grupo de tratamiento. A la fecha de terminación del estudio, 1.10. 83, fueron considerados 77 (92.8%) pacientes para respuestas y sobrevida. Los 6 restantes (7.2%) fueron perdidos del seguimiento.

La quimioterapia fue repetida cada 6 semanas y la evaluación de respuesta se hizo después de 12 semanas de empezar el tratamiento,

justamente antes de comenzar el tercer ciclo.

## 2. Características de los pacientes.

Se evaluaron las siguientes características preterapéuticas de los pacientes: medibilidad del tumor, tipo de operación, localización de metástasis, edad, tiempo desde la operación hasta la aleatorización (DIF), peso, estado general, características de la sangre (número de granulocitos, número de glóbulos blancos, número de plaquetas y número de linfocitos). (Tabla A.1).

Comparando los dos tratamientos se observan algunas diferencias:

- a) Se observó alguna diferencia en el número de pacientes con respecto al tipo de operación, más operaciones Billrrow II en I y más laparatomía explorativa en II, sin embargo no fue significativa ( $\chi^2$ :  $p = .12$ ), (Tabla (A.1.1.)).
- b) Con respecto a DIF (Tiempo libre de enfermedad es decir desde la operación hasta la aleatorización): la mediana fué 6 meses (187 días) en I y un mes (36 días) en II, esta diferencia tampoco fué significativa: (Wilcoxon rank suma:  $p = .26$ ), (Tabla A.1.2.).

- c) Con respecto a presencia o ausencia de metástasis en el hígado se observa una diferencia en las distintas clínicas, pero no fue significativa (Fisher  $p = .17$ ), (Tabla A.1.3.)

### 3. Respuesta y sobrevida.

Respuesta. Los pacientes fueron examinados para respuesta 12 semanas después de empezar la quimioterapia. Las categorías para respuestas fueron:

- completa remisión (desaparición del tumor)
- remisión parcial (disminución del tumor en más del 50%).
- mejoría (mejoría clínica: aumento de peso, disminución del dolor, etc.).
- sin cambio (disminución del tumor en menos del 25%).
- progresión (crecimiento del tumor).
- no evaluable (no se pudo evaluar la respuesta).

La Tabla 1 muestra los números de pacientes en cada categoría, en la primera columna aparecen los del tratamiento I, en la segunda los del II y en la tercera todos; entre paréntesis están los porcentajes con respecto al total de pacientes en cada tratamiento o en total en los dos tratamientos.

TABLA 1

Número de pacientes en cada categoría de respuesta, para cada tratamiento separadamente y en conjunto.

| Respuestas        | I  |        | II |        | Todos |        |
|-------------------|----|--------|----|--------|-------|--------|
|                   | #  | %      | #  | %      | #     | %      |
| Completa remisión | 0  | (0.0)  | 0  | (0.0)  | 0     | (0.0)  |
| remisión parcial  | 2  | (5.0)  | 4  | (10.8) | 6     | (7.8)  |
| mejoría           | 3  | (7.5)  | 2  | (5.4)  | 5     | (6.5)  |
| sin cambio        | 8  | (20.0) | 8  | (21.6) | 16    | (20.8) |
| progresión        | 12 | (30.0) | 11 | (30.0) | 23    | (30.0) |
| no evaluable      | 15 | (41.4) | 12 | (44.4) | 27    | (35.1) |
|                   |    | (100)% |    | (100)% |       | (100)% |

Aplicando la prueba  $\chi^2$  se observó que la diferencia entre los dos tratamientos con respecto a ratas de respuesta no fue significativa ( $p = .89$ ).

Las Figuras 1.1, 1.2 y 1.3 muestran las curvas de sobrevida de los pacientes en diferentes categorías de respuesta.

La sobrevida más corta se observó en el grupo no evaluable, seguido por el de progresión; y la más larga se observó en los grupos de remisión parcial, sin cambio y mejoría. Se hicieron dos grupos de categorías, en uno los pacientes con PR, 1 o NC y en otro los pacientes con P o NB, se compararon estos dos grupos y la diferencia no fue significativa (logrank:  $p < .00005$ ), Figura 1.2.

Además la sobrevida de pacientes que no pudieron ser evaluados para respuesta fue significativamente más corta que la de pacientes que mostraron progresión (logrank  $p = .0001$ ), Figura 1.3.

