

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 DE SEGURIDAD Y EFICACIA DEL USO DE
BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON ASTROCITOMAS DE
ALTO GRADO QUE PROGRESAN A CIRUGÍA, RADIOTERAPIA,
TEMOZOLOMIDA Y SIN POSIBILIDADES DE RESECCIÓN
QUIRÚRGICA”**

TESIS

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

PRESENTA

DRA. KARINA MURILLO MEDINA

ASESOR

DR. ALEJANDRO JUÁREZ RAMIRO



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 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 de seguridad y eficacia del uso de
Bevacizumab en pacientes con astrocitomas de alto grado que
progresan a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin
posibilidades de resección quirúrgica"**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. KARINA MURILLO MEDINA

ASESOR

DR. Alejandro Juárez Ramiro



APROBACION DE TESIS

“Estudio fase II de seguridad y eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección quirúrgica”

REGISTRO 058.2012

Dra. Aura Argentina Erazo Valle Solís

**SUBDIRECTORA DE ENSEÑANAZA E INVESTIGACION DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE Y PROFESORA
TITULAR DEL CURSO**

DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ

JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA ADJUNTO DEL CURSO

**DR. ALEJANDRO JUAREZ RAMIRO
TUTOR DE TESIS**

DRA. KARINA MURILLO MEDINA

TESISTA.

Registro 058.2012

“Estudio fase II de seguridad y eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección quirúrgica”

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A Dios por guiarme en el camino correcto.

A mi familia por siempre estar a mi lado con su apoyo y amor incondicional.

A Gisela, Israel y Amancio más que amigos son hermanos.

A Froylan López López por haberme mostrado con bondad infinita el mundo de la oncología.

A mis maestras y maestros del 20 de noviembre por brindarme su tiempo, apoyo y ser mi guía durante mi formación.

Dr Juárez por creer y apoyar este proyecto.

A mis compañeros y amigos residentes: Eva, Gredel, Alexander, Dennis, Nora Hilda, Nora, David por recorrer conmigo este nuevo camino.

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	17
4.3 Criterios de Eliminación	18
5. Diseño del Estudio	19
6. Descripción del Estudio	19
7. Definición de las Variables y Unidades de Medida	20
8. Análisis Estadístico	21
8.1 Evaluación de la Eficacia	22
9. Recursos	23
9.1 Humanos	23
9.2 Físicos	23

9.3 Financiamiento	23
10. Consideraciones Éticas	24
11. Cronograma del Estudio	25
12. Resultados	26
13. Discusión	30
14. Conclusiones	32
15. Bibliografía	33
16. Anexos del Estudio	35
• Anexo 16.2 Hoja de Recolección de Datos	36
• Anexo 16.4 Criterios de Eventos Adversos	40
• Anexo 16.6 Carta de consentimiento Informado	43

1. MARCO TEORICO

1.1 ANTECEDENTES

El Glioblastoma multiforme es el tumor cerebral más común que crece de las células del linaje astrocítico, siendo uno de los más comunes y agresivos del sistema nervioso central. (1)

La incidencia del glioblastoma multiforme (GBM) es de 3.1 por 100,000 personas al año, habiendo una incidencia mayor en el sexo masculino 7.2 por 100,000 personas por año comparado con femeninas con una incidencia de 5.0 por 100,000, e incrementándose con la edad a 14 por 100,000 personas mayores de 65 años. (1)

Es asociado con una media de supervivencia de 18 meses. Las respuestas al tratamiento son de menos del 10% aproximadamente en los pacientes con glioblastoma recurrente y con una supervivencia libre de progresión de 9 a 10 meses para pacientes que presentan recurrencia. (2)

Porque la re-operación y la re-irradiación son tratamientos opcionales en la minoría de los pacientes con glioblastoma multiforme recurrente, varios estudios clínicos han establecido el papel de la terapia antiangiogénica con el anticuerpo monoclonal del factor de crecimiento endotelial bevacizumab con o sin quimioterapia como una opción activa para pacientes con GBM que han fallado a previo tratamiento con temozolomida y radioterapia. (2)

La angiogénesis es un proceso por el cual los nuevos vasos se forman de la existente vasculatura por migración y proliferación de las células endoteliales.(2)

