



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



HOSPITAL DE ONCOLOGÍA

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO
SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO
AVANZADO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:

DRA. ELIANNE LIZETTE HERNANDEZ SOL

ASESOR CLÍNICO:

DR. RICARDO VILLALOBOS VALENCIA

MÉXICO, DF. 2012



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 MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS
ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA MÉDICA**

**ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO
SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO
AVANZADO.**

Alumna: **Dra. Elianne Lizette Hernández Sol**

Asesor Clínico: **Dr. Ricardo Villalobos Valencia**
Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Dr. Juan Alejandro Silva
Jefe de Servicio Oncología Médica

Dr. Ricardo Villalobos Valencia
Asesor Clínico

Dr. Gabriel González Ávila
Jefe de Enseñanza

Dra. Elianne Lizette Hernández Sol
Médico Residente Oncología Médica

INDICE

Contenido Temático	Pág.
1. Resumen	1
2. Antecedentes	2
3. Planteamiento del Problema	14
4. Justificación	15
5. Hipótesis	16
6. Objetivos	17
a. Objetivo General	
7. Material y Métodos	18
a. Diseño	
b. Universo de Estudio	
c. Población de Estudio	
d. Tipo de muestreo y Tamaño de la muestra	
e. Criterios de Selección	
f. Definición de las Variables	
g. Análisis Estadístico	
8. Procedimientos	26
9. Consideraciones Éticas	28
10. Recursos	29
a. Humanos	
b. Financieros	
11. Cronograma de Actividades	30
12. Resultados	31
a. Características de los Pacientes	
b. Tasas de Respuesta	

c. Toxicidad

13. Discusión	33
14. Conclusiones	35
15. Tablas y Gráficas de Resultados.	36
16. Bibliografía	39
17. Anexos	42



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

"2011, Año del Turismo en México"

26 de julio del 2011

Ref. 09-B5-61-2800/201100/1208

Dr. Villalobos Valencia Ricardo
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
D.F. Sur

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **ESTUDIO FASE II DE REGIMENES BASADOS EN DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CA GASTRICO IRRESECABLE**, fue sometido a la consideración de esta Comisión Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales de la Comisión de Ética y Científica, se ha emitido el dictamen de **AUTORIZADO**, con número de registro: R-2011-785-027.

De acuerdo a la normatividad institucional vigente, deberá informar a esta Comisión en los meses de Junio y Diciembre de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo.

Atentamente,


Dr. Fabio Salamanca Gómez
Presidente
Comisión Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:

IMMA/ iah. F-CNIC-2011-35

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	<u>3 SURESTE</u>	Unidad de Adscripción	<u>HO CMN SXXI</u>
Autor	<u>HERNANDEZ</u>	<u>SOL</u>	<u>ELIANNE LIZETTE</u>
Apellido Paterno		Apellido Materno	Nombre (s)
Matrícula	<u>99333475</u>	Especialidad	<u>ONCOLOGÍA MÉDICA</u>
Asesor	<u>VILLALOBOS</u>	<u>VALENCIA</u>	<u>RICARDO</u>
Apellido Paterno		Apellido Materno	Nombre (s)
Matrícula	<u>10689915</u>	Especialidad	<u>ONCOLOGÍA MÉDICA</u>
Fecha de Graduación	<u>28/FEB/2011</u>	No. de Registro	<u>R-2011-3602-14</u>

Título de la Tesis:

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CA GASTRICO AVANZADO

Antecedentes: El cáncer gástrico ocupa la cuarta causa de muerte mundial, es una neoplasia agresiva que se diagnostica en etapas avanzadas por su curso asintomático y alta tendencia a la recaída en pacientes inicialmente manejados con tratamiento quirúrgico radical. Las tasas de sobrevida en este escenario clínico a 5 años son mínimas pero con el empleo de la Quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platinos se ha logrado impacto en sobrevida global y calidad de vida cuando se ha comparado con ofrecer mejores cuidados de soporte. Sin embargo a pesar de ofrecer una primera línea de quimioterapia, el 50% de la población manifestará progresión de la enfermedad, presentando los pacientes en algunos casos buen estado funcional que los convierte en candidatos a continuar con una segunda línea de tratamiento sin ser aún estándar ya que se han evaluado en estudios fase II y solo dos estudios fase III citotóxicos tales como irinotecan y docetaxel obteniendo tasas de respuesta, periodos libre de progresión y sobrevida global variables.

Objetivo: Este estudio pretende estudiar la eficacia de regímenes basados en docetaxel en términos de tasa de respuesta así como su perfil de toxicidad.

Material y métodos: Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico que progresaron a una primera línea de tratamiento de quimioterapia tratados en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI.

Resultados: Se analizaron 18 pacientes con diagnóstico de Cáncer Gástrico. Las tasas de respuesta objetiva fueron del 22.2% y fue una droga bien tolerada con principales toxicidades grado 1 y 2 en el 53.75 y 38.75%.

Conclusiones: Este estudio demuestra que el fármaco utilizado alcanzó tasas de respuesta objetiva importantes en comparación con la literatura mundial y tiene adecuado perfil de seguridad.

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

RESUMEN

Estudio Fase II de tratamiento con Docetaxel como segunda línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado.

