

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y
FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE
INDUCCION Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN
CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO
CON RADIOTERAPIA COMO REGIMEN PREOPERATORIO EN
PACIENTES CON CANCER RECTAL LOCALMENTE
AVANZADO"**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. ELVIRA GÓMEZ GÓMEZ

ASESOR

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES

REGISTRO 075.2010



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO**

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**"ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y
FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE
INDUCCIÓN Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN
CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO
CON RADIOTERAPIA COMO RÉGIMEN PREOPERATORIO EN
PACIENTES CON CÁNCER RECTAL LOCALMENTE
AVANZADO"**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

DRA. ELVIRA GÓMEZ GÓMEZ

ASESOR

DRA. LAURA TORRECILLAS TORRES



REGISTRO 075.2010

APROBACION DE TESIS

Dr. Mauricio Di Silvio López

Jefe de Coordinación de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

Profesor Titular del Curso de Oncología Médica
Coordinación de Servicios Modulares
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

Dra. Laura Torrecillas Torres

Asesor de tesis
Jefe del Servicio de Quimioterapia
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

Registro 075.2010

“ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE INDUCCION Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO CON RADIOTERAPIA COMO REGIMEN PREOPERATORIO EN PACIENTES CON CANCER RECTAL LOCALMENTE AVANZADO”

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

*A Dios por haber colocado todas las piezas en mi camino:
mi familia, amigos y compañeros de residencia,
todos los doctores que han contribuido en mi formación
y los pacientes que me han dado la oportunidad de servirles,
todos juntos me permiten completar este valioso objetivo.*

*A mis padres y hermanos por los sacrificios que realizaron por mí,
por su paciencia, comprensión y apoyo en este largo camino,
son la bendición de mí vida, y que siempre agradeceré.
Se los debo todo y se los dedico con amor.*

*Porque gran parte del médico que soy,
ha sido por tus enseñanzas y confianza,
por haber estado, por estar y
porque estoy segura que siempre estarás...
Dios te bendiga y mil gracias Ricardo.*

INDICE

1. Marco Teórico	8
1.1 Antecedentes	8
1.2 Planteamiento del Problema	11
1.3 Justificación	12
1.4 Pregunta de Investigación	13
1.5 Hipótesis	14
2. Objetivos	15
2.1 Objetivo General	15
2.2 Objetivos Específicos	15
3. Tamaño de la Muestra	16
4. Criterios de Selección	17
4.1 Criterios de Inclusión	17
4.2 Criterios de Exclusión	18
4.3 Criterios de Eliminación	19
5. Diseño del Estudio	20
6. Descripción del Estudio	20
7. Definición de las Variables y Unidades de Medida	22
8. Análisis Estadístico	23
8.1 Evaluación de la Eficacia	24
9. Recursos	25
9.1 Humanos	25
9.2 Físicos	25

9.3 Financiamiento	25
10. Consideraciones Éticas	26
11. Cronograma del Estudio	27
12. Resultados	28
13. Discusión	36
14. Conclusiones	39
15. Bibliografía	40
16. Anexos del Estudio	43
• Anexo 16.1 Clasificación TNM del cáncer de recto	44
• Anexo 16.2 Hoja de Recolección de Datos	46
• Anexo 16.3 Programa de tratamiento	53
• Anexo 16.4 Criterios de Eventos Adversos	54
• Anexo 16.5 Tabla de ajuste de dosis	60
• Anexo 16.6 Carta de consentimiento Informado	61

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

El cáncer colorrectal es la cuarta causa de neoplasias en el mundo, representando la tercera causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres (1). Aproximadamente una tercera parte de estos tumores se localizan en el recto.

Hasta este momento la cirugía con resección mesorrectal total continúa teniendo el papel fundamental en el tratamiento del cáncer. Sin embargo el tratamiento multidisciplinario con radioterapia y quimioterapia en aquellos pacientes con tumores de recto clínicamente en T3 y T4, (**Anexo 16.1**) han demostrado impacto en el control local y supervivencia global (2,3). Se ha demostrado que la radioterapia preoperatoria, comparada con la cirugía sola reduce de forma significativa el riesgo de recurrencia local de 24 a 20% y la mortalidad relacionada al cáncer (4,5).

Con la adición de quimioterapia principalmente basado en esquemas de fluoropirimidinas en infusiones al tratamiento con radioterapia preoperatorio, se demostró el beneficio en la tasa de respuestas patológicas completas a favor de los esquemas de infusiones con tasas de respuestas que van de 10% al 30% (6-8).

Capecitabina es una fluoropirimidina oral que se convierte en 5-fluorouracilo en los tejidos tumorales. Con efectos farmacológicos similares a las infusiones continuas de 5-fluorouracilo, solo o combinado con oxaliplatino en tratamiento concomitante con radioterapia, ha demostrado disminución del tamaño tumoral y de los ganglios linfáticos regionales de 35% al 75%, con respuestas patológicas completas que van de 10% al 20% (9,10,11). Tiene adecuada biodisponibilidad por vía oral, metabolizado en el hígado, con altos niveles del fármaco en tejidos tumorales. Se elimina por la orina. Tiene interacción medicamentosa con Warfarina elevando los niveles séricos de este fármaco, incrementando el riesgo de sangrado. Entre sus toxicidades comunes se encuentran diarrea, mucositis, mielosupresión con neutropenia y trombocitopenia en bajo porcentaje, síndrome mano-pie, en muy raras ocasiones se pueden presentar complicaciones cardiacas con angina y infarto al miocardio, puede haber elevación de bilirrubinas (11).

El oxaliplatino es un agente alquilante análogo del platino. Inhibe la transcripción, síntesis y función del DNA al crear aductos en el DNA, con daño subsecuente en las enzimas de reparación del DNA. Se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y tiene una rápida biotransformación a su forma citotóxica activa. Se concentra en riñones y bazo y tiene eliminación renal. Tiene una vida media de 240 horas. Entre sus principales efectos tóxicos se encuentran neurotoxicidad que es dosis limitante, caracterizada por neuropatía periférica, parestesias, disestesias faringolaringeas que se acentúan con el frío, náusea y vómito en bajo porcentaje, mielosupresión con trombocitopenia y anemia moderadas y reacciones de hipersensibilidad al momento de la administración del medicamento.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), reduciendo la formación de nuevos vasos sanguíneos en el tejido tumoral, con una vida media aproximada de 20 días. Su administración es por vía intravenosa. Entre sus efectos adversos se encuentran hipertensión, proteinuria y epistaxis. Los efectos adversos serios que se pueden presentar son perforaciones gastrointestinales (2-3%), hemorragia (4%), eventos tromboembólicos arteriales, síndrome coronario agudo y crisis hipertensivas. Al momento de la infusión en menos del 5% se pueden presentar reacciones alérgicas al medicamento (11).

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado con blanco contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) que actúa por inhibición competitiva del factor de crecimiento, inhibición de la autofosforilación y señalización células, que resulta en la inhibición de las señales antiapoptóticas, en el ciclo celular y proliferación, angiogénesis y metástasis tumorales. Tiene una vida media de 5 a 7 días. Entre sus efectos adversos se encuentran reacciones alérgicas a la infusión que se puede presentar en el 40 a 50% de los pacientes sin premedicación adecuada con antihistamínicos, rash de tipo acneiforme e hipomagnesemia (11).

En base a los resultados obtenidos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia en combinación con terapias biológicas como Bevacizumab y Cetuximab en donde se obtienen respuestas tumorales

que en algunas series sobrepasan el 40%, con aumento en la supervivencia global de estos paciente de 15 a 20 meses (12,13).

El cetuximab ha demostrado efecto radiosensibilizador en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados de forma concomitante con radioterapia (14). Con este antecedente se pretende determinar su efecto radiosensibilizador en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado candidatos a tratamiento con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante.

El estudio de estas terapias biológicas en el ámbito neoadyuvante aún esta en estudio en diferentes estudios fase II que actualmente están reclutando pacientes en el mundo.