La Tabla 2 presenta las medianas del tiempo de sobrevida (en meses) para las distintas categorías de respuesta, en las dos primeras columnas para los dos tratamientos separadamente y en la tercera para todos los pacientes. Entre paréntesis aparece el intervalo de confianza del 95%).

**TABLA 2**

Medianas del Tiempo de Sobrevida.

Entre paréntesis el 95% int.de confianza.

| Respuestas                    | I                 | II               | Todos             |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-------------------|
| Remisión parcial<br>+ mejoría | 11.4              | 7.7              | 8.4<br>(7.1-15.1) |
| sin cambio                    | 8.3<br>(5.4-16.2) | 7.3<br>(3.7-8.3) | 7.4<br>(6.2-11.5) |
| progresión                    | 3.8<br>(3.4-5.5)  | 5.6<br>(3.5-6.8) | 4.5<br>(3.6-5.6)  |
| no evaluable                  | 1.4<br>(1.1-2.2)  | 1.5<br>(0.9-2.0) | 1.5<br>(1.1-2.0)  |

FIGURA 1.1.

Curvas de sobrevivida para las categorías de respuesta.



PR: Remisión parcial

I: Mejoría

NC: Sin cambio

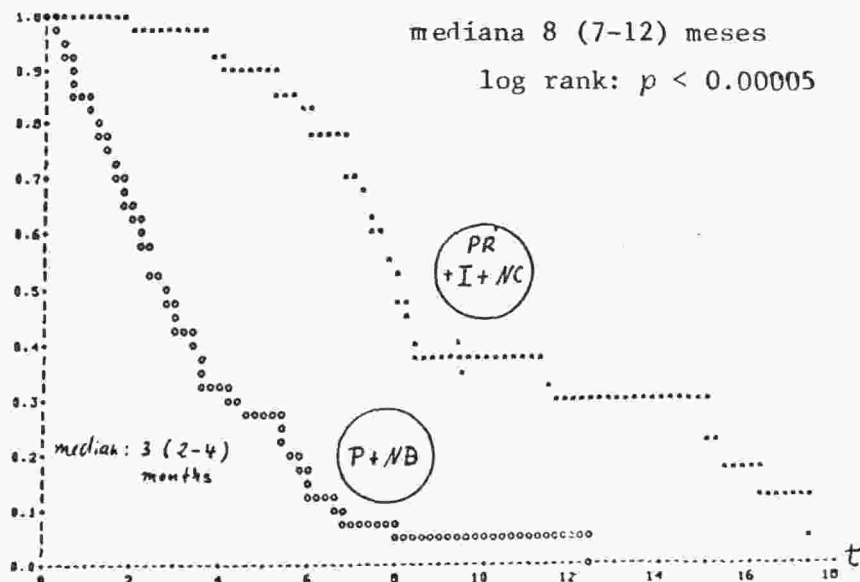
P: Progresión

NB: No evaluable



FIGURA 1.2.

Curvas de sobrevivencia para una agrupación de categorías de respuesta.



RP: Remisión parcial

I: Mejoría

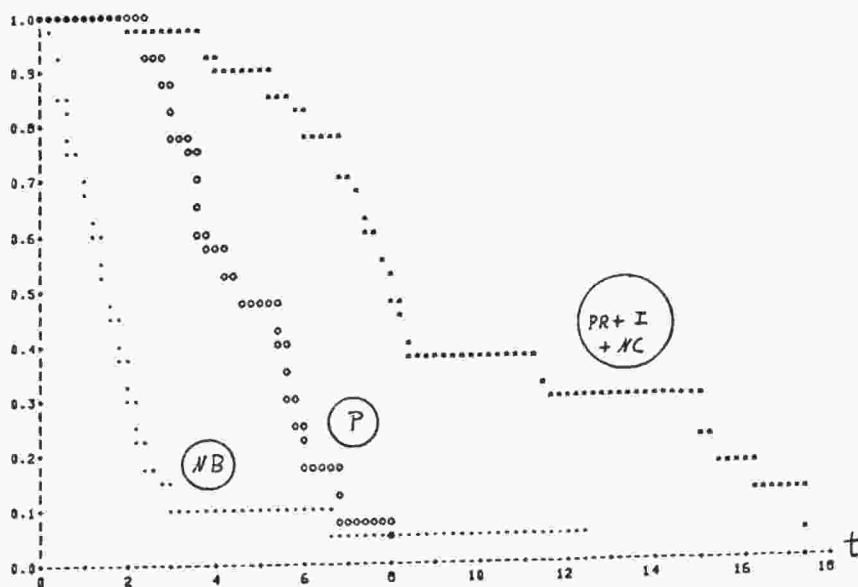
NC: Sin cambio

P: Progresión

NB: No evaluable

FIGURA 1.3.