El glioblastoma multiforme es uno de los cánceres más vascularizados. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es un importante regulador de la angiogénesis que es altamente expresado en los tumores cerebrales. En el GBM expresa altos niveles de expresión de VEGF que son observados en áreas de necrosis, con relativa hipoxia y en regiones de proliferación endotelial. El grado de expresión de VEGF se ha correlacionado con el grado de agresividad biológica de los gliomas. (2)

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 (3)

El 5 de mayo del 2009 la FDA aprobó la administración de bevacizumab como agente mono droga para pacientes con glioblastoma multiforme con progresión de la enfermedad a tratamiento previo. (5)

Fueron dos estudios que permitieron la aprobación del uso de bevacizumab como monodroga o en combinación.

En el estudio BRAIN publicado en JCO 2009, en el cual se evalúa la eficacia de bevacizumab solo o en combinación con irinotecan, en pacientes con glioblastoma multiforme recurrente fase II el cual fue multicentrico, abierto no comparativo.

167 pacientes fueron aleatorizados a recibir 10 mg/ kg cada dos semanas o en combinación con irinotecan 340 mg/ m² o 125mg/m² con o sin concomitancia con medicamentos antiepilépticos con inductores de las enzimas.

La sobrevida libre de progresión fue 42.6% para bevacizumab sola y 50.3% para el grupo de combinación. El porcentaje de respuesta objetivas fue 28.2 % para la mono droga y 37.8% para el grupo de combinación. La sobrevida global media fue de 9.2 meses para bevacizumab sola y 8.7 para la combinación. (7)

En el segundo estudio un fase 2 conducido por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI 06-C-0064E), en el cual se evaluó la actividad del bevacizumab en pacientes con glioblastoma recurrente.

Los pacientes fueron tratados con bevacizumab 10 mg/kg cada dos semanas hasta la progresión, momento en el cual fueron tratados con bevacizumab en combinación con irinotecan 340 mg/m² o 125 mg /m² (dosis dependiente cada dos semanas del uso dependiente de medicamentos antiepilépticos).

La sobrevida libre de progresión fue de 16 semanas, sobrevida libre de progresión a 6 meses fue de 29%, sobrevida global a 6 meses fue de 57% y la media de sobrevida fue de 31 semanas. (7)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El excelente perfil de seguridad que ha mostrado el uso de bevacizumab en el tratamiento de cáncer colorectal y pulmonar, hace de este una buena opción de tratamiento, el objetivo de este protocolo es valorar el perfil de seguridad en el uso de segunda línea en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento con radioterapia, temozolomida y no candidatos a resección quirúrgica.

1.3 JUSTIFICACIÓN

Dado que el bevacizumab se encuentra accesible en nuestra institución se valorara la seguridad y eficacia en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento con temozolomida, radioterapia y no candidatos a resección quirúrgica. Los resultados obtenidos nos ayudaran a establecer una opción de tratamiento en segunda línea.

1.4 PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Mostrara la administración de bevacizumab monodroga un perfil de toxicidad aceptable en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento de temozolomida, radioterapia y no candidatos a resección quirúrgica?

1.5 HIPOTESIS

La administración de bevacizumab monodroga mostrara un perfil de toxicidad aceptable en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento de temozolomida, radioterapia y no candidatos a resección quirúrgica.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil de seguridad del tratamiento con bevacizumab en pacientes con astrocitoma de alto grado administrándolo como monodroga de manera bisemanal que han progresado a tratamiento de temozolomida, radioterapia y no candidatos a resección quirúrgica.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Evaluar la presencia de proteinuria, eventos hemorrágicos, hipertensión, perforación de viscera hueca y reacciones alérgicas en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento de temozolomida y radioterapia, no candidatos a resección quirúrgica en tratamiento con bevacizumab administrado como monodroga, de manera bisemanal.

2.- Evaluar la sobrevida libre de progresión a 6 meses en pacientes con astrocitoma de alto grado tratados con bevacizumab administrándolo como monodroga de manera bisemanal que han progresado a tratamiento de temozolomida y radioterapia, no candidatos a resección quirúrgica.

3.- Evaluar la sobrevida global a 6 meses en pacientes con astrocitoma de alto grado tratados con bevacizumab administrado como monodroga, de manera bisemanal, que han progresado a tratamiento de temozolomida y radioterapia, no candidatos a resección quirúrgica.