Asesor Clínico: Dr. Ricardo Villalobos Valencia

Médico Adscrito Servicio de Oncología Médica Hospital de Oncología

Centro Médico Nacional Siglo XXI

Alumna: Elianne Lizette Hernández Sol

Residente de Oncología Médica Centro Médico Nacional Siglo XXI

El cáncer gástrico ocupa la segunda causa de muerte en el mundo debido a su diagnóstico en etapas avanzadas por su curso asintomático y alta tendencia a la recaída en pacientes con afección ganglionar inicialmente manejados con tratamiento quirúrgico radical. Las tasas de sobrevida ante este escenario clínico a 5 años son mínimas pero con el empleo de la Quimioterapia se ha logrado impacto en sobrevida global y calidad de vida cuando se ha comparado con ofrecer mejores cuidados de soporte. Actualmente los esquemas de tratamiento que han demostrado mejores resultados en primera línea han sido los basados en 5 Fluorouracilo y Cisplatino. Sin embargo a pesar de ofrecer una primera línea de quimioterapia, el 50% de la población manifestará progresión de la enfermedad, presentando los pacientes en algunos casos buen estado funcional que los convierte en candidatos a continuar con otra línea de tratamiento; en estos casos otorgar una segunda línea de manejo no es el estándar pero se han evaluado citotóxicos tales como irinotecan y docetaxel, así como reintroducción de agentes platinados y fluoropirimidinas orales, obteniendo tasas de respuesta, periodos libre de progresión y sobrevida global variables. El objetivo de este estudio será evaluar la tasa de respuesta y perfil de seguridad en términos de toxicidad. Es un estudio fase II cuya población de estudio serán aquellos pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico avanzado o metastásico que hayan progresado a una primera línea de tratamiento de quimioterapia que sean evaluados en la Consulta Externa del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El medicamento a utilizar forma parte del cuadro básico de este Hospital, así como también el espacio físico, estudios de laboratorio e imagen se encuentran en dicha área. Los participantes en dicho estudio cuentan con experiencia en el manejo de este tipo de pacientes así como de los fármacos a utilizar y los efectos adversos esperados ya que son de uso continuo en otro tipo de neoplasias.

ANTECEDENTES

Los cánceres del tracto gastrointestinal superior actualmente constituyen un problema de salud pública en el mundo debido a su alta frecuencia y diagnóstico tardío; estos pueden originarse del esófago, unión gastroesofágica y del estómago.

El cáncer gástrico ocupa la cuarta causa de muerte mundial y es a menudo diagnosticado en etapas avanzadas por el curso asintomático de la enfermedad en etapas tempranas y por la tendencia a la recaída en aquellos pacientes con afección ganglionar a los que se ha ofrecido un tratamiento de resección quirúrgica curativa presentando una tasa de recaída de hasta 40 a 60%; además de que el screening no se realiza rutinariamente en la mayor parte del mundo excepto en algunos países cuya incidencia es mayor, principalmente en los asiáticos. En 2012 en Estados Unidos se registraron 21320 casos nuevos de los cuales 10540 fallecieron a causa de la enfermedad.

En México, de acuerdo al Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas editado por la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud en el 2001, el orden decreciente de las neoplasias malignas que causaron el mayor número de muertes fueron: tráquea, bronquios y pulmón (11.3%), estómago (8.8%), cuello uterino (7.9%), hígado y vías biliares (7.6%), próstata (7.2%), mama (6.6%) y leucemias (5.7%). En cáncer gástrico, se concentró el 9% de las muertes, con un registro de una tasa de 5 defunciones por 100,000 habitantes en toda la población y afectando en un 4% más a la población masculina en todos los grupos de edad. (1)

Las tasas de supervivencia para enfermedad avanzada o metastásica a 5 años son mínimas, representando menos del 5%, anteriormente el pronóstico era pobre, sin embargo con el empleo de la quimioterapia se ha obtenido un beneficio en la supervivencia global y en la calidad de vida.

Aunque el cáncer gástrico ha sido considerado un tumor quimiosensible durante muchos años, no ha habido avance significativo en su manejo en los últimos veinte años; muchas de las respuestas han sido parciales y de corta duración, con una mediana de supervivencia de 7 a 9 meses y supervivencia a 2 años menor del 10%. (2)

El tratamiento del Cáncer Gástrico avanzado es esencialmente paliativo y su propósito es obtener control de síntomas, mejorar la calidad de vida, evitar la progresión de la enfermedad y prolongar la supervivencia. (2) Sin embargo, a veces, el tratamiento se limita a solo brindar mejores cuidados de soporte en gran parte de los pacientes debido al estado funcional deteriorado en el que se presentan al momento del diagnóstico.

Sin embargo se han reconocido en series de pacientes de estudios clínicos algunos factores pronósticos de respuesta a la quimioterapia tales como Estado funcional (ECOG), metástasis hepáticas o peritoneales y altos niveles séricos de Fosfatasa Alcalina; los cuales también han mostrado un efecto significativo en la supervivencia; sin embargo, en un análisis multivariado, también se ha demostrado la importancia de otros factores tales como ascitis, albúmina sérica, metástasis óseas y la no resección del tumor. (2) La trascendencia de lo anterior es que será una herramienta importante para determinar que pacientes

con determinadas características podrán beneficiarse de un tratamiento de quimioterapia.

Se ha demostrado el impacto del tratamiento de quimioterapia en primera línea comparado con mejores cuidados de soporte obteniendo un beneficio de 6 meses en la mediana de sobrevida, los esquemas que estudiaron esta comparación fueron FAMTX (5FU, Adriamicina, Leucovorin y Metotrexate), FEMTX (5FU, Epirrubicina, Leucovorin y Metotrexate), ELF (Etopósido, Leucovorin y 5FU) o LF (Leucovorin y 5FU), ya que no se contaba con un tratamiento estándar por lo que se investigaban entonces muchos agentes citotóxicos, siendo el más estudiado el 5FU por las tasas de respuesta objetivas obtenidas con esta droga.