Curvas de Sobrevida para una agrupación de categorías de respuesta



RP: Remisión parcial

I: Mejoría

NC: Sin cambio

P: Progresión

NB: No evaluable

## Sobrevida.

La sobrevida de los pacientes se midió desde el comienzo de la quimioterapia hasta la muerte, la pérdida del seguimiento o la fecha de terminación del estudio (1.10.83) fecha en la cual vivían aún 5 pacientes: 4 en el tratamiento I y 1 en el tratamiento II.

La Figura 2 muestra las curvas de sobrevida para los dos tratamientos separadamente. No se observó diferencia entre las curvas (logrank  $p = .44$ ).

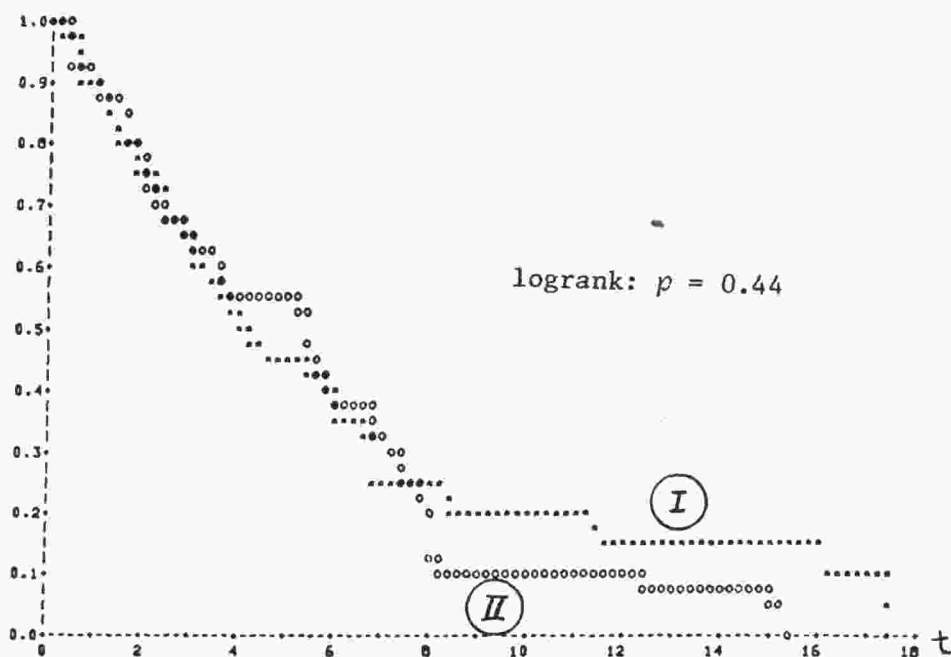
Debido a que el grupo de casos de muerte temprana constituyó la porción principal de pacientes no evaluables para respuesta, se analizó la sobrevida sin estos casos, la diferencia entre los dos tratamientos siguió siendo no significativa pues para pacientes cuyo tiempo de sobrevida fue mayor de 4 semanas, la prueba del Logrank dio  $p = .44$ , Figura 3.1 y para pacientes cuyo tiempo de sobrevida fue mayor de 8 semanas la prueba del Logrank dio  $p = .34$ , Figura 3.2.

Hubo razones para suponer que la variable medibilidad del tumor influía en la sobrevida de los pacientes. Para eliminar el efecto de esta, se agruparon los pacientes en los dos estratos de medibilidad: medible y no medible. se

## FIGURA 2.

Comparación de Terapias.

Curvas de sobrevida y prueba Logrank.



xx Tratamiento I

oo Tratamiento II

FIGURA 3.1.

Curvas de sobrevivida para los dos tratamien-  
tos para los pacientes cuyo tiempo de so-  
brevida fue mayor de 4 semanas.