Con el objeto de determinar si el efecto de las terapias biológicas aunadas al tratamiento de quimioterapia y radioterapia aumenta el porcentaje de respuestas tumorales se diseño este estudio fase II para analizar esta combinación. Determinando su efecto en respuestas clínicas y patológicas, así como la tolerancia de este tratamiento determinado los efectos adversos relacionados a este tratamiento.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las terapias biológicas se han estudiado hasta la fecha en el ámbito paliativo en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con resultados favorables. Los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado son candidatos a recibir tratamiento neoadyuvante con el fin de aumentar las respuestas tumorales y los resultados en supervivencia. Hasta el momento la terapia biológica no se ha evaluado en el ámbito neoadyuvante.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Los mejores resultados en el tratamiento con cáncer de recto con respecto a supervivencia libre de recaída y supervivencia global se obtienen en aquellos pacientes con respuestas patológicas completas. Las terapias biológicas agregadas al tratamiento de quimioterapia presentan mejores tasas de respuesta en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El agregar terapia biológica en el ámbito neoadyuvante puede aumentar las tasas de respuesta patológicas completas en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado.

Con el objeto de determinar si el efecto de las terapias biológicas aunadas al tratamiento de quimioterapia y radioterapia aumenta el porcentaje de respuestas tumorales se diseñó este estudio fase II para evaluar esta combinación.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el porcentaje de respuestas completas clínicas y patológicas así como el perfil de seguridad, toxicidad y tolerancia con el tratamiento neoadyuvante con terapia biológica con Bevacizumab y Cetuximab en combinación con quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado?

1.5 HIPOTESIS

El uso de terapias biológicas como Bevacizumab y Cetuximab en el tratamiento neoadyuvante combinado con quimioterapia y radioterapia aumenta el porcentaje de respuestas clínicas y patológicas completas, siendo bien tolerado con toxicidad aceptable.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia en términos de respuesta tumoral clínica y patológica, seguridad en el aspecto de tolerancia y toxicidad, así como la factibilidad de la combinación de Bevacizumab y Cetuximab con quimioterapia y radioterapia como tratamiento neoadyuvante.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivo Primario:

Determinar la eficacia de la combinación de Bevacizumab y Cetuximab con quimioterapia y radioterapia como tratamiento neoadyuvante en términos de respuesta tumoral clínica y patológica.

Objetivo Secundario:

Evaluar tolerancia al tratamiento.

Investigar la seguridad, medida por Toxicidad relacionada al tratamiento.

Determinar la factibilidad de realizar la determinación de K-ras en tejido tumoral.

Conocer la disminución de la etapa clínica inicial y resecabilidad.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio Fase II que evalúa una muestra no probabilística consecutiva de casos con cáncer de recto localmente avanzado. Se pretende incluir una muestra mínima de 30 pacientes, durante un periodo de reclutamiento de un año, con la finalidad de cuantificar la respuesta tumoral al tratamiento y obtener los supuestos necesarios para un cálculo probabilístico que permitan establecer la necesidad o no de realizar estudios posteriores o incrementos en el tamaño de muestra. Se realizarán cortes de seguridad con cada 5 pacientes.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Consentimiento informado, firmado.

Edad ≥ 18 a 80 años.

Carcinoma del recto histológica ó citológicamente confirmado.

ECOG 0 – 2.

Tomografía computada y Resonancia magnética de abdomen y pelvis y/o Ultrasonido transrectal.

Contar con los siguientes estudios de laboratorio al menos 15 días previos a su ingreso.

Neutrófilos absolutos $\geq 1.5 \times 10^9/L$.

Cuenta plaquetaria $\geq 100 \times 10^9/L$.

Hemoglobina ≥ 11 g/dL (pudo haber sido transfundido para mantener o exceder este nivel de hemoglobina).

Tiempo de tromboplastina parcial activada (APPT) ≤ 1.5 x superior al límite normal (SLN).

Bilirrubina total ≤ 1.5 x SLN.

AST (TGO) y ALT (TGP) ≤ 2.5 veces SLN.

Depuración calculada de creatinina ≥ 50 ml/min.

Examen general de orina sin proteinuria.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes que han recibido previamente tratamiento con quimioterapia o cualquier terapia biológica o dirigida.

Historia de tratamiento de otro cáncer en los pasados 5 años o en la actualidad (excepto pacientes con cáncer de piel no melanoma ó carcinoma *in situ* de cervix).

Enfermedad cardiovascular clínicamente significativa, por ejemplo infarto miocárdico, angina inestable, NYHA \geq grado 2, insuficiencia cardíaca hipertensiva, arritmia que requiera medicación, hipertensión incontrolada.

Tratamiento con algún otro medicamento en investigación o participación en otro protocolo clínico de investigación 30 días antes de incluirse en el presente estudio.

Uso diario o administración reciente (dentro de los 10 días anteriores a la primera dosis planeada de tratamiento del estudio) de aspirina (> 325 mg/día) u otro medicamento anti-inflamatorio no esteroideo, excepto paracetamol.

Historia actual o reciente (dentro de los 10 días anteriores al inicio del presente estudio) de uso de dosis completas de anticoagulantes orales o parenterales o de medicamentos antitrombóticos con propósito terapéutico (como opuesto a profiláctico). Pacientes recibiendo anticoagulantes (o considerados candidatos o a recibirlos) como medicamento profiláctico por riesgo cardiovascular deberá continuar (o iniciar) el tratamiento apropiado al entrar al estudio.

Pacientes en tratamiento anticoagulante con warfarina.

Historia de eventos tromboembólicos o hemorrágicos dentro de los 6 meses inmediatos anteriores a la inclusión del presente estudio.

Evidencia de diátesis hemorrágica o coagulopatía.

Procedimiento de cirugía mayor, dentro de los 28 días previos al inicio del estudio.

Fistulas o herida no cicatrizada.

Pacientes que no tengan un tracto gastrointestinal intacto y aquellos incapaces de tomar medicamentos por la vía oral.

Hombres o mujeres con potencial de concebir que no usen métodos anticonceptivos efectivos.

4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

Toxicidad gastrointestinal o hematológica Grado 3-4 persistente o de repetición a pesar de reducción de dosis de quimioterapia.

Complicaciones locales con sangrado persistente o fístulas.

Retiro del consentimiento por parte del paciente para continuar el estudio.

Proteinuria significativa persistente por más de 45 días.

Progresión de la enfermedad.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Fase II, experimental, prospectivo, abierto, no comparativo.

6. DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Posterior a cumplir con los criterios de inclusión y exclusión así como la firma del consentimiento informado se programa el tratamiento de acuerdo al protocolo

El plan de tratamiento contempla: **(Anexo 16.3)**

Dos ciclos con esquema XELOX cada 3 semanas, con Capecitabina administración vía oral a 2000 mg/m²/día de los días 1 a 14 de cada ciclo, Oxaliplatino a 130 mg/m², aplicación endovenosa en 2 horas cada 3 semanas en fase de inducción.

Bevacizumab, aplicación endovenosa, trisemanal a dosis 7.5 mg/kg, 2 dosis durante la fase de inducción con esquema XELOX.

Capecitabina, administración vía oral, a 650 mg/m² cada 12 horas, continuo durante periodo de concomitancia con Radioterapia.

Cetuximab, aplicación endovenosa, cada dos semanas a dosis 400 mg/m² el día 1 de Radioterapia y posteriormente 250 mg/m² cada 2 semanas durante el periodo de concomitancia con Radioterapia. Este fármaco se administrará sólo en pacientes con reporte de K-ras no mutado.

Radioterapia conformacional externa a dosis de 50.4 Gy, (1.8Gy/fracción), 28 fracciones, 5 fracciones/semana.

Al inicio de cada ciclo de tratamiento se realizara:

Examen clínico completo incluyendo ECOG y determinación de constantes vitales

Biometría hemática completa

Química sanguínea de 3 elementos (Glucosa, Urea, Creatinina)

Enzimas y pruebas de funcionamiento hepático

Electrolitos séricos (Na, K, Cl, Ca, Mg)

Examen general de orina

Cetuximab y Capecitabina se darán en forma concurrente, con ajuste de dosis con reducción de 25% de dosis de Capecitabina en caso de toxicidad hematológica o gastrointestinal Grado 3-4. **(Anexo 16.4)**

Se realizara ajuste de dosis de los fármacos de acuerdo al grado de toxicidad presentada **(Anexo 16.5)**

Se realizará Tomografía computada abdomino pélvica, resonancia magnética abdomino pélvica y/o ultrasonido transrectal al termino de Radioterapia en un lapso de 4 semanas posteriores al término de Radioterapia.

Se programará procedimiento quirúrgico en un lapso de 4 a 6 semanas posteriores al término de Radioterapia.