En la década de los noventas se llegó a considerar al esquema FAM (5FU, Doxorubicina y mitomicina) como el tratamiento estándar hasta que el esquema FAMTX demostró ser superior en términos de tasas de respuesta y sobrevida global. (17)

Posteriormente se observó mayor este beneficio cuando se empleó un régimen de combinación de dos drogas basándose estos en 5-fluorouracil y cisplatino en la mayoría de los estudios, y en otros las antraciclinas, resultando en un beneficio de 1 mes en la mediana de sobrevida con la combinación. (2)

Como se mencionó los regímenes basados en cisplatino se han convertido en pilar del tratamiento del cáncer gástrico avanzado. Inicialmente un estudio Fase 2 del grupo EORTC demostró un beneficio al agregar cisplatino al esquema semanal basado en 5FU Leocovorin, posteriormente un metaanálisis demostró

el beneficio de esquemas basados en cisplatino combinado con 5FU y antraciclinas sobre la combinación sola de 5FU y antraciclinas en sobrevida global con una HR de 0.83. Finalmente un estudio realizado en el Reino Unido comparó el esquema ECF con FAMTX, que hasta entonces era la combinación más activa, logrando tasas de respuesta significativas del 45% para el brazo ECF versus 21% para el brazo con FAMTX, sobrevida libre de falla al tratamiento de 7.4 meses versus 3.4 meses ($p=0.00006$) y sobrevida global de 8.9 meses versus 5.8 meses ($p=0.00009$) para ECF y FAMTX respectivamente.

(4)

Aunque no hay un régimen estándar de tratamiento para primera línea, el esquema basado en 4Epirrubicina, Cisplatino y Fluorouracilo (ECF) es ampliamente utilizado en Europa por los resultados alcanzados en estudios clínicos. Sin embargo, uno de ellos, el estudio fase III REAL 2 determinó que en el esquema ECF, el fluorouracilo puede ser reemplazado por capecitabine y el cisplatino por oxaliplatino, teniendo estas drogas mejor perfil de seguridad y beneficio en sobrevida global y tasas de respuesta. Los brazos en estudio fueron ECF (Epirrubicina, Cisplatino y 5FU), ECX (Epirrubicina, Cisplatino, Capecitabine), EOF (Epirrubicina, Oxaliplatino y 5FU) y EOX (Epirrubicina, Oxaliplatino y Capecitabine). La mediana de sobrevida global fue 9.9 meses para ECF, 9.3 meses para EOF, 9.9 meses para ECX y 11.2 meses para EOX; el beneficio de EOX comparado con ECF fue estadísticamente significativo ($p=0.020$) con un HR de 0.80. La tasa de respuesta global fueron de 40.7%, 46.4%, 42.4% y 47.9% para ECF, ECX, EOF y EOX respectivamente.

Concluyendo que el esquema EOX parece ser más eficaz comparado con ECF.

(4)

En cuanto a los taxanos, hay estudios fase 2 limitados disponibles que evalúan los esquemas que contiene paclitaxel, logrando tasas de respuesta global de 51% y mediana de sobrevida global de 6 meses. Otros estudios fase 2 han investigado la eficacia del docetaxel como agente único, tasas de respuesta globales que van del 16 al 24% cuando este se usa como tratamiento de primera línea y del 5 al 21% cuando se usa en pacientes previamente tratados. El estudio fase 2 realizado por el Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) y European Institute for Oncology (EIO) investigaron la eficacia y tolerabilidad del Docetaxel en combinación con el Cisplatino; obteniendo tasas de respuesta del 56%, mediana de tiempo a la progresión de 6.6 meses y una mediana de sobrevida global de 9 meses. Otro estudio fase 2 asoció este régimen de Docetaxel y Cisplatino a 5FU como primera línea con una tasa de respuesta de 51%, mediana de sobrevida global de 9.3 meses y buen perfil de seguridad. Posteriormente otro estudio evaluó tres brazos DC (Docetaxel, Cisplatino) versus DCF (Docetaxel, Cisplatino, 5FU) versus ECF (Epirubicina, Cisplatino, 5FU), dos de los cuales contenían docetaxel, los resultados fueron tasas de respuesta de 18.5%, 36.6% y 25%; mediana de tiempo a la progresión 4.4 meses, 7.8 meses y 5.4 meses respectivamente; sobrevida global de 10.4 meses y 11 meses para DCF y DC respectivamente, siendo más altos en los brazos que contenían docetaxel. Un estudio más, el TAX 325, estudio fase 3, confirmó estos resultados, evaluó dos brazos, DCF versus CF, reportando mayor beneficio cuando docetaxel se agregó a los regímenes de quimioterapia

basados en cisplatino y 5FU. Los pacientes tratados con el régimen con Docetaxel (Docetaxel, cisplatino y 5FU) experimentaron una mejoría significativa de su sobrevida mediana global comparado con aquellos que recibieron el tratamiento estándar con cisplatino y 5FU (9.2 meses vs 8,6 meses), una reducción del riesgo de mortalidad del 23% y una tasa de respuesta del 37% versus 25%, sin embargo también con incremento de toxicidad con neutropenia grado 3-4, neutropenia febril y diarrea. Este estudio demostró que la adición de docetaxel a CF resultó en mejoría de su eficacia, siendo aceptada como una alternativa para el tratamiento de cáncer gástrico avanzado como primera línea. (4)

Diferentes estudios fase 2 han investigado la combinación de docetaxel con capecitabine como primera o segunda línea de tratamiento. Aunque estos son estudios pequeños, la evidencia que se tiene apoya la posibilidad del esquema Docetaxel-Capecitabine, con tasas de respuesta objetiva que va desde 26 a 55%, mediana de tiempo a la progresión de 3.7 meses a 6.2 meses y mediana de sobrevida global de 8.4 meses a 16 meses. Siendo las principales toxicidades de la combinación la neutropenia, neutropenia febril, diarrea, náuseas, estomatitis y síndrome de mano-pie.