Mediana: I: 137 (102-209) días

II: 171 (108-216) días

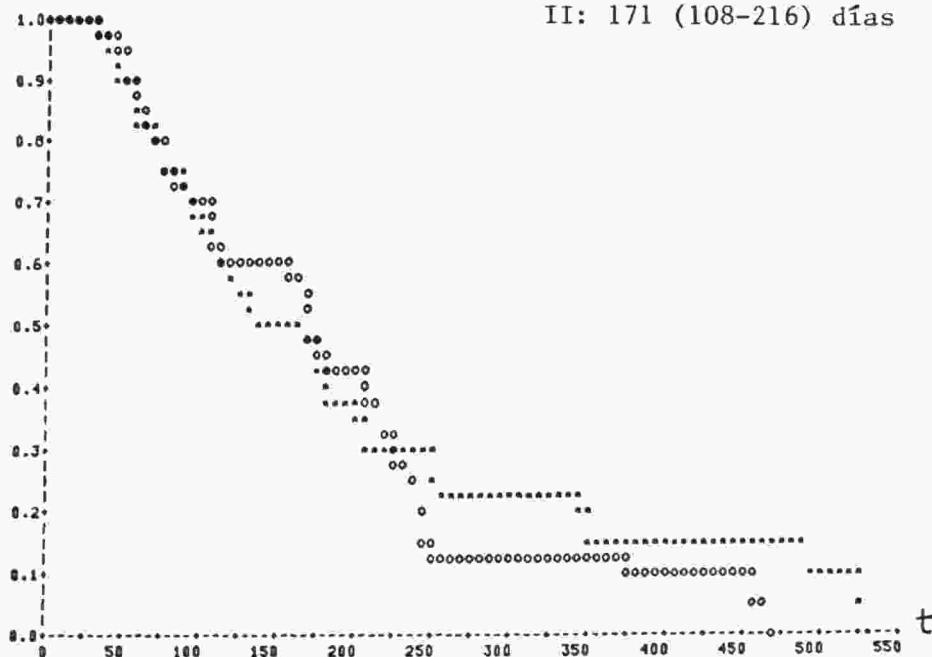
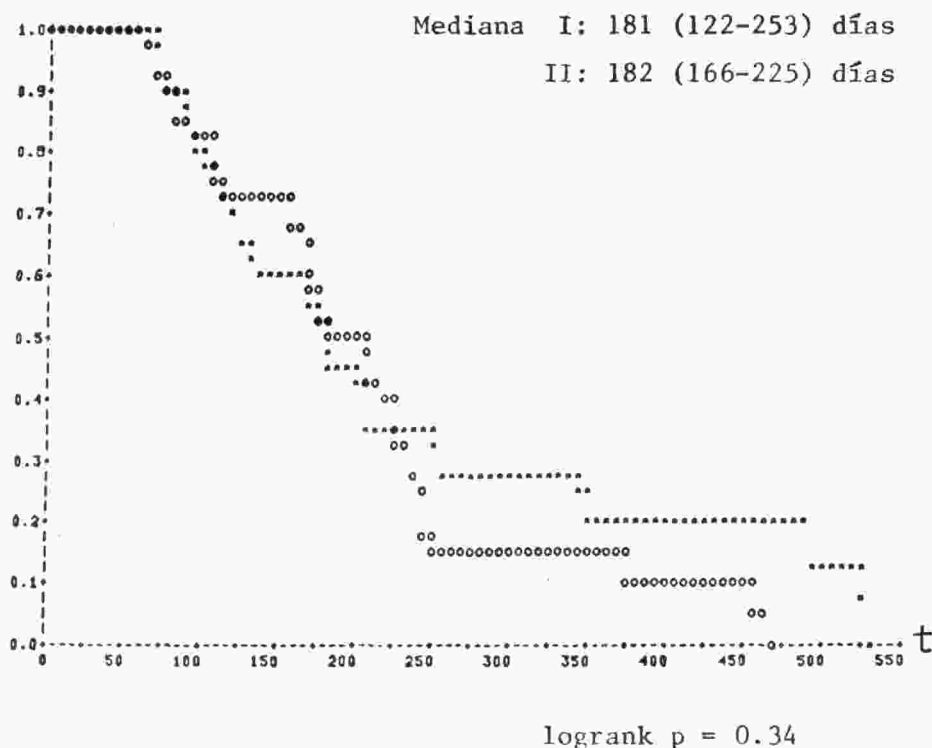


FIGURA 3.2.