3. TAMAÑO DE LA MUESTRA

La evaluación del perfil de seguridad de bevacizumab utilizado como monodroga en pacientes con astrocitoma de alto grado que han progresado a tratamiento de temozolomida y radioterapia, no candidatos a resección quirúrgica no ha sido realizado y por lo tanto no es posible calcular un tamaño de muestra. Por otro lado, siendo el diseño de este estudio descriptivo, no comparativo, no es necesario calcularlo. Para efectos de significancia estadística se incluirán 30 pacientes ya que este es el número de sujetos que convencionalmente es aceptado.

4. CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

No candidato a resección quirúrgica.

Pacientes mayores de 18 años de edad.

Pacientes con diagnóstico de astrocitoma de alto grado (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III) confirmado histológicamente.

Pacientes con recurrencia de la enfermedad (glioblastoma multiforme y astrocitoma anaplásico grado III), documentada por resonancia magnética, posterior a tratamiento con temozolomida y radioterapia.

Estado funcional de acuerdo a la escala ECOG de 0-2.

Expectativa de vida mayor a 12 semanas.

Periodo mínimo de 4 semanas de haber finalizado el tratamiento previo de temozolamida y radioterapia.

Que firmen el consentimiento informado para recibir el tratamiento.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes sometidos a un evento quirúrgico 6 semanas previas al inicio del estudio.

Pacientes con proteinuria mayor de 3 g en 24 hrs.

Pacientes con datos de hemorragia intracraneana en imagen de resonancia magnética basal.

Hipertensión arterial sistémica refractaria a tratamiento.

Diagnostico de coagulopatía de cualquier origen.

Cuadro de tromboembolismo desarrollado 6 meses previo al inicio del estudio.

Pacientes con contraindicación para la realización de la IRM.

4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que requieran procedimiento quirúrgico de urgencia durante la administración del medicamento.

Deseo de abandonar el tratamiento.

5. DISEÑO DEL ESTUDIO

Fase II, descriptivo, prospectivo, observacional.

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 la administración de Bevacizumab a dosis de 10 mg/kg de peso, aplicación intravenosa en 90 minutos, aplicando 25 mg de difenidramina como premedicación al tratamiento.

La administración del tratamiento se realizara hasta la presencia de progresión, toxicidad o muerte.

Se realizara Resonancia Magnetica después de cada 4 ciclos de tratamiento.

Al inicio de cada ciclo de tratamiento se realizara:

Examen clínico completo incluyendo neurológico y ECOG así como determinación de constantes vitales.

Examen general de orina.

Y ulterior a cada 4 ciclos de tratamiento se determinara

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

Enzimas y pruebas de funcionamiento hepático

Biometría hemática completa.

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.

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.

8. ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico univariado consistirá en medias y desviaciones estándar para las variables cuantitativas y medianas y rangos o percentilas para las variables cualitativas. Para la descripción de la sobrevida libre de progresión y sobrevida global se realizarán curvas de Kaplan Meier.

Debido a que no se consiguió concluir el reclutamiento además de no alcanzar el seguimiento al momento de realizar el reporte de esta tesis, no se logró realizar el análisis de Sobrevida Libre de Progresión y sobrevida global con curvas de Kaplan Meier.

Dicho análisis se realizara al concluir el reclutamiento.

8.1 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

El objetivo primario es valorar el perfil de seguridad el cual se evaluará mediante la aplicación de CTCAE v4.0 del NCI (National Cancer Institute). (ver anexo 16.2).

9. RECURSOS

9.1 Humanos

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

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 y 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-agosto 2011

Sometimiento al Comité de Ética y Comité de Investigación: septiembre 2011

Inicio del estudio e inclusión de pacientes: Octubre del 2011

Recolección de datos análisis de la información: Agosto 2012

Presentación de resultados e impresión de la tesis: Septiembre 2012

12. RESULTADOS

Se presentan los resultados preliminares del tratamiento con bevacizumab monodroga, el presente protocolo aun se encuentra en periodo de reclutamiento. Hasta el presente momento se reclutaron 11 pacientes de septiembre de 2011 a agosto 2012, con diagnostico de astrocitoma de alto grado, que hubieran progresado a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección quirúrgica en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”

Características de los pacientes

Se incluyen en el estudio once pacientes con astrocitoma de alto grado candidatos a recibir tratamiento de bevacizumab monodroga con una media de edad de 55 años (rango 37- 71 años), 4 pacientes fueron mujeres (36%) y siete hombres (64%). **(Tabla 1)**

La estirpe histológica que predomino fue la de Glioblastoma Multiforme en 9 pacientes (82%) y solo dos pacientes con Astrocitoma grado III (18%).