7. DEFINICION DE VARIABLES Y UNIDADES DE MEDIDA

Estudios de Gabinete: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellos estudios de laboratorio que presenten alteraciones o sean considerados de importancia para la evolución, manejo y seguimiento de la paciente.

Valoración de la respuesta: Variable cualitativa, nominal con escala de medición basada en los criterios RECIST

Grado de Toxicidad: Variable cualitativa, ordinal, definida en grado de 1-5 de acuerdo a la CTCAE v4.0 del NCI (National Cancer Institute)

Toxicidad: Variable cualitativa, nominal, sin unidad de medición establecida, en la que se referirán aquellas manifestaciones clínicas producto de toxicidad por el uso de los medicamentos, consignándose durante las visitas.

Motivo de la suspensión: Variable cualitativa, nominal con escala de medición que comprende si el motivo de suspensión del tratamiento es por: Toxicidad, retiro de consentimiento, evento adverso serio, progresión de la enfermedad, o suspensión del tratamiento por el paciente y esta se consignará al concluir su valoración al fin del tratamiento.

Supervivencia Libre de Progresión: Desde el registro en el protocolo hasta la progresión, recaída o muerte de cualquier causa, lo que ocurra primero.

Supervivencia Global: Es definida desde el registro en el estudio hasta su muerte.

Numero de ciclos aplicados: Variable cuantitativa, discreta, con unidad de medida en números enteros, se registraran los ciclos aplicados.

Estadio Clínico (Etapa y TNM) (Anexo 16.1)

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

Se calcularán medidas frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y dispersión para las diversas variables. La comparaciones entre grupos para variables nominales se llevará acabo con prueba Chi2 o exacta de Fisher según la distribución de la frecuencias. La comparación entre grupos en las variables cuantitativas se realizará con prueba T Student o Suma de rangos de Wilcoxon según la distribución de las variables, en el caso de muestras relacionadas se aplicará prueba t pareada o rangos señalados de Wilcoxon. Se considerará significancia estadística cuando el valor de $p > 0.05$. El análisis se llevará acabo con el programa SPSS 17.0

8.1 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El objetivo primario es valorar respuesta tumoral, mediante la evaluación de la respuesta se realizara mediante los criterios de RECIST y respuesta patológica de la pieza quirúrgica.

Criterios RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

- **Respuesta Completa:** Desaparición de todas las lesiones.
- **Respuesta Parcial:** Disminución en un 30 % de la sumatoria de los diámetros mayores de todas las lesiones.
- **Progresión:** Incremento del 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.
- **Enfermedad Estable:** Cambios menores que no cumplen criterios de respuesta parcial ni progresión.
- **No evaluable:** Lesiones menores de 2 cm con técnicas convencionales o menores de 1 cm con Tomografía helicoidal, además de las lesiones en hueso, leptomeninges, ascitis, derrame pleural o pericárdico, carcinoma inflamatorio de la mama, linfangitis en piel o pulmón, lesiones quísticas y masa abdominales que se ha confirmado por técnicas imagenológicas.

9. RECURSOS

9.1 Humanos

Personal del Servicio de Oncología Médica (Residentes, Médicos Adscritos, Enfermeras)

Personal del Servicio de Radioterapia (Médicos Adscritos, Técnicos, Físicos y Enfermería en turno) para simulación, planeación y aplicación de Radioterapia

Personal de Laboratorio, para la toma de muestras y procesamiento de las mismas

Personal del Servicio de Radiología e Imagen (Médicos Adscritos, Residentes, Enfermería y Técnicos en turno) para la realización, procesamiento e interpretación de los estudios de gabinete

9.2 Físicos

Consultorios del área de consulta externa del servicio de Oncología médica (ubicados en el primer piso de la torre de Consulta externa), sala de aplicación de quimioterapia o en su defecto cama de hospitalización. Consultorios y salas de Radioterapia (ubicados en el sótano de la torre de hospitalización). Equipos del servicio de radiología e imagen.

9.3 Financiamiento

Proyecto de investigación no comercial.

Este estudio no cuenta con apoyo, respaldo o financiamiento por parte de la industria farmacéutica.

Los fármacos que se utilizaran forman parte del cuadro básico y están disponibles en este hospital.

10. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todo paciente ingresado al estudio deberá firmar una Carta de Consentimiento Informado, en donde en forma escrita y en lenguaje no médico se le explicará sobre los objetivos del estudio, el plan de tratamiento y los posibles efectos adversos del mismo.

El estudio se realizará de acuerdo a los lineamientos acerca de investigación en humanos con Criterios de la Convención de Helsinki y se adhieren a las regulaciones locales y nacionales en esta materia.

Cualquier modificación se someterá al Comité de Ética e Investigación.

11. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO

- Planeación de estudio y revisión de la literatura: Julio-Septiembre 2009
- Sometimiento al Comité de Ética: Noviembre 2009
- Inicio del estudio e inclusión de pacientes: Diciembre 2009
- Recolección preliminar de datos y análisis de la información para objetivo de tesis: Julio 2010
- Presentación de resultados e impresión de la tesis: Agosto 2010

12. RESULTADOS

Se presentan los resultados preliminares del tratamiento preoperatorio administrado con quimioterapia y radioterapia concomitante con terapia biológica el presente protocolo aún está en periodo de reclutamiento. Hasta el momento del presente reporte se reclutaron de noviembre de 2009 a junio de 2010 pacientes con diagnóstico de cáncer de recto referidos al Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” para manejo preoperatorio con quimioterapia y radioterapia concomitante.

Características de los pacientes

Se incluyen en el estudio nueve pacientes con cáncer de recto candidatos a recibir tratamiento neoadyuvante con mediana de edad de 44 años (rango 32-78 años), cinco pacientes fueron mujeres (55.5%) y cuatro hombres (44.5%). **(Tabla 1)** Entre las manifestaciones clínicas que presentaban los pacientes al momento del diagnóstico eran sangrado transrectal (100%), estreñimiento (78%), dolor abdominal y en región perianal (78%) y pérdida de peso (33%). La mediana de edad entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de cuatro meses (rango 1-25 meses). La etapa clínica al momento del diagnóstico era IIA en cinco pacientes (55.5%) y IIIB en cuatro pacientes (44%). El 100% de los pacientes se encontraban con un ECOG entre 0 y 1. Una paciente requirió de colostomía por cuadro de oclusión intestinal la cual se realizó una semana previa al inicio de tratamiento.

Todos los pacientes contaban con estudios de laboratorio basales entre los resultados se encontraban con niveles de hemoglobina menores a 10mg/dl en tres pacientes (33%) los cuales requirieron de transfusión sanguínea para el inicio del tratamiento, el resto de los pacientes con biometría hemática en parámetros normales. Dos pacientes presentaban ligera elevación de enzimas hepáticas previo al inicio de tratamiento, que no requirió de manejo adicional. El resto de los pacientes se encontraban con niveles de laboratorio normales.

Valoración inicial

A todos los pacientes se les realizaron como estudios de extensión basales radiografía de tórax, tomografía abdomino pélvica, colonoscopia y resonancia magnética de hueso pélvico. La resonancia magnética se consideró como estudio basal al tratamiento para determinar la extensión tumoral a la pared del recto y este mismo estudio junto con la colonoscopia y biopsia como estudio de control para valorar respuesta tumoral en todos los pacientes una vez concluido el tratamiento neoadyuvante. A un paciente se le realizó ultrasonido transrectal como estudio basal.

A todos los pacientes se les realizó determinación de mutación de gen K ras por un laboratorio externo al hospital, determinándose sobre el material de biopsia en bloque de parafina. Siete pacientes (78%) presentaron K-ras no mutado o “wild type”, y dos pacientes (22%) presentaron mutación del gen k-ras.