Curvas de sobrevivencia para los dos tratamientos para pacientes cuyo tiempo de sobrevivencia fue mayor que 6 semanas.



x Tratamiento I

o Tratamiento II

comparó la sobrevida para estos dos grupos, pero la diferencia no fué significativa (logrank  $p = .13$ ), Figura 4.1. Se compararon los tratamientos en cada uno de éstos no encontrándose diferencia significativa en ninguno de los dos pues los resultados fueron:

medible: Logrank  $p = .62$ . Figura 4.2

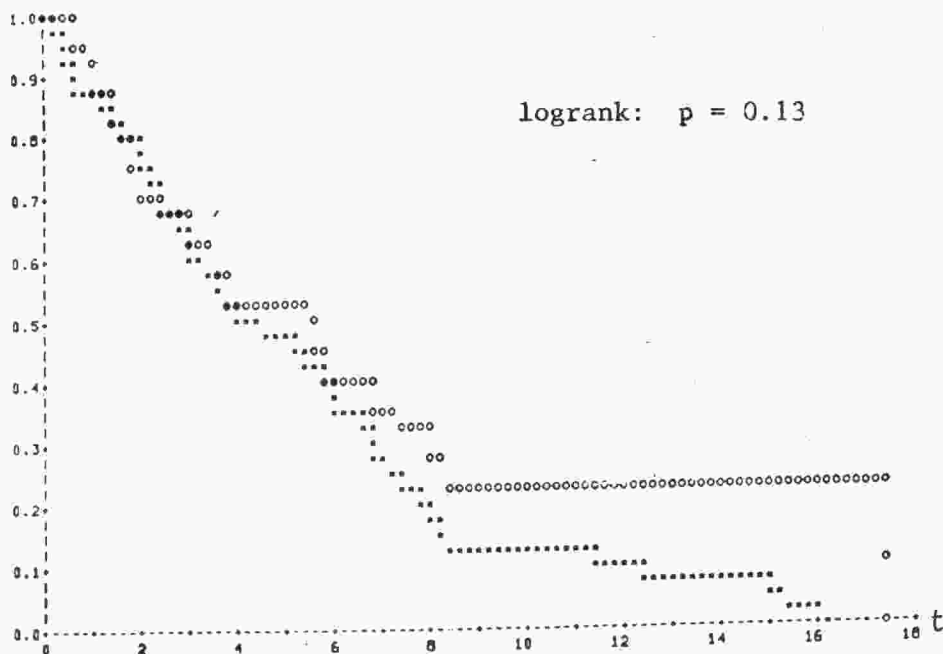
no medible: Logrank  $p = .14$ . Figura 4.3

En resumen no hubo diferencia significativa en cuanto a sobrevida ni en cuanto a respuesta en los tratamientos I y II, lo cual permite concluir que la adriamicina no contribuye favorablemente ni desfavorablemente a aumentar la sobrevida ni a mejorar la respuesta en pacientes con cáncer gastrointestinal. Es posible, sin embargo, que se presente diferencia en los dos tratamientos en cuanto a efectos secundarios.

\*

FIGURA 4.1.

a) Comparación de las curvas de sobrevivencia de pacientes con parámetros medibles y no medibles del tumor.



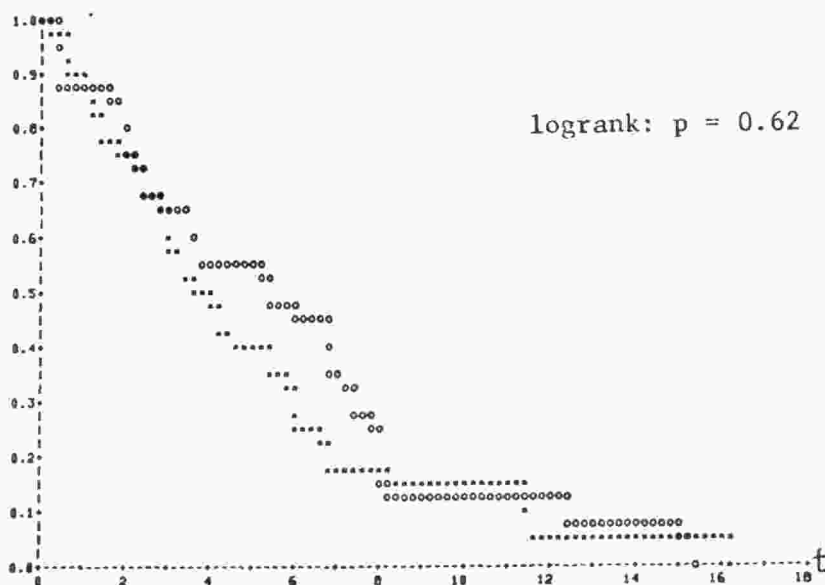
x Medible

o No medible



FIGURA 4.2.