El estado funcional al momento del ingreso al protocolo medido por ECOG fue en nueve pacientes entre 0 y 1 (82%) y de 2 en dos pacientes (18%).

Al momento del reclutamiento nueve (82%) pacientes se encontraban ingiriendo prednisona y diez (90%) anticomiciales.

Al 100 por ciento de los pacientes se le había practicado una resección parcial como parte del manejo quirúrgico.

Como antecedente patológico de importancia, al momento del ingreso tres pacientes (27%) padecían de hipertensión arterial sistémica bajo tratamiento medico y dentro de metas terapéuticas.

Valoración inicial

A todos los pacientes se les realizó Resonancia Magnética de manera basal, examen general de orina, biometría hemática, enzimas hepáticas, química sanguínea, además de toma de tensión arterial. Encontrándose al 100% de los pacientes sin alteraciones en las cifras de laboratorio.

Tabla 1.

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES	NUMERO	PORCENTAJE
SEXO		
HOMBRE	7	64 %
MUJER	4	36 %
EDAD		
MEDIA	55 años	
RANGO	37-71 años.	
ECOG		
0-2	9	82%
3-4	2	18%
GLIOBLASTOMA	9	82%
ASTROCITOMA ALTO GRADO	2	18%
MEDICAMENTOS BASALES		
CORTICOESTEROIDES	9	82%
ANTICOMICIALES	10	90%
CIRUGIA INICIAL		
RESECCION PARCIAL	11	100%
RESECCION COMPLETA	0	0
BIOPSIA UNICAMENTE	0	0
ANTECEDENTE DE HIPERTENSION ARTERIAL	3	27%

Evaluación de toxicidad

Se realizó un análisis de la toxicidad presentada posterior a la aplicación de cada ciclo de tratamiento.

Los eventos presentados en los once paciente que han recibido el tratamiento se encuentran registrados en la **tabla 2** .

De los once pacientes que han recibido el tratamiento de bevacizumab bisemanal solo un paciente (9%) presento sangrado a nivel de tejidos blandos. Grado 3 por lo cual fue suspendido la administración de 1 ciclo de tratamiento. La proteinuria fue documentada en dos pacientes (18%), Grado 1. Se presento elevación de la Fosfatasa alcalina Grado 1 en dos pacientes (18%). Elevacion de transaminasas Grado 2 en 2 pacientes (18%), anorexia grado 1 en cuatro pacientes correspondiendo a un 36%, diarrea Grado 1 en un paciente (9%).La hipertensión arterial se documento en 3 pacientes, uno grado 1 (9%) y dos en grado 2 (18%). , la fatiga fue una de las toxicidades predominantes, grado 1 en un paciente (9%), grado 2 un paciente (9%), grado 3 en dos pacientes 18%.

El motivo de suspensión del tratamiento fue por sangrado de tejidos blandos grado 3 y la fatiga grado 3 en dos pacientes.

Tabla 2: Descripción de eventos adversos presentados con la administración de Bevacizumab mondroga.

TOXICIDAD	TOXICIDAD GRADO 1-2 (%)	TOXICIDAD GRADO 3-4 (%)
Sangrado de tejidos blandos	1 (9)	0
astenia	2 (18)	2 (18)
proteinuria	2 (18)	0
Elevación de FA	2 (18)	0
Elevación de ALT	2 (18)	0
Hipertensión arterial	3 (27)	0
Anorexia	4 (36)	0
Diarrea	1 (9)	0

13. DISCUSIÓN

El presente estudio fase II, tiene como objetivo valorar la toxicidad del uso de bevacizumab monodroga en pacientes con glioblastoma mutlifforme como tratamiento de segunda línea.

Este reporte preliminar describe las toxicidades presentadas en los once pacientes que hasta el momento se han incluido en el estudio.