A pesar de los avances en cuanto a estudiar nuevas y más drogas en el cáncer gástrico los logros aún son limitados debido al mal pronóstico de la enfermedad, bajas tasas de sobrevida y tiempo a la progresión, y a las características de los pacientes que se nos presentan en la práctica diaria, que dista de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos debido a su pobre estado nutricional, comorbilidades y mal estado funcional.

A pesar de la primera línea de quimioterapia, muchos pacientes presentarán progresión de la enfermedad. Sin embargo una segunda línea de quimioterapia rara vez es utilizada y su uso se basa solo en estudios Fase II que han demostrado actividad para algunas drogas como irinotecan, docetaxel y otros nuevos agentes pero con resultados variables, estos estudios que tratan de evaluar el papel de la segunda línea son escasos pero es importante mencionar que en ciertos países como Japón, Corea e Italia ésta práctica es común. En realidad no hay datos de estudios aleatorizados controlados que sugieran un beneficio de una segunda línea de tratamiento comparado con cuidados de soporte pero se han realizado diferentes revisiones para evaluarlo.

En el grupo de taxanos se ha evaluado en estudios fase 2 el papel del Docetaxel tanto semanal como trisemanal, siendo el primero menos tóxico pero solo logrando tasas de respuesta en un paciente con una mediana de sobrevida global de solo 3.5 meses (10). Posteriormente en un estudio fase 2 realizado por el Grupo Oncológico de Italia (11), dado el docetaxel a dosis de 100mg por metro cuadrado trisemanal en 30 pacientes que habían fallado a una primera línea de quimioterapia no basada en taxanos, logrando tasas de respuesta global de 17% y una sobrevida global a 1 año de 20.6%. En otro estudio similar produjo respuesta global de 16.3% y una mediana de sobrevida global de 8.3 meses en pacientes con cáncer gástrico que fallaron a una primera línea de tratamiento con regímenes que contenían platino y fluorouracilo, estos pacientes ameritaron manejo con Factores de estimulantes de colonias de granulocitos. (12) Otro estudio realizado por Jo y colaboradores

mostró tasas de respuesta global de 14% y una mediana de sobrevida global de 7.2 meses. (13)

El paclitaxel también ha sido evaluado en la segunda línea. Un estudio italiano (8) evaluó a 36 pacientes que habían fallado al esquema de PELF, estos pacientes recibieron paclitaxel a 225mg por metro cuadrado cada 3 semanas; resultó en una mediana de sobrevida de 8 meses con una respuesta global del 22%. Otro estudio realizado en Japón (9) con paclitaxel a 80mg por metro cuadrado semanal mostró una respuesta parcial del 16% con mediana de sobrevida global de 7.8 meses.

Los agentes platinados dados en monodroga como segunda línea han fallado debido a su uso frecuente en el escenario de la primera línea. Sin embargo será razonable considerarlos en pacientes que no han sido expuestos al platino. En los años ochentas un estudio realizado por el grupo EORTC (7) usando cisplatino a dosis de 100 mg por metro cuadrado en 31 pacientes vírgenes al platino demostró una tasa de respuesta global del 19%, el 21% de los pacientes mostró una enfermedad estable. La eficacia fue comparable a la de primera línea.

Muchos estudios han usado tanto cisplatino como oxaliplatino en combinación con otras drogas. Un estudio realizado por Park y colaboradores (6) trató 43 pacientes que había recibido previamente fluorouracil en la primera línea, con docetaxel y cisplatino ambos a 60mg por metro cuadrado cada 3 semanas demostrando una tasa de respuesta global de 17.1% con una mediana de

duración de la respuesta de 3.9 meses y mediana de sobrevida global de 5.8 meses con sobrevida a un año de 23%.

El oxaliplatino en combinación con otros agentes también ha sido evaluado, una estudio fase 2 realizado en China lo estudió en combinación con docetaxel en 48 pacientes, que habían sido tratados con cisplatino y capecitabine, 11 pacientes mostraron respuesta objetiva con una mediana de tiempo de progresión de 4.4 meses y mediana e sobrevida global de 7.2 meses. (14).

A pesar del hecho que todos los regímenes de primera línea para cáncer gástrico son basados en fluorouracil, hay continuo interés en el uso de estos agentes en la segunda línea de tratamiento. En una evaluación retrospectiva de la aplicación semanal de terapias basadas en 5FU e irinotecan (FOLFIRI) usada como terapia de rescate en 97 pacientes que fueron previamente tratados con fluorouracilo, platinos o taxanos, la tasa de respuesta global encontrada fue de 12.3% y una mediana de sobrevida global de 6.2 meses. Los resultados encontrados fueron que un buen estado funcional, baja carga de enfermedad tumoral metastásica y un periodo libre de progresión prolongado fueron asociados con una mejor sobrevida global. (15)

El fluorouracil en infusión ha sido también evaluado en combinación con el oxaliplatino (FOLFOX) pero desafortunadamente, a pesar de las tasas de respuesta modesta, muchos de estos estudios reportaron algún grado de neuropatía periférica debido al oxaliplatino; este régimen produjo una tasa de respuesta global de 22.6% con una mediana de sobrevida global de 8 meses (16)

Se ha evaluado también la actividad y perfil de seguridad fluoropirimidinas orales, en este caso la combinación de capecitabine y doxorubicina; 26 pacientes recibieron este régimen reportando control de la enfermedad en un 46.7% con tasas de respuesta objetivas de 6.7%; mediana de sobrevida libre de progresión de 11.3 semanas con una sobrevida global de 29.1 semanas.