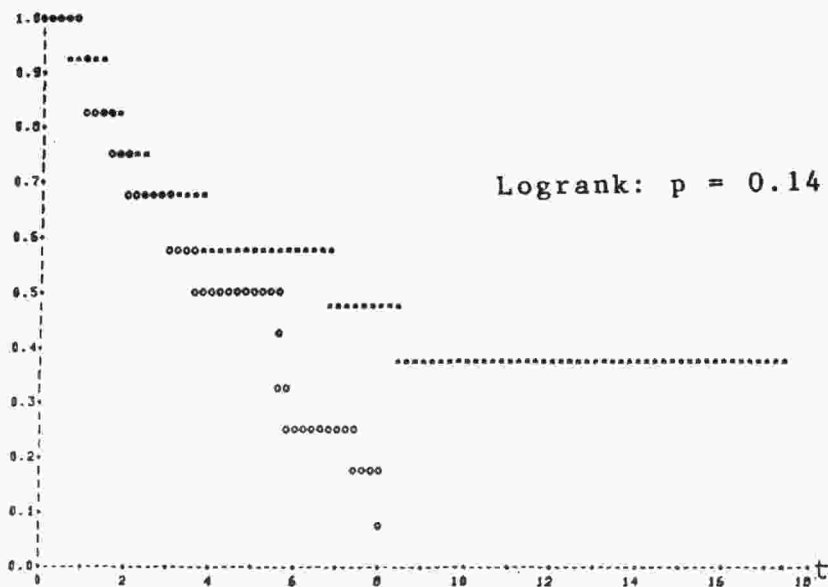
Comparación de las curvas de supervivencia de pacientes con parámetros medibles de tumor.



x Tratamiento I  
o Tratamiento II

FIGURA 4.3.

Comparación de las curvas de supervivencia de pacientes con parámetros no medibles de tumor.



x Tratamiento I  
o Tratamiento II

## BIBLIOGRAFIA

- Brookmeyer, R., Crowley, J., *A confidence interval for the Median Surv. Time.* Biometrics 38, 29-42, 1982.
- Cox, D.R., *Regression Models and Life Tables,* J.R. Stat. Soc. B 34. 187-202, 1972.
- Geigy, J.R. (editor), *Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen* 6a. ed. J.R. Geigy A.G, Basel, 1960.
- Hollander M., Wolfe, D.A., *Nonparametric Statistical Methods,* Wiley, New York, 1973.
- Kalbfleisch, J.D., Prentice, R.L., *The Statistical Analysis of Failure. Time Data,* Wiley, New York, 1980.

\* \*

## A P E N D I C E

TABLA A.1.1. Variables categóricas. Número de pacientes por categorías, para cada tratamiento separadamente y en conjunto. (Entre paréntesis se muestra la estructura porcentual por tratamiento.)

| Variable                 |              | Tratamiento |           |           |
|--------------------------|--------------|-------------|-----------|-----------|
|                          |              | I           | II        | TODOS     |
| Medibilidad<br>del Tumor | medible      | 28 (70.0)   | 23 (62.2) | 51 (66.2) |
|                          | no medible   | 12 (30.0)   | 14 (37.8) | 26 (33.8) |
| Sexo                     | masculino    | 28 (70.0)   | 25 (67.6) | 53 (68.8) |
|                          | femenino     | 12 (30.0)   | 12 (32.4) | 24 (31.2) |
| Operación                | Billrrow II  | 11 (30.1)   | 2 (6.7)   | 13 (19.8) |
|                          | gastrectomia | 10 (27.8)   | 6 (20.0)  | 16 (24.4) |
|                          | inoperable   | 3 (8.3)     | 4 (13.3)  | 7 (10.6)  |
|                          | laparatomia  | 5 (13.9)    | 10 (33.3) | 15 (22.7) |
|                          | úlceras      | 1 (2.8)     | 1 (3.3)   | 2 (3.0)   |
|                          | otros        | 6 (16.7)    | 7 (23.3)  | 13 (19.7) |
| Metástasis               | hígado       | 23 (57.5)   | 15 (40.5) | 38 (49.4) |
|                          | pulmón       | 16 (40.0)   | 13 (35.1) | 29 (37.7) |
|                          | nodos línf.  | 4 (10.0)    | 4 (10.8)  | 8 (10.4)  |
|                          | local        | 19 (47.5)   | 19 (51.4) | 38 (49.4) |
|                          | peritoneo    | 9 (22.5)    | 11 (29.7) | 20 (26.0) |
|                          | otros        | 12 (30.0)   | 15 (40.5) | 27 (35.1) |
| Localización             | no           | 7 (17.5)    | 10 (27.0) | 17 (22.1) |
| Múltiple de              | 2            | 24 (60.0)   | 16 (43.2) | 40 (52.0) |
| Metástasis               | más de 2     | 9 (22.5)    | 11 (29.7) | 20 (26.0) |