Como se puede observar en la tabla previa, el tratamiento con bevacizumab monodroga ha sido bien tolerado, fue motivo de suspensión la astenia grado 3 y el sangrado a nivel de tejidos blando, difiriéndose la administración por 15 días únicamente, con recuperación excelente .

Por lo anterior se ha obtenido una excelente aceptación y apego del tratamiento por parte de los pacientes incluidos en este protocolo.

Actualmente no existe un tratamiento estándar en paciente que hayan progresado a radioterapia, concomitancia a temozolamida, debido a que la gran mayoría no son candidatos a una nueva resección quirúrgica, esto llevo a la aprobación acelerada del uso de bevacizumab en combinación con quimioterapia o en monodroga.

Debido a la poca cantidad de pacientes incluidos hasta el momento, no podemos llegar a una conclusión lo que si podemos mencionar que la toxicidad que se ha presentando es aceptable, manejable y que ha permitido la aceptación del tratamiento

Se encuentra aplicando además el cuestionario de calidad de vida validado para tumores cerebrales EORTC QLQ - BN20, lo cual nos ayudara a evaluar un punto importantísimo en esta clase de paciente que

es el mejorar su calidad de vida como uno del objetivo primordial reportando los resultados al concluir el reclutamiento del estudio.

El numero de pacientes calculado para ingresar al protocolo fue de 30, pero hasta el momento solo se han incluidos 11 pacientes, de estos, un paciente presenta progresión y 2 pacientes han fallecido, un secundario a neumonía adquirida en la comunidad y otro de causa no conocida.

Con estos datos recolectados hasta el momento es difícil calcular la Sobrevida Global y la Sobre Vida Libre de progresión y por lo cual debemos de esperar a reclutar en número de muestra propuesta así como esperar el tiempo para lograr la estimación de Sobrevida libre de progresión y Sobrevida Global.

14. CONCLUSIONES

En base a los resultados preliminares de éste estudio se puede considerar como una opción de tratamiento de segunda línea con un perfil de toxicidad tolerable y manejable. Lo cual además se ve reflejado en la aceptación y apego por parte del paciente.

Una vez concluida el reclutamiento, se realizara el análisis de calidad de vida así como reportaremos la sobrevida libre de progresión y la sobrevida Global.

15. BIBLIOGRAFIA

Bibliografía.

1.-Thomas Schneider, Christian Mawrin, Cordula Scherlach, Martin Skalej, and Raimund Firsching Gliomas in Adults Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int 2010; 107(45): 799–808.

2.-Marc C Bevacizumab for the Treatment of Recurrent Glioblastoma. Clinical Medicine Insights: Oncology 2011;5 117–129

3.- Perry MC. The Chemotherapy source book, 4th Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2008

4.- Kathryn Beal^{1*}, Lauren E Abrey², Philip H Gutin . Antiangiogenic agents in the treatment of recurrent or newly diagnosed glioblastoma: Analysis of single-agent and combined modality approaches. Department of Radiation Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Radiation Oncology 2011, 6:2

5.- Martin H. Cohen, Yuan li Shen, Patricia Keegan, Richard Pazdur FDA Drug Approval Summary: Bevacizumab (Avastin) as

Treatment of Recurrent Glioblastoma Multiforme. The Oncologist 2009;14:1131–1138.

6.- Marc C. Chamberlain, MD. Emerging clinical principles on the use of bevacizumab for the treatment of Malignant Gliomas. Cancer. Month 00, 2010.

7.-Teri N. Kreisl, Lyndon Kim, Kraig Moore, Paul Duic, Cheryl Royce, Irene Stroud, Nancy Garren, Megan Mackey, John A. Butman, Kevin Camphausen, John Park, Paul S. Albert, and Howard A. FinePhase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma Volume 27 number 5 February 10 2009.

16. ANEXOS

16.1 Hoja de Recolección de Datos

16.2 Criterios de Toxicidad

16.3 Carta de consentimiento Informado

Hoja de recolección de datos.