En 2007 se publicó un estudio fase 2 realizado por Rosati y colaboradores evaluando la eficacia de la combinación de docetaxel y capecitabine en pacientes previamente tratados demostrando tasas de respuesta global del 29% y un 36% manteniéndose con enfermedad estable; la mediana del tiempo de progresión de 4 meses y sobrevida global de 6 meses. Los efectos adversos más comunes la neutropenia, síndrome mano pie, fatiga, alopecia y diarrea.

(18)

Otro estudio en 2011 evaluó la combinación de Docetaxel con Irinotecan en pacientes previamente tratados con esquema basado en platino, estudio retrospectivo que incluyó 41 pacientes, demostrando sobrevida libre de progresión modesta de 11 semanas con una sobrevida global de 24 semanas.

(19)

Dada la ausencia de estudios clínicos fase III que comparen una segunda línea de tratamiento con mejores cuidados de soporte, se intentó evaluar el impacto de irinotecan en esta situación, este fue un estudio fase III en el que se incluyeron 40 pacientes con ECOG 0-2; 19 pacientes con tratamiento y 21 pacientes en el grupo de mejores cuidados de soporte; no se demostraron tasas de respuesta, consiguiéndose enfermedad estable en el 53%, y la

mediana de sobrevida reportada fue de 4 meses vs 2.4 meses, con disminución del riesgo de muerte de 0.48 para el brazo con irinotecan. (20)

Recientemente un nuevo estudio Fase III igualmente intentó comparar mejores cuidados de soporte con quimioterapia a elección del investigador siendo esta docetaxel o irinotecan, fueron 133 pacientes en el brazo de quimioterapia y 69 pacientes en el brazo de mejores cuidados de soporte; se demostró impacto estadísticamente significativo de sobrevida global de 5.3 meses vs 3.8 meses para el grupo de quimioterapia, sin embargo al realizar análisis de sobrevida de acuerdo al tratamiento utilizado no se demostró diferencia en sobrevida global. (21)

En cuanto a terapia blanco, se realizó un estudio fase III (estudio ToGA) que evaluó la eficacia de Trastuzumab como primera línea de tratamiento en pacientes con Her2 neu positivo en combinación con cisplatino y fluoropirimidinas versus quimioterapia sola obteniendo un beneficio de sobrevida global de 13.5 meses vs 11 meses con adecuado perfil de seguridad; habrá de tomarse en cuenta que solo del 9.5 al 12% de los pacientes con cáncer gástrico presentarán sobreexpresión del Her 2 neu. Aún se continúan explorando otros anticuerpos monoclonales tales como cetuximab y bevacizumab; y inhibidores de la tirosin kinasa como sunitinib. Se están realizando estudios investigando la seguridad y eficacia de estos agentes como parte de tratamiento de segunda línea.

Por lo anterior se puede concluir que aunque hay diferentes regímenes de quimioterapia disponibles para cáncer gástrico avanzado en primera línea,

usualmente el beneficio en sobrevida global es menos de un año y eventualmente la mayoría de los pacientes progresará, es en estos casos que deberá considerarse inicio de una segunda línea de tratamiento pero desafortunadamente aún no hay un esquema estándar y la información que se tiene se basa en estudios fase 2 y limitados estudios fase 3 con un pequeño número de pacientes y con características muy heterogéneas; debiendo considerarse para su decisión el tratamiento previamente utilizado; sin embargo con tasas de respuesta variables desde un 4% hasta un 38%, sobrevida libre de progresión de 2.5 a 5 meses y sobrevida global de 3.5 a 10.9 meses. Por lo que será necesario seguir realizando ensayos clínicos fase 3 comparando tratamientos activos y determinar su efectividad y beneficio en este tipo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al momento no se ha establecido como estándar una segunda línea de tratamiento de quimioterapia para cáncer gástrico avanzado; sin embargo se cuentan con pocos ensayos clínicos en donde se evalúan un sinnúmero de fármacos obteniendo tasas de respuesta escasas y variables, así como mejoría apenas significativa en sobrevida libre de progresión y sobrevida global con incremento de la calidad de vida lo que pudiera justificar el uso de una segunda línea en pacientes bien seleccionados a fin de impactar en pronóstico.

El fármaco a evaluar en este estudio ha demostrado efectos similares en eficacia y seguridad. La tasa de respuesta como segunda línea reportada del docetaxel como monodroga es del 17%, por lo que algunos estudios han demostrado que este fármaco podría ser seguro y efectivo. La dosis de docetaxel será a 75mg/m² el día 1 cada 3 semanas.

Es así como se estudiará la eficacia de esta droga en términos de tasa de respuesta y el perfil de seguridad.

JUSTIFICACION

Desafortunadamente muchos pacientes con cáncer gástrico se presentarán al momento del diagnóstico con enfermedad avanzada y ameritarán quimioterapia paliativa; con una primera línea de tratamiento esta población obtendrá beneficio en sobrevida y paliación de síntomas, sin embargo muchos de esos pacientes desarrollarán progresión de la enfermedad después de esa primera línea.

A pesar de que el tratamiento del cáncer gástrico avanzado después de falla a una primera línea de quimioterapia sea controversial, con la disponibilidad de diferentes drogas activas, muchos pacientes que conserven buen estado funcional, después del tratamiento inicial, serán aún candidatos para terapia adicional consiguiendo incremento de la sobrevida global así como de la calidad de vida, quizás este último el objetivo más importante en todo tratamiento de rescate.