I : TRATAMIENTO I : 5-FU+BCNU

II : TRATAMIENTO II : 5-FU+BCNU+ADM

TABLA A.1.2. Valores de la mediana con un intervalo del 95%, y valores extremos, para las variables cuantitativas, en cada tratamiento separadamente y en conjunto.

| Variable                                     |         | Tratamiento          |                     |                     |
|--|---------|----------------------|---------------------|---------------------|
|  |         | I                    | II                  | TODOS               |
| Edad en el momento de la aleatoriedad (Años) | Mediana | 52.8<br>(47.9-56.6)  | 54.5<br>(51.4-59.6) | 53.4<br>(51.4-56.6) |
|  | Mín.    | 32.1                 | 29.3                | 29.3                |
|  | Máx.    | 74.0                 | 78.2                | 78.2                |
| Tiempo desde la operación (días)             | Mediana | 187<br>(37-347)      | 36<br>(28-73)       | 61<br>(36-191)      |
| Peso (Kg)                                    | Mediana | 60.0<br>(55.0-67.5)  | 61.5<br>(60.0-66.0) | 61.5<br>(59.0-65.0) |
|  | Mín.    | 39.0                 |                     | 39.0                |
|  | Máx.    | 89.0                 | 95.0                | 95.0                |
| Granulocitos                                 | Mediana | 5000<br>(4300-7500)  | 5450<br>(4500-6500) | 5300<br>(4700-6100) |
|  | Mín.    | 2900                 | 2400                | 2400                |
|  | Máx.    | 11600                | 14500               | 14500               |
| W B C  | Mediana | 7900<br>(7000-10000) | 7400<br>(6700-8500) | 7600<br>(7100-8700) |
|  | Mín.    | 4000                 | 3700                | 3700                |
|  | Max.    | 15500                | 29200               | 29200               |
| Plaquetas                                    | Mediana | 313<br>(284-378)     | 304<br>(261-377)    | 312<br>(284-357)    |
|  | Mín.    | 144                  | 128                 | 128                 |
|  | Max.    | 850                  | 674                 | 850                 |
| Linfocitos                                   | Mediana | 18000<br>(1200-2400) | 1400<br>(1100-1700) | 1500<br>(1200-1800) |
|  | Mín.    | 400                  | 300                 | 300                 |
|  | Max.    | 4000                 | 3900                | 4000                |

I : TRATAMIENTO I : 5-FU+BCNU

II : TRATAMIENTO II : 5-FU+BCNU+ADM

TABLA A. 1.3. Número de pacientes por clínica con respecto a presencia o no de metástasis en el hígado.

| Clínica | 0  | 1  | TOTAL (0+1) |            |
|---------|----|----|-------------|------------|
|         |    |    | ABSOLUTO    | PORCENTUAL |
| 1       | 1  | 3  | 4           | 5.19       |
| 2       | 4  | 7  | 11          | 14.28      |
| 3       | 2  | 3  | 5           | 6.49       |
| 4       | 2  | 4  | 6           | 7.79       |
| 5       | 1  | 1  | 2           | 2.59       |
| 6       | 22 | 13 | 35          | 45.45      |
| 7       | 1  | -  | 1           | 1.29       |
| 8       | 4  | 3  | 7           | 9.09       |
| 9       | 1  | -  | 1           | 1.29       |
| 10      | 1  | 3  | 4           | 5.19       |
| 11      | -  | 1  | 1           | 1.29       |
| TOTAL   | 39 | 38 | 77          | 100        |

0 : NO PRESENTA METASTASIS EN EL HIGADO

1 : PRESENTA METASTASIS EN EL HIGADO