Numero de paciente

Centro

Nombre

Edad:

Teléfono:

Dirección:

Peso en
kg

Talla en
cm

SC en
m²

FC por
minuto

FR por
minuto

TA en
mmHg

Diagnostico patología

Fecha de diagnostico oficial
(d/m/a)

Diagnostico histopatológico

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	
------	--

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y OTROS

Laboratorio Fecha estudio (día, mes, año) _____

Lab	RESULTADO	LAB	RESULTADO	REFERENCIA
HB		PLAQ		
LEUC		EGO		
NEUT		PROTEINAS EN ORINA 24 HRS.		

ESTUDIOS DE GABINETE Y OTROS

Estudio	Realizado	Fecha			Observaciones	
		D	M	A		
Resonancia Magnetica						

Exploración neurológica.

Hábitus exterior

Estado mental, lenguaje

Nervio Craneales

I Olfatorio
II Óptico

III Motor ocular común
IV Patético
V Trigémino
VI Motor ocular externo
VII Facial
VIII Auditivo Coclear
VIII Auditivo Vestibular
IX Glossofaríngeo
X Vago (Neumogástrico)
XI Espinal
XII Hipogloso

Cabeza y cuello
 abdomen

Miembros torácicos

integridad, piel , movimiento (evaluación), tono, trofismo, fuerza, reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad (superficial / profunda) por dermatoma, miotoma pruebas de discriminación sensitiva, metrias, otras maniobras, reflejos patológicos, coordinación

Miembros pélvicos

integridad, piel, arcos de movilidad, movimiento (evaluación), tono, trofismo, fuerza reflejos de estiramiento muscular, sensibilidad (superficial / profunda), por miotoma , pruebas de discriminación sensitiva, y dermatoma metrias, otras maniobras, reflejos patológicos, coordinación

ANEXO 16.4

Criterios de Eventos adversos versión 4.0

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	-
----------	---	---	----------------------------------	---------------	---

Gastrointestinales

EVENTO O 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

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	2.5-5.0	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

ANEXO 16.6

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Protocolo: Estudio fase II de seguridad y eficacia del uso de Bevacizumab en pacientes con astrocitomas de alto grado que progresan a Cirugía, Radioterapia, Temozolomida y sin posibilidades de resección quirúrgica

Usted está siendo invitado a participar en un estudio prospectivo para evaluar la eficacia y seguridad del anticuerpo monoclonal bevacizumab como tratamiento de segunda línea en pacientes con astrocitoma de alto grado ante recaída y no candidato a resección quirúrgica.

El tratamiento consiste en recibir bevacizumab intravenoso como monoterapia, este fármaco ha demostrado efectividad como tratamiento para los astrocitomas de alto grado.

El tratamiento con bevacizumab monodroga ha sido aprobado por la agencia americana de drogas y medicamentos para su uso como monoterapia o en combinación con otros agentes de quimioterapia desde mayo del 2009

En casos como el suyo, el objetivo es evaluar la seguridad de el tratamiento ante la recaída de su enfermedad, el se logra evaluando el grado de toxicidad de los siguientes efectos adversos que pueden esperarse elevación de la presión arterial, presencia de proteínas en la orina, presencia de sangrado en cualquier parte del cuerpo complicaciones de cicatrización, perforación intestinal, eventos trombo embolicos y reacción alérgica durante su administración intravenosa por lo cual se le administrara un antihistamínico previo a la infusión del tratamiento, además de solicitar en cada visita un examen general de orina y monitorizar la presión arterial.

Además de evaluar el periodo en el que se mantiene controlado el tumor llamado "período libre de enfermedad" y el periodo de sobrevida total. esperamos también con este estudio que al ser un tratamiento ambulatorio, la tolerabilidad y comodidad sea mayor para usted. Este tratamiento es con fines paliativos, es decir no pretende curar la enfermedad solo controlar los síntomas y en algunos casos disminuir la enfermedad , lo que puede acompañarse de alivio de las molestias y complicaciones que su enfermedad le produce.

Este tratamiento para pacientes candidatos a monoterapia con bevacizumab se dará cada dos semanas.

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 verá 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, aceptando ingresar al mismo reconociendo que no se me ha presionado de ninguna forma para ingresar a este.

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

Firma y nombre del paciente

Firma y nombre

Nombre y firma

Testigo

Testigo

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

Investigador principal: Dr. Alejandro Juárez Ramiro
Investigador asociado: Dra. Karina Murillo Medina
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. 146