Dado que en nuestro medio se ofrece tratamiento inicial basado en agentes platinados, antraciclinas y fluoropirimidinas como primera línea; este estudio pretende evaluar y analizar la eficacia de docetaxel en pacientes con cáncer gástrico avanzado que hayan progresado sobre una primera línea de tratamiento de quimioterapia.

HIPOTESIS

El tratamiento con docetaxel como segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado tiene altas tasas de respuesta y es bien tolerado.

OBJETIVO

PRIMARIO

Evaluar las tasas de respuesta y las toxicidades con docetaxel como segunda línea de tratamiento después de falla a primera línea en pacientes con cáncer gástrico avanzado del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño

Estudio experimental fase II.

2. Universo de estudio

Pacientes con cáncer gástrico avanzado que hayan progresado a una primera línea de tratamiento de quimioterapia y que sean candidatos a una segunda línea.

3. Población de estudio

Pacientes con cáncer gástrico avanzado con progresión a una primera línea de tratamiento de quimioterapia que sean valorados en la consulta externa de Oncología Médica en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

4. Tipo de muestreo y Tamaño de la muestra

Muestreo no probabilístico de casos consecutivos que sean evaluados en la consulta externa de Oncología Médica.

5. Criterios de Selección

a. Inclusión

- i. Edad mayor de 18 años
- ii. Diagnóstico histológico de adenocarcinoma gástrico
- iii. Etapa clínica IV o localmente avanzada irresecable
- iv. Lesiones medibles o evaluables por estudios de imagen
- v. Progresión confirmada de la enfermedad a una línea de quimioterapia previa sin exposición a Docetaxel.
- vi. Estado Funcional ECOG 0, 1 y 2
- vii. Hemoglobina mayor de 10gr/dl
- viii. Neutrófilos totales de 1500uL o mayor
- ix. Plaquetas totales de 100 000uL o mayor

b. Exclusión

- i. Haber recibido quimioterapia previa basada en Docetaxel.
- ii. Contraindicación a recibir quimioterapia
- iii. Segunda neoplasia primaria
- iv. Expectativa de vida menor a 3 meses
- v. ECOG > 3
- vi. Enfermedad metastásica a SNC

6. Definición operacional de variables

a. Edad

- i. Tipo de variable: Cuantitativa discreta
- ii. Definición conceptual: Tiempo de vida de una persona medida en años
- iii. Definición operacional: Número de años de vida que el paciente dice tener al momento de ser incluido en el estudio
- iv. Escala de medición: Número de años
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

b. Sexo

- i. Tipo de variable: Cualitativa Nominal
- ii. Definición conceptual: Características fenotípicas que diferencian a los machos y las hembras en las especies
- iii. Definición operacional: Género al que el paciente pertenece
- iv. Escala de medición: Hombre, mujer
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

c. ECOG

- i. Tipo de variable: Cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Escala de evaluación del estado funcional o desempeño de un paciente con cáncer
- iii. Definición operacional: Número del estado funcional del paciente según escala del ECOG
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4, 5

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

d. Histología

i. Tipo de variable: Cualitativa nominal

ii. Definición conceptual: Tipo histológico de un tumor según sus características morfológicas

iii. Definición operacional: Nombre del tipo histológico del tumor según la clasificación de la OMS

iv. Escala de medición: 1. Adenocarcinoma, 2. otro tipo

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

e. Estadificación clínica del tumor primario acorde al TNM

i. Tipo de variable: Cualitativa ordinal

ii. Definición conceptual: Sistema de estadiaje de neoplasias desarrollado por la AJCC basado en la extensión del tumor (T), la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y metástasis a distancia (M).

iii. Definición operacional: Método de estadiaje de neoplasias que describe la extensión del tumor, compromiso de ganglios linfáticos y metástasis distantes.

iv. Escala de medición: 1. I, 2. II, 3. III, 4. IV

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

f. Tratamiento previo recibido

i. Tipo de variable: cualitativa nominal

- ii. Definición conceptual: Conjunto de medios de cualquier tipo, farmacológicos, quirúrgicos o físicos que tendrán como finalidad el alivio de algunos síntomas.
- iii. Definición operacional: Tipo de tratamiento de quimioterapia anteriormente recibido
- iv. Escala de Medición: 1. ECF (4Epirubicina, Cisplatino, Fluorouracilo), 2. FUP (Fluorouracilo, Cisplatino), 3. FLOX (Fluorouracilo, Leucovorin, Oxaliplatino), 4. Otros
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

g. Tasa de respuesta de acuerdo a criterios de RECIST

- i. Tipo de variable: cualitativa nominal
- ii. Definición conceptual: Método de evaluación de la respuesta de los tumores sólidos a un tratamiento instalado.
- iii. Definición operacional: Criterios para determinar la respuesta tumoral definiéndose en términos de respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable y progresión.
- iv. Escala de medición: 1. Respuesta completa (RC), 2. Respuesta Parcial (RP), 3. Enfermedad Estable (EE), 4. Progresión de la Enfermedad
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se considerará como una tasa de respuesta alta si esta es de al menos 20% de acuerdo a lo reportado en la literatura y se define como la suma de respuesta completa y respuesta parcial.

h. Clasificación endoscópica del tumor de acuerdo a Escala de Borrmann

- i. Tipo de Variable: Cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Clasificación pronóstica tumoral de según el aspecto morfológico de la lesión.
- iii. Definición operacional: Clasificación morfológica del tumor, en términos a sus características, puede ser polipoide, ulcerado, crateriforme, difuso.
- iv. Escala de medición: 1. I, 2. II, 3. III, 4. IV

i. Toxicidad gastrointestinal

- i. Tipo de variable: cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Efectos adversos en sistema gastrointestinal causados por agentes citotóxicos posterior al inicio de quimioterapia, no por patología de base ni analgésicos, comprende diarrea, náusea, vómito.
- iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0
- iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4
- v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se considerará toxicidad aceptable si esta se ubica en grado 0, 1 y 2.