Tabla 1. Características de los pacientes

No. Pacientes	9	
Mediana de edad	44 años	
Rango	(32-78 años)	
Característica	N	%
Sexo		
Hombres	4	44.5
Mujeres	5	55.5
Síntomas		
Sangrado	9	100
Estreñimiento	7	78
Dolor	7	78
Pérdida de peso	3	33
ECOG		
0	1	11
1	8	89
Antecedentes		
Familiares con Ca	4	44.5
Tabaquismo	2	22
Alcoholismo	3	33
Hipertensión arterial	2	22
Diabetes Mellitus	1	11
Colostomía	1	11
Transfusión por anemia	3	33
Estudios iniciales		
Colonoscopia	9	100
Radiografía de tórax	9	100
Tomografía abdominopélvica	9	100
Resonancia magnética	9	100
Ultrasonido transrectal	1	11
Adenocarcinoma	9	100
Bien diferenciado	3	33
Moderadamente diferenciado	4	44.5
Poco diferenciado	2	22
Etapa clínica		
IIA	4	44.5
IIIB	5	55.5

Evaluación de toxicidad

Se realizó un análisis por fases de tratamiento para determinar la seguridad de la combinación de quimioterapia, radioterapia y terapia biológica.

De los nueve pacientes que han recibido la primera fase de tratamiento con dos ciclos de esquema XELOX (Capecitabina + Oxaliplatino) con Bevacizumab, los eventos adversos registrados se reportan en la **tabla 2**. Dos pacientes requirieron de ajuste de 25% de la dosis de quimioterapia por elevación de enzimas hepáticas grado 2. Una paciente presentó sangrado transrectal posterior a la administración del primer ciclo de quimioterapia, que ameritó manejo con transfusión de concentrados eritrocitarios y se autolimitó, requiriendo suspensión temporal de la quimioterapia y se suspendió la administración de bevacizumab para el segundo ciclo, sin embargo la paciente previo a la administración del tratamiento ya había presentado episodios de sangrado. Una paciente por cirugía de colostomía derivativa una semana previa al inicio del tratamiento, no recibió la primera dosis de Bevacizumab por considerarse un factor de riesgo por la cirugía reciente. En general el tratamiento fue bien tolerado, presentando toxicidad común a este tipo de tratamiento en la mayoría grado 1-2.

El segundo ciclo de quimioterapia fue diferido en dos pacientes, en un paciente siete días por inasistencia a consulta en un paciente y en otro paciente nueve días por haber presentado sangrado.

Tres de los cinco pacientes (60%) que completaron el tratamiento recibieron manejo con Cetuximab por determinación de k-ras no mutado presentando como toxicidad propia del medicamento rash en el 100% de los pacientes. De forma global, los efectos adversos registrados en ésta fase se presentan en la **Tabla 3**.

En un paciente se suspendió el tratamiento de quimiorradioterapia por presentar radiodermatitis grado 3. En un paciente se realizó ajuste de dosis de Capecitabina por elevación de enzimas hepáticas grado 1-2.

Tabla 2: Descripción de eventos adversos presentados en fase de inducción con esquema XELOX + Bevacizumab.

Descripción	CICLO 1		CICLO 2	
	Grado 1-2 N (%)	Grado 3-4 N (%)	Grado 1-2 N (%)	Grado 3-4 N (%)
Leucopenia	0	0	0	0
Neutropenia	0	0	0	0
Anemia	2 (22%)	0	1 (10%)	0
Trombocitopenia	0	0	0	0
Náusea	4 (44%)	0	3 (33%)	0
Emesis	4 (44%)	0	3 (33%)	0
Diarrea	0		1 (10%)	0
Mucositis	0	0	1 (10%)	0
Síndrome mano- pie	4 (44%)	0	3 (33%)	0
Neuropatía	8 (89%)*	0	1 (10%)	0
Astenia	3 (33%)	0	0	0
Sangrado	0	1(10%)	0	0
Hipertensión arterial	0	0	0	0
Proteinuria	0	0	0	0
Transaminasemia	2 (22%)	0	0	0

* La neuropatía reportada no se encuentra en relación a la adición de Bevacizumab.

Tabla 3: Descripción de eventos adversos presentados en fase de concomitancia con RT con Capecitabina +/- Cetuximab.

Descripción	Grado 1-2 N (%)	Grado 3-4 N (%)
Leucopenia	0	0
Neutropenia	0	0
Anemia	2 (40%)	0
Trombocitopenia	0	0
Náusea	3 (60%)	0
Emesis	2 (40%)	0
Diarrea	4 (80%)	
Mucositis	2 (40%)	0
Síndrome mano- pie	3 (60%)	0
Neuropatía	1 (20%)	0
Astenia	2 (40%)	0
Sangrado	0	1(20%)
Transaminasemia	1 (20%)	0
Radiodermatitis	3 (60%)	1 (20%)
Hematuria	1 (10%)	0
Disuria	3 (60%)	0
Proctitis	3 (60%)	0
Rash	3 (60%)	0

Evaluación de respuesta

Hasta el momento del presente análisis, se han incluido al protocolo de tratamiento nueve pacientes. Cinco de ellos han completado el tratamiento neoadyuvante. Dos pacientes se encuentran en la fase de concomitancia y dos pacientes más en fase de inducción.

A los cinco pacientes que completaron el tratamiento neoadyuvante se les realizaron estudios de control para valorar respuesta tumoral, que incluyeron colonoscopia con toma de biopsias, resonancia magnética de hueso pélvico. En un paciente se realizó ultrasonido transrectal de control.

Por resonancia magnética se describe respuesta parcial en 4 pacientes y en un paciente solo se describe engrosamiento de pared del recto como cambio postratamiento, sin describir neoplasia.

Por la descripción del reporte oficial de colonoscopia tres pacientes presentaron respuesta parcial y un paciente presentó respuesta completa. El reporte histopatológico de las biopsias realizadas a estos cinco pacientes, en tres pacientes se reporta persistencia tumoral y en dos pacientes por el reporte de biopsia solo se describe proctitis postradiación, sin evidencia de células malignas.

Sólo en dos pacientes se ha realizado cirugía hasta este momento, en ambos casos se realizó resección abdominoperineal, sin presentar complicaciones relacionadas con el tratamiento quirúrgico ni en relación al tratamiento previo recibido.

Una paciente, posterior a completar el tratamiento neoadyuvante, se negó a recibir tratamiento quirúrgico y no acudió a consultas posteriores.

Dos pacientes más que completaron el tratamiento neoadyuvante se encuentran en espera de cirugía, permaneciendo en tiempo estimado entre finalización de neoadyuvancia y procedimiento quirúrgico.

Solo se cuenta hasta el momento con reporte histopatológico de pieza quirúrgica de un paciente. Reportándose sin evidencia de células neoplásicas. Considerándose para efectos del presente estudio como respuesta patológica completa. En este caso, por solo reportarse un ganglio en pieza quirúrgica, se decidió dejar manejo adyuvante con Capecitabina monodroga.

El protocolo de estudio continúa en fase de reclutamiento para evaluaciones posteriores de respuesta patológica completa.

13. DISCUSIÓN

El presente estudios fase II, tiene como objetivo primario determinar el beneficio en respuestas patológicas completas. En el presente estudio preliminar se presenta un análisis preliminar de seguridad del tratamiento a pacientes incluidos al protocolo que han completado el manejo neoadyuvante independientemente del procedimiento quirúrgico.

Con respecto a las características de los pacientes, aunque la mediana de edad se encuentra entre las cifras reportadas en la literatura, la mayoría de los pacientes pertenecen a edades menores de 45 años, con predominio del sexo masculino, contrario a lo reportado en la literatura. (15)

Los síntomas presentes en este pequeño grupo de pacientes se encuentran dentro de los reportados con porcentajes muy similares, en general siendo los síntomas más frecuentes sangrado, alteraciones del hábito intestinal y dolor abdominal tal como se reporta en éste estudio. (16)

Con respecto a los estudios de imagen considerados estudios basales para estadificación y control para evaluación de respuesta, entre los estudios más importantes se encuentra la colonoscopia mayor utilidad en visualización directa de las lesiones tumorales. La tomografía de abdomen tiene mayor sensibilidad y especificidad principalmente para descartar actividad metastásica.