j. Toxicidad hematológica

- i. Tipo de variable: cualitativa ordinal
- ii. Definición conceptual: Efectos adversos en sistema hematopoyético

iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0; puede ser anemia, neutropenia, trombocitopenia.

iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se considerará toxicidad aceptable si esta se ubica en grado 0, 1 y 2.

k. Toxicidad dermatológica

i. Tipo de variable: cualitativa ordinal

ii. Definición conceptual: Efectos adversos en piel y tegumentos causados por agentes citotóxicos, pueden ser síndrome de mano pie, rash, alopecia, fotosensibilidad.

iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se considerará toxicidad aceptable si esta se ubica en grado 0, 1 y 2.

l. Toxicidad síntomas constitucionales

i. Tipo de variable: cualitativa ordinal

ii. Definición conceptual: síntomas constitucionales causados por agentes citotóxicos, puede ser astenia, hiporexia.

iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4

v. Fuente: Instrumento de recolección de datos

Se considerará toxicidad aceptable si esta se ubica en grado 0, 1 y 2.

m. Toxicidad síntomas neurológicos

i. Tipo de variable: cualitativa ordinal

ii. Definición conceptual: síntomas neurológicos causados por agentes citotóxicos, puede ser neurosensorial o motor.

iii. Definición operacional: Grado de toxicidad asociada a quimioterapia clasificada de acuerdo a escala de CTC 3.0

iv. Escala de medición: 0, 1, 2, 3, 4

v. Fuentes: Instrumento de recolección de datos

Se considerará toxicidad aceptable si esta se ubica en grado 0, 1 y 2.

7. Análisis Estadístico

Se utilizará el programa SPSS versión 17 Windows para la captura y análisis de la información, aceptando una $p < 0.05$ como significativa. Los datos demográficos se evaluarán con estadística descriptiva.

Se medirá la frecuencia de respuesta objetiva (respuesta completa y respuesta parcial). Se evaluará la frecuencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas de acuerdo al esquema de quimioterapia utilizado.

Procedimientos

Se evaluarán a los pacientes en la consulta externa del servicio de Oncología Médica en el periodo comprendido de Enero 2010 hasta la fecha de corte.

Se realizará historia clínica, examen físico, somatometría y toma de signos vitales.

Se confirmará reporte histopatológico de la biopsia.

Se revisará que todos los pacientes se les haya realizado estudios de imagen para la estadificación entre los cuales incluirá radiografía simple de tórax, TAC de abdomen y pelvis, endoscopia.

Una vez que se confirme el diagnóstico, etapa de la enfermedad así como tratamiento previo de quimioterapia utilizado y si el paciente cumple con los criterios de inclusión se informará a él y familiar sobre objetivo, beneficios, efectos adversos y riesgos del tratamiento.

De aceptar el tratamiento, se firmará un consentimiento informado.

Se determinará la superficie corporal y se calculará la dosis de quimioterapia, la cual se administrará de manera ambulatoria en el área de quimioterapia del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Corresponderá Docetaxel a 75mg/m² trisemanal, es decir cada 21 días; no habrá un número de ciclos establecido, se ofrecerá el tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o bien hasta la intolerancia del mismo.

Se evaluará al paciente cada 3 semanas previo al inicio del siguiente ciclo de tratamiento con estudios de laboratorio para determinar presencia de toxicidad hematológica y para la evaluación de la respuesta de manera objetiva se solicitarán estudios tales como tomografía y endoscopia cada 4 ciclos.

ASPECTOS ÉTICOS

No existe un régimen de tratamiento estándar de segunda línea en cáncer gástrico, en la literatura se han explorado diferentes fármacos de acuerdo a los esquemas recibidos en primera línea previamente, uno de los grupos de fármacos más prometedores han sido los taxanos y de estos el docetaxel, existe en la literatura algunos estudios explorando este fármaco con buenos resultados así como también en asociación a otras drogas.

Es por ello que el presente estudio tiene como intención evaluar la eficacia y seguridad de un esquema basado en docetaxel como segunda línea en cáncer gástrico en nuestro hospital, con el beneficio de obtener paliación de síntomas, incrementar la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión pero con el

riesgo inherente de toxicidades hematológicas y no hematológicas y sus posibles complicaciones las cuales se informaran al paciente; sin embargo con la contribución que el empleo de este tratamiento pudiera ser una alternativa para aquellos enfermos que aun conservan buen estado funcional.

Para garantizar la privacidad del paciente, su identidad será protegida al igual que los resultados de sus pruebas clínicas y toda información que proporcione.

Los pacientes candidatos a participar en el estudio serán aquellos que cumplan con las características de inclusión y exclusión descritas en el protocolo. Al aceptar el paciente su participación en el estudio, se otorgara un consentimiento informado firmado por el paciente, el familiar y el médico tratante explicando el objetivo del tratamiento, beneficios, efectos adversos, riesgos y complicaciones potenciales.

RECURSOS

Humanos

- Asesor Clínico.- Dr. Ricardo Villalobos Valencia MBOM
- Dra. Elianne Lizette Hernández Sol Residente de Oncología Médica

Financieros

El medicamento utilizado forma parte del cuadro básico del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Los estudios de laboratorio y de imagen forman parte de los lineamientos de evaluación del

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

servicio de Oncología Médica. No se requerirán estudios adicionales fuera de la institución, por lo que no se requerirá una inversión adicional.