La resonancia magnética es un estudio cuya principal aportación a el estudio inicial de los pacientes se encuentra en la determinación de la extensión tumoral a nivel de pared de recto e invasión a mesorrecto con extensión y margen circunferencial del tumor, así como invasión ganglionar, reportándose sensibilidad de 75 a 85% para determinación del tamaño tumoral y del 60 al 65% para determinación de invasión ganglionar. El ultrasonido endorrectal tiene mayor sensibilidad en la determinación del tamaño tumoral de 80 a 95% en la determinación de tamaño tumoral y 70 a 75% en la determinación de invasión ganglionar. (17, 18) El estudio MERCURY demostró que la resonancia magnética como estudio aislado es mejor en predecir el margen de

resección circunferencial en el procedimiento quirúrgico, alcanzando una especificidad del 92%. (19)

La determinación de la etapa clínica como un factor importante en pacientes con cáncer de recto es vital en la determinación del tratamiento a recibir en éstos pacientes. (20) Se ha demostrado el mayor beneficio en pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante en quienes se presenta respuesta patológica completa posterior a tratamiento quirúrgico. (21)

Los estudios de imagen de control, que se realizan para reestadificar a los pacientes posterior al tratamiento neoadyuvante de acuerdo a algunos estudios reportados, pueden subestimar los porcentajes de respuestas patológicas completas al comparar los resultados de las repuestas analizadas en la pieza quirúrgica con las respuestas clínicas estimadas por estudios clínicos y paraclínicos, en estos estudios, las remisiones clínicas suelen ser mayores que las repuestas patológicas, de acuerdo a reportes en diferentes estudios, siendo 19% vs 10% y 78% vs 21% en dos estudios reportados. (22,23)

Con el intento de buscar nuevas combinaciones con las que se obtenga mayor porcentaje de respuestas patológicas y de forma indirecta mejores resultados en supervivencia tanto global como libre de enfermedad, se están corriendo actualmente múltiples estudios en los que se evalúan diferentes combinaciones que han incluido, como en el presente estudio, nuevos fármacos de quimioterapia y terapia biológica en el manejo neoadyuvante en combinación con radioterapia. (6,8,10,24-27)

Con la misma intención en el presente estudio se evalúa ésta combinación de quimiorradioterapia concomitante preoperatoria en combinación con terapia biológica de forma inicial en el primer estudio histopatológico reportado de uno de los casos sometidos a cirugía, se demostró respuesta patológica completa. Los reportes de biopsias realizados por colonoscopia con respuesta patológica en material de biopsia del 22% de los pacientes y con al menos por reporte de estudios de imagen con respuesta parcial en cuatro de cinco pacientes que completaron tratamiento neoadyuvante y respuesta completa por imagen en un paciente. Sin embargo, por el pequeño número de la muestra aún es anticipado emitir conclusiones sobre respuesta tumoral en base a este estudio. Tal como

este estudio, actualmente en el ámbito neoadyuvante se está evaluando el papel de la terapia biológica en pacientes con cáncer de recto en diferentes centros en el mundo. (24-27)

Con respecto a la tolerancia y los efectos adversos registrados en el presente estudio en general, con la mayoría de los eventos reportados en grado 1-2, similares a los reportados en los estudios con manejo convencional con quimiorradioterapia preoperatoria. (29) Relacionado al manejo con quimioterapia se presentó elevación de enzimas hepáticas que fue controlado posterior a la reducción de la dosis de quimioterapia.

Con respecto a la toxicidad relacionada con la adición de la terapia biológica, se registró presencia de sangrado en relación al manejo con Bevacizumab que requirió de manejo con transfusiones sanguíneas, siendo este un efecto relacionado a este medicamento, sin embargo no se reportaron datos de hipertensión, proteinuria o perforación intestinal siendo estos también efectos relacionados al tratamiento con Bevacizumab. (12) En el periodo de tratamiento concomitante la adición de Cetuximab solo agregó como toxicidad el rash descrito como efecto esperado en la mayoría de los pacientes que reciben este tratamiento. (13-14).

En base a los efectos adversos reportados con este esquema de tratamiento, sin incrementar la toxicidad reportada con el tratamiento estándar neoadyuvante, se puede considerar esta una opción de manejo segura, sin embargo, se requiere de un mayor número de pacientes para establecer conclusiones más firmes en base a seguridad y principalmente para determinar el efecto del tratamiento en respuestas patológicas para determinar su eficacia como se pretende en el objetivo primario de éste estudio.

14. CONCLUSIONES

En base a los resultados preliminares de éste estudio se puede considerar como una opción de tratamiento segura, sin incremento importante en la toxicidad descrita.

Se requiere incluir un mayor número de pacientes para determinar con validez estadística la eficacia y seguridad de éste tratamiento.

15. BIBLIOGRAFIA

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Pattern of incidence, mortality and prevalence across five countries: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*;24:2137-2150.
2. GITSG. Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1985;312:1465-1472.
3. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991;324:709-714.
4. Cammá C, Giunta M, Florica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1008-1015.
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant therapy for rectal cancer: a systemic review of 22 randomized trials involved 8507 patients, *Lancet* 2001;358:1291-1304.
6. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer with high-dose radiation and oxaliplatin-containing regimen: The Lyon RO-04 phase II Trial. *J Clin Oncol*; 2003:1110-1124.
7. Brown C, Ternet A, Thorson AG, et al. Response to preoperative chemoradiation in stage II and III rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1189-1193.
8. Nohiumddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650-655.
9. Ben-Josef E. Capecitabine and radiotherapy as neoadjuvant treatment for rectal cancer. *Am J Clin Oncol* 2007;30:649-655.
10. Carlomagno C, Farella A, Bucci L, et al. Neo-adjuvant treatment of rectal cancer with capecitabine and oxaliplatin in combination with radiotherapy: a phase II study. *Ann Oncology* 2009;20:906-912.

11. Perry MC. The Chemotherapy source book, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008
12. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-2342.
13. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, et al. Randomize phase II trial of cetuximab, bevacizumab and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer; The BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-4561.
14. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2006;354:567-578.
15. Eddy DM. Screening for colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1990;113:373.
16. Speights VO, Johnson MW, Stoltenberg PH, et al. Colorectal cancer: Current trends in initial manifestations. *South Med J* 1991; 84:575.
17. Koh JL, Yan TD, Glinn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2009;16:327.
18. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668.
19. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BJM* 2006;333:779-84.
20. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368.
21. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688.

22. Hiotis SP, Weber SM, Cohen AM, et al. Assessing the predictive value of clinical complete response to neoadjuvant therapy for rectal cancer: an analysis of 488 patients. *J Am Coll Surg* 2002;194:131.
23. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005;23:3475.
24. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020.
25. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II Trial of neoadjuvant Bevacizumab, Capecitabine, and Radiotherapy for Locally Advanced Rectal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:824.
26. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, Anderluh F. A phase II study of Cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:244.
27. Debucquoy A, Haustermans K, Daemen a, et al. Molecular response to Cetuximab and efficacy of preoperative Cetuximab-based chemoradiation in rectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2751.
28. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731.

16. ANEXOS

16.1 Clasificación TNM del Cáncer de recto

16.2 Hoja de Recolección de Datos

16.3 Programa de tratamiento

16.4 Criterios de Toxicidad

16.5 Tabla de ajuste de dosis de acuerdo a toxicidad

16.6 Carta de consentimiento Informado

ANEXO 16.1 Sistema de estadificación TNM de acuerdo a la AJCC 2003

Tumor primario (T)

TX: Tumor primario no puede ser evaluado

T0: No hay evidencia de tumor primario

Tis: Carcinoma *in situ* – intraepitelial o invasión a la lámina propia*

T1: Tumor que invade la submucosa

T2: Tumor que invade la lámina propia

T3: Tumor que invade hacia la muscular propia hacia la serosa, ó tejidos pericólicos y perirrectales no peritonizados

T4: Tumor que invade directamente a otros órganos o estructuras y/o perfora peritoneo visceral**

** Tis incluye células tumorales confinadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) o lámina propia (intramucosa) sin extensión hacia la muscular mucosa o submucosa*

*** Invasión directa en T4 incluye invasión a otros segmentos del recto hacia la serosa (Ej. Invasión a colon sigmoides por carcinoma de colon).*

El tumor que se adhiere macroscópicamente a otros órganos o estructuras es clasificado T4. Sin embargo, si microscópicamente no se adhiere a otros órganos se debe estadificar pT3. Se debe identificar invasión vascular y linfática.

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX: Ganglios linfáticos regionales pueden ser evaluados

N0: No existe metástasis ganglionar linfática regional

N1: Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales

N2: Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

Metástasis a distancia (M)

MX: Metástasis a distancia que no puede ser evaluada (no evaluada por modalidad alguna)

M0: No hay metástasis a distancia

M1: Metástasis a distancia*

** Metástasis a ganglios iliacos externos o iliacos comunes se clasifican como M1.*

Agrupación por estadios del AJCC

Estadio 0

Tis, N0, M0

Estadio I

T1, N0, M0

T2, N0, M0

Estadio IIA

T3, N0, M0

Estadio IIB

T4, N0, M0

Estadio IIIA

T1-2, N1, M0

Estadio IIIB

T3-4, N1, M0

Estadio IIIC

Cualquier T, N2, M0

Estadio IV

Cualquier T, cualquier N, M1

ANEXO 16.2 HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE INDUCCION Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO CON RADIOTERAPIA COMO REGIMEN PREOPERATORIO EN PACIENTES CON CANCER RECTAL LOCALMENTE AVANZADO.

VISITA BASAL

RFC-No Px
Iniciales
Fecha
Centro

Nombre	
Edad:	Teléfono:
Dirección:	

Peso en kg	Talla en cm	SC en m ²	FC por minuto	FR por minuto	TA en mmHg
------------	-------------	----------------------	---------------	---------------	------------

Diagnostico patología

Fecha de diagnostico oficial (d/m/a)			
---------------------------------------	--	--	--

Estirpe:			
T	N	M	Etapas final
Otros			

Antecedentes de importancia

Diagnostico	Fecha de diagnostico		Activo		Tratamiento actual	
	m	A	SI	NO	SI	NO
Respiratorio						
Cardiológico						
Vascular						
Digestivo						
Endocrino						
Alergias						
Otro						
Otro						

Medicamentos no oncológicos

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio	
		M	a

CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

ECOG	
CARDIOPULMONAR	
ABDOMEN	
COLOSTOMIA	
TACTO RECTAL	
EXTREMIDADES	
OTRO	
OTRO	

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y OTROS

Laboratorio Fecha estudio (día, mes, año) _____

LAB	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		BT		
LEUC		BD		
NEUT		DHL		
PLAQ		FA		
ALB		CA		
ALT		MG		
AST		ACE		
CS		OTROS		
GLUCOSA				

HB-Hemoglobina, LEUC-Leucocitos, NEUT-Neutrófilos totales, PLAQ-Plaquetas, ALB-Albumina, CS-Creatinina sérica, BT-Bilirrubina total, BD-Bilirrubina directa, FA-Fosfatasa alcalina, CA-Calcio

ESTUDIOS DE GABINETE Y OTROS

Estudio	Realizado	Fecha			Metástasis		Otros datos
		D	M	A	SI	NO	
TT							
Colonoscopia							
USG-TR							
TAC-AP							
RNM-AP							

EKG				
ECO				

TT-Tele de tórax, USG TR Ultrasonido transrectal, TAC-AP Tomografía abdomino pélvica, RNM AP- Resonancia magnética abdomino pélvica, EKG-Electrocardiograma, ECO-Ecocardiograma

EXPLORACIÓN ONCOLÓGICA Y MEDICIONES

Sitio	Dato
1	
2	
3	
4	

Solo reportar datos relevantes o de importancia

Dra. Elvira Gómez Gómez

VISITAS SUBSECUENTES

RFC-No Px
Iniciales
Fecha
Centro

CICLO

Peso en kg	Talla en cm	SC en m ²	FC por minuto	FR por minuto	TA en mmHg
------------	-------------	----------------------	---------------	---------------	------------

Laboratorio **Fecha estudio** (día, mes, año) _____

LAB	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		BD		
LEUC		BI		
NEUT		POTASIO		
PLAQ		CALCIO		
CS		DHL		
ALT		APE		
AST		OTROS		
GLUCOSA				
BT				

ESTUDIOS DE GABINETE Y OTROS

Estudio	Realizado	Fecha			Metástasis		Otros datos
		D	M	A	SI	NO	
TT							
Colonoscopia							
USG-TR							
TAC-AP							
RNM-AP							

TT-Tele de tórax, USG TR Ultrasonido transrectal, TAC-AP Tomografía abdomino pelvica, RNM AP- Resonancia magnética abdominopelvica.

EXPLORACIÓN ONCOLOGICA Y MEDICIONES

Sitio	Dato
1	
2	
3	
4	

Solo reportar datos relevantes o de importancia.

TRATAMIENTO

	No	CICLO	NUMERO DE DOSIS DIFERIDAS
XELOX + BEVACIZUMAB			
CAPECITABINA +/- CETUXIMAB			
RADIOTERAPIA			

TABLA DE AJUSTE DE TOXICIDAD

	SI SE HIZO AJUSTE DE DOSIS REGISTRAR
--	--------------------------------------

Medicamentos concomitantes

Medicamento	Indicación y dosis día	Fecha Inicio			
		M		a	

EFFECTOS ADVERSOS:

El registro de los eventos tóxicos de esta página corresponde al efecto del ciclo previo
--

Graduación si no existe OMS Criterios de la OMS	Ausente Grado 0	Leve Grado 1	Moderado Grado 2	Severo Grado 3	Severo Grado 4
Síndrome mano-pie					
Mucositis					
Diarrea					
Emesis					
Neutropenia					
Anemia					
Trombocitopenia					
Linfopenia					
Hipertensión					
Alopecia					
Elevación ALT/AST					
Elevación de fosfatasa alcalina					
Elevación de creatinina					
Elevación de Bilirrubina Total					
Peso (aumento)					
Astenia					
Rash					
Sangrado					
Reacción alérgica					
Otro:					
Otro:					

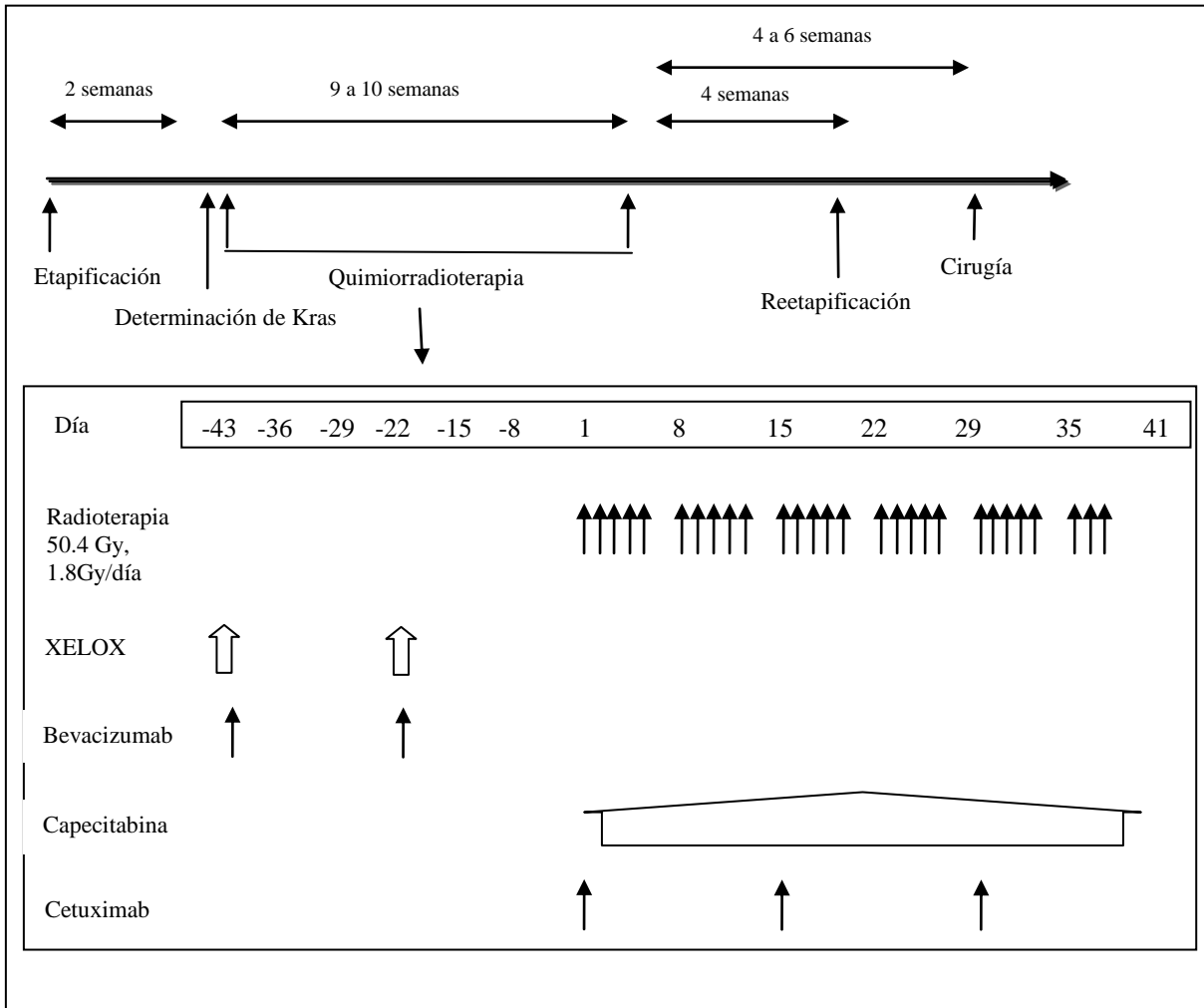
Evaluación de respuesta clínica (Este parámetro solo es obligatorio cada 3 ciclos)

Enfermedad medible (Colonoscopia, TAC, RMN, USG):

Respuesta Completa	
Respuesta parcial	
Enfermedad estable	
Progresión	
No evaluable	

Dra. Elvira Gómez Gómez

ANEXO 16.3 PROGRAMA DE TRATAMIENTO



ANEXO 16.4

Criterios de Eventos adversos versión 4.0

Sangre y Medula Ósea

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Hemoglobina	10.0-LN	10.0-8.5g/dl	8.0-6.5g/dl	< 6.5g/dl	Muerte
Leucocitos	3.0-LN	3.0-2.0	2.0-1.0	<1.0	Muerte
Neutrófilos	1.5-LN	1.5-1.0	1.0-0.5	< 0.5	Muerte
Plaquetas	75mil- LN	75-50	50-25	< 25	Muerte

Cardiovascular

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Hipertensión	Asintomática, transitoria(<24 hrs) incremento de >20mmhg (diastólica) o > 150/100, intervención no indicada	Recurrente o persistente(>24 hrs) incremento de >20mmhg (diastólica) o > 150/100, puede estar indicada monoterapia	Requiere mas de 1 droga para su control o de tratamiento mas intensivo	Con consecuencias que ponen en peligro la vida (Emergencia hipertensiva)	Muerte
Disfunción ventricular diastólica	Asintomática intervención no indicada	Asintomática intervención indicada	IC sintomática, responde a tratamiento	IC refractaria, pobremente controlada, indicado trasplante	Muerte
Disfunción ventricular sistólica	Asintomática, FEVI 60-50%	Asintomática, FEVI 50-40%	IC Sintomática, responde al tratamiento, FEVI 40-20%	IC Refractaria, pobremente controlada, FEVI < 20%, trasplante indicado	Muerte

Síntomas Constitucionales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Fatiga (astenia, malestar)	Leve	Moderada, dificultad para realizar algunas actividades diarias	Severa, interfiere con las actividades diarias	Incapacitante	-
Fiebre (en ausencia de Neutropenia)	38-39	39-40	>40 < 24hrs	>40 > 24 hrs	Muerte
Insomnio	Ocasional, no interfiere con la función	Dificultad para conciliar el sueño que interfiere con la función pero no con las AD	Frecuente, interfiere con las AD	Incapacitante	-

Dermatológico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Alopecia	Adelgazamiento/Parques	Completa	-	-	-
Hiperpigmentación	Ligera o localizada	Marcada o Generalizada	-	-	-
Reacción en sitio de inyección/ Cambios de Extravasación	Dolor, Ardor, Eritema	Dolor o Hinchazón con Inflamación o flebitis	Ulceración o necrosis severa, intervención quirúrgica esta indicada	-	-
Cambios en uñas	Decoloradas, Quebradizas	Perdida completa o parcial, dolor en lecho ungueal	Interfiere con AD	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema y descamación	Pone en peligro la vida o Incapacitante	Muerte

Rash/ Descamación	Erupción macular o papular o eritema sin síntomas asociados	Erupción macular o papular o Eritema con prurito u otros síntomas asociados, descamación localizada u otras lesiones que cubren < 50% SC	Severa, Eritrodermia generalizada o Erupción macular o papular o vesicular, Descamación que cubre > del 50%	Exfoliación generalizada, Ulcerativa, Dermatitis bullosa	Muerte
Síndrome de Mano-Pie	Cambios mínimos o Dermatitis (eritema no doloroso)	Cambios manifiestos (edema, ampollas, sangrado, descamación) que no interfieren con la función	Dermatitis ulcerativa o cambios manifiestos con dolor que interfieren con la función	-	-
Dermatitis por Radiación	Eritema o descamación seca	Eritema moderado a severo, descamación en parches confinado a campos radiados, edema moderado	Descamación de áreas fuera del campo radiado, sangrado inducido por traumas menores o abrasión	Consecuencias que ponen en peligro la vida, necrosis o ulceración de toda la dermis, sangrado espontáneo requiere de injertos de piel	Muerte

Gastrointestinales

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Anorexia	Perdida del apetito sin alteración en hábitos de comer	Ingesta oral alterada, sin pérdida significativa de peso o desnutrición, indicados suplementos nutricionales	Asociado a pérdida significativa de peso desnutrición, indicada Nutrición a través de sondas o NPT	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte

Constipación	Ocasional o Intermitente, uso ocasional de laxantes o enemas	Persistente, uso regular de laxantes o enemas	Interfiere con las AD, desimpactación manual esta indicada	Con consecuencias que ponen en peligro la vida	Muerte
Diarrea	Incremento < de 4 evacuaciones al día; incremento leve en el gasto de la ostomía comparada a la basal	4-6 evacuaciones al día, no interfiere con AD, Indicado tx con líquidos IV por < 24 hrs; incremento moderado en el gasto, no interfiere con la AD	> 7 evacuaciones al día, interfiere con las AD, Incontinencia severa, requiere hospitalización, Líquidos IV > 24 hrs, incremento severo en el gasto, interfiere con la AD	Consecuencias que ponen en peligro la vida (colapso circulatorio)	Muerte
Xerostomía	Sintomática sin alteración significativa en la dieta	Alteración significativa en la ingesta oral	Conduce a incapacidad para ingesta oral adecuada, indicado, hidratación IV, nutrición por Sonda o NPT	-	-
Mucositis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parches ó formación de Pseudo-membranas	Ulceraciones confluentes ó Pseudomembranas, sangrado con traumas mínimos	Pone en peligro la vida	Muerte
Vómito	1-2 episodios en 24 hrs (separados por 5 minutos)	3-5 episodios en 24 hrs (Separados por 5 minutos)	>6 episodios en 24 hrs Líquidos IV están indicados por un periodo >24 hrs	Pone en peligro la vida	Muerte
Proctitis	Molestia rectal, no requiere intervención médica	Síntomas (molestia rectal, sangrado, o moco rectal) requiere intervención médica	Síntomas severos: urgencia fecal, incontinencia fecal	Consecuencias que afectan la vida diaria, requiere intervención urgente	Muerte

Fístula rectal	Asintomática sólo diagnóstico por observaciones clínicas; no requiere intervención	Sintomática altera la función gastrointestinal	Afección severa de la función gastrointestinal. Requiere hospitalización y manejo quirúrgico	Consecuencias que ponen en peligro la vida, requiere intervención urgente	Muerte
Perforación rectal	-	Sintomática Requiere intervención médica	Síntomas severos Requiere manejo quirúrgico electivo	Consecuencias que ponen en peligro la vida, requiere intervención quirúrgica urgente	Muerte
Sangrado gastrointestinal bajo	Moderado, No requiere intervención	Síntomas moderados, intervención médica o mínima cauterización	Requiere transfusión, intervención radiológica endoscópica o quirúrgica	Consecuencias que ponen en peligro la vida, requiere intervención quirúrgica urgente	Muerte

Metabólico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
FA	Normal a 2.5	2.5-5.0	5.0-20.0	>20.0	-
BT	Normal a 1.5	1.5 - 3.0	3.0 -10.0	>10.0	-
ALT	Normal a 3.0	2.5-5.0	5.0-20.0	>20.0	-
AST	Normal a 3.0	3.0-5.0	5.0-20.0	>20.0	-
CrS	1-1.5 del basal	1.5-3.0	3.0-6.0	> 6.0	
Hipomagnesemia	Normal a 1.2	1.2-0.9	0.9-0.7	<0.7ng/dL	Muerte

Neurológico

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Neuropatía sensitiva	Asintomático pérdida de reflejos tendinosos profundos, parestesias, sin interferir con la función	Alteración sensorial o parestesias que interfieren con la función pero no con las AD	Alteraciones sensoriales o parestesias que interfieren con las AD	Incapacitante	Muerte
Neuropatía Motora	Asintomático debilidad demostrada solo al EF	Debilidad sintomática que interfiere con la función pero no con la AD	Debilidad que interfiere con la AD, Necesita asistencia para caminar	Incapacitante	Muerte

Ocular/ Visión

EVENTO ADVERSO	1	2	3	4	5
Ambliopía	Sintomático, no interfiere con la función	Sintomático que interfiere con la función pero no con la AD	Sintomático que interfiere con la AD	Incapacitante	-
Epifora	Sintomático, intervención no indicada	Sintomático, interfiere con la función pero no con la AD	Sintomático, interfiere con la AD	-	-

ANEXO 16.5 TABLA DE AJUSTE DE DOSIS

Ajuste de dosis de acuerdo a Toxicidad presentada				
	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
1er evento	Sin cambio	ERG y reiniciar a misma dosis	ERG y ajustar dosis con reducción del 25%	ERG y ajustar dosis con reducción del 25% Valorar salir del protocolo
2do evento	Sin cambio	ERG y ajustar dosis con reducción del 25%	ERG y ajustar dosis con reducción del 25% Valorar salir del protocolo	Sale del protocolo
3er evento	Sin cambio	ERG y ajustar dosis con reducción del 25%	Sale del protocolo	Sale del protocolo

ERG: Esperar resolución a grado 1 ó grado 0

ANEXO 16.6

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE INDUCCION Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO CON RADIOTERAPIA COMO REGIMEN PREOPERATORIO EN PACIENTES CON CANCER RECTAL LOCALMENTE AVANZADO.

Usted está siendo invitado a participar en un estudio prospectivo para evaluar la eficacia seguridad y factibilidad de la terapia de combinación de terapia biológica con Bevacizumab con Quimioterapia con el esquema XELOX (Capecitabina y Oxaliplatino) como manejo de inducción y posteriormente durante el tratamiento con Radioterapia se administrará de forma concomitante Quimioterapia con Capecitabina asociado o no a otra terapia biológica con Cetuximab, el cual se administrará en los pacientes que no presenten una mutación específica que se encuentra en los tejidos tumorales de algunos pacientes. Las terapias biológicas son agentes novedosos que no son Quimioterapia, se trata de agentes que actúan específicamente y a nivel molecular contra las células del cáncer (Bevacizumab y Cetuximab). Ambos fármacos han demostrado ser activos en pacientes que presentan cáncer colorrectal en etapas metastásicas con en pacientes con recaída de cáncer colorrectal en otros órganos.

El tratamiento de quimioterapia en forma concomitante con Radioterapia es un régimen estudiado ampliamente y aprobado como tratamiento preoperatorio en pacientes con cáncer de recto avanzado. Las terapias biológicas (Bevacizumab y Cetuximab) se han estudiado ampliamente en pacientes con tumores metastásicos, se describen reducciones en el tamaño del tumor de alrededor del 40% cuando se administran junto con quimioterapia. La combinación de las terapias biológicas con quimioterapia y radioterapia de forma preoperatoria no se han estudiado ampliamente hasta el momento. Lo que esperamos con este estudio es que al dar la combinación se incrementen las posibilidades de controlar en forma importante el tumor, con reducción del tamaño tumoral, siendo este el objetivo primario de nuestro estudio. Además pretendemos evaluar la tolerancia de esta combinación y su efecto sobre el tumor posterior a la cirugía, además esperamos prolongar el tiempo sin enfermedad y lo más importante prolongar la supervivencia global pero por el otro lado se debe demostrar que estas terapias en combinación no incrementan la toxicidad.

Para fines de este estudio usted recibirá posterior a la realización de estudios de imagen que comprenden estudios de laboratorio, colonoscopia, tomografía de abdomen, resonancia magnética y/o ultrasonido transrectal. Posteriormente recibirá de forma inicial dos ciclos de quimioterapia basada en dos fármacos (capecitabina y oxaliplatino) en combinación con bevacizumab. Se realizará una determinación en el tejido tumoral que determina si existe o no una mutación específica denominada K-ras, en caso de no existir mutación será candidato a recibir el medicamento cetuximab, el cual se administrara cada dos semanas en combinación con capecitabina durante el periodo de radioterapia. Una vez terminado el tratamiento, se realizaran nuevamente los estudios de imagen antes mencionados con el fin de determinar la respuesta del tumor al tratamiento. Y finalmente se realizará la cirugía indicada por su cirujano tratante, con el respectivo análisis histopatológico del material obtenido en la cirugía.

Todo tratamiento de quimioterapia tiene diversos efectos secundarios, en el esquema propuesto del estudio los posibles efectos son similares a los observados con las terapias clásicas pero probablemente al administrarse en forma combinada puedan variar de intensidad. Los posibles efectos considerados y los más frecuentes por el uso de los medicamentos que usted recibirá incluyen la baja de defensas, náusea y vómito, cansancio, diarrea ó estreñimiento, inflamación de la mucosa de la boca,

sensación de hormigueo ó adormecimiento de algunas partes del cuerpo lo que se conoce como neuropatía, síndrome mano-pie que se caracteriza por escozor, sequedad, exantema, inflamación, y cambio de coloración de las palmas de las manos y las plantas de los pies, hipertensión arterial, sangrado, perdida de proteínas por la orina, hemorragia y complicaciones de cicatrización, perforación intestinal, eventos tromboembólicos, rash cutáneo de tipo acneiforme, reacciones alérgicas relacionadas a la administración de medicamentos. En caso de ocurrir cualquier efecto adverso ser garantiza que será atendido de forma integra en este Centro Médico Nacional.

Usted ha sido seleccionado para el estudio por que cumple con los criterios de ingreso y cuenta con un adecuado estado de salud y funcional. En todos los casos se mantendrá durante el estudio una estrecha vigilancia, se realizaran las maniobras, ajustes y cuidados generales necesarios para evitar riesgos ó en su defecto corregir cualquier problema que se presente.

En caso de no aceptar el ingreso al estudio la calidad en su atención medica, las terapias a seguir y la cobertura de su servicio de seguridad social (hospital) no se afectara o modificara. Si usted decide ingresar al estudio de igual forma puede solicitar salir del mismo en el momento que usted lo desea sin necesidad de dar explicaciones o razones y no se vera afectada su atención médica. Es importante saber que usted no realizara gasto o pago alguno por ingresar al estudio o posteriormente. Toda la información obtenida con objeto de este estudio mantendrá siempre confidencialidad de todos los datos obtenidos y que serán incluidos de forma integra a su expediente clínico de este Centro Médico Nacional.

A continuación deberá completar y firmar los datos subsecuentes los cuales especifican que se me ha informado claramente los objetivos del estudio, los beneficios y riesgos o toxicidad del medicamento, aceptando ingresar al mismo.

Yo _____ en pleno uso de mis facultades he sido informado claramente del objetivo, beneficios y riesgos o efectos secundarios del protocolo de investigación titulado, ESTUDIO FASE II PARA EVALUAR EFICACIA, SEGURIDAD Y FACTIBILIDAD DEL ESQUEMA XELOX CON BEVACIZUMAB DE INDUCCION Y CAPECITABINA CON O SIN CETUXIMAB EN CASO DE PACIENTES CON K-RAS NO MUTADO COMBINADO CON RADIOTERAPIA COMO REGIMEN PREOPERATORIO EN PACIENTES CON CANCER RECTAL LOCALMENTE AVANZADO., aceptando ingresar al mismo reconociendo que no se me ha presionado de ninguna forma para ingresar a este.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE

FECHA

NOMBRE, PARENTESCO, DIRECCIÓN, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 1

NOMBRE, PARENTESCO, DIRECCIÓN, FECHA Y FIRMA DEL TESTIGO 2

NOMBRE, FIRMA y FECHA DEL MEDICO TRATANTE

Teléfono del paciente _____

Investigador principal: Dra. Laura Torrecillas Torres

Investigador asociado: Dra. Elvira Gómez Gómez

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Teléfono: 5200-5003 Ext. 14435 y 14436

Presidente del comité de ética: Dr. Abel Archundia García

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE

Teléfono 5200-5003, Ext. 14629