Físicos

El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. El hospital cuenta con cada una de las áreas físicas necesarias para la realización del estudio. No se requerirá uso de algún área adicional fuera de la institución.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

PROCEDIMIENTO	Oct- Nov 2010	Dic 2010- Feb 2011	Junio- Julio 2011	Agosto-Dic 2011
Elaboración de antecedente, problema y justificación	X	x		
Evaluación de pacientes			x	
Recolección de datos clínicos y radiológicos.			x	
Análisis de la respuesta y toxicidad del régimen				X

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Correlación de los resultados con variables de estudio				X
Correlación estadística y conclusiones				X
Presentación de los resultados				X

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Se evaluaron, en el periodo comprendido de enero 2010 hasta octubre 2011, a 222 pacientes con cáncer gástrico avanzado que progresaron a una primera línea de tratamiento, de entre los cuales se seleccionaron 18 pacientes.

Los principales criterios de exclusión fueron el estado funcional deteriorado, haber recibido docetaxel previamente, no aceptar el tratamiento y porque se les inició un tratamiento de quimioterapia con otros fármacos.

El rango de edad comprendió de 36 a 67 años con una media de 54.7 años. El 55.6% era del género masculino y 44.4% femenino. El 72.2% se presentaron con ECOG 1 y el resto ECOG 2. El tipo histológico comprendía en el 44.4% a

células en anillo de sello, el 22.2% de tipo intestinal y 18.4% fue no clasificable. La Etapa Clínica inicial en un 83.3% fue etapa IV y el 16.7% era etapa IIIC, es decir locorregionalmente avanzada; los sitios de actividad tumoral eran local, regional, ganglios linfáticos y peritoneo.

(tabla 1)

El 61.1% de los pacientes habían recibido un esquema de tratamiento previo de quimioterapia basado en XELOX, 22.2% basado en EOX y 11.1% basado en ECF; es decir fueron esquema basados principalmente en oxaliplatino.

La distribución de acuerdo al esquema de segunda línea recibido fue la siguiente: Docetaxel monodroga 15 pacientes (83.3%), docetaxel con capecitabine 3 pacientes (16.7%). (tabla 1)

Tasas de Respuesta:

Cuatro pacientes (22.2%) presentaron respuesta al tratamiento de quimioterapia, de los cuales 3 (16.6%) tuvieron respuesta parcial y un paciente respuesta completa. Cinco pacientes (27.8%) presentaron enfermedad estable. Nueve pacientes (50%) tuvieron progresión de la enfermedad.

El beneficio clínico alcanzado correspondió al 50%. (tabla 2)

Ciclos

El número total de ciclos administrados fue de 66, la mediana fue de 2.5 en un rango de 1 a 13 ciclos, y una media de 3.1 ciclos.

Toxicidad

La frecuencia de toxicidades se presenta en la **Tabla 3**.

La toxicidad más frecuente fue la neutropenia en el 27.5% siendo grado 1 en el 22.5% y un evento de neutropenia febril. Otras toxicidades menos frecuentes fue astenia en 20% y náusea en 20%; vómito y diarrea en el 5%.

El grado de toxicidad mayormente reportado fue grado 1 y grado 2, en el 53.75% y 38.75% respectivamente. La toxicidad grado 4 se reporto en el 1.25% que correspondió a un solo caso de neutropenia. (Gráfica 1) Dos pacientes requirieron reducción de dosis de docetaxel en un 10%.

DISCUSION

Este estudio es un análisis prospectivo que evaluó la eficacia de un régimen de quimioterapia con docetaxel en pacientes con cáncer gástrico con progresión a una primera línea de tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la tasa de respuesta y perfil de seguridad.

Cabe mencionar que a los pacientes que no habían recibido capecitabine en la primera línea se les ofreció el beneficio de otorgar esta droga en combinación con docetaxel ya que es piedra angular del tratamiento en este tipo de neoplasia; lo cual pudiera representar un sesgo en los resultados.

La tasa de respuesta objetiva observada fue del 22.2% mientras que enfermedad estable se logró en el 27.8%; al revisar estudios clínicos fase 2 como los realizados por Barone, Rosati, Baize y Jae-Chol reportan tasas de

respuesta de 10.5 a 34.6%, cifras que se correlacionan con lo reportado en este protocolo; mientras que el beneficio clínico obtenido fue del 50%.

Se esquematiza en la tabla 4 los estudios fase II realizados con diferentes esquemas como comparativo a los resultados obtenidos en este estudio en cuanto a tasas de respuesta, sobrevida libre de progresión y sobrevida global observando tasas de respuesta similares.

Es interesante observar que el mayor número de ciclos administrados fue de 13 en un paciente, sin embargo la media fue de apenas 3.1 ciclos; esto último pudiera ser debido a que 5 pacientes recibieron un ciclo nada más y que una tercera parte de los pacientes se presentaron con un ECOG de 2 lo que pudiera influir en el poco beneficio del tratamiento en este subgrupo de pacientes.

La toxicidad en grado 1 y 2 fue la mayormente presentada, siendo la más frecuente de tipo hematológico por neutropenia; menos frecuentes las constitucionales como astenia y las gastrointestinales tales como náusea, vómitos y diarrea; lo cual indica fue un tratamiento bien tolerado.

El presente estudio demuestra entonces eficacia en cuanto a tasas de respuesta comparados con la literatura mundial, sin embargo el tamaño de la muestra no permite tener certeza al respecto y es necesario continuar incluyendo pacientes para claridad en los resultados.

CONCLUSIONES

Este estudio mostró altas tasas de respuesta siendo equivalente con lo reportado en la literatura, además de que es un tratamiento bien tolerado con toxicidad aceptable.

.

RESULTADOS

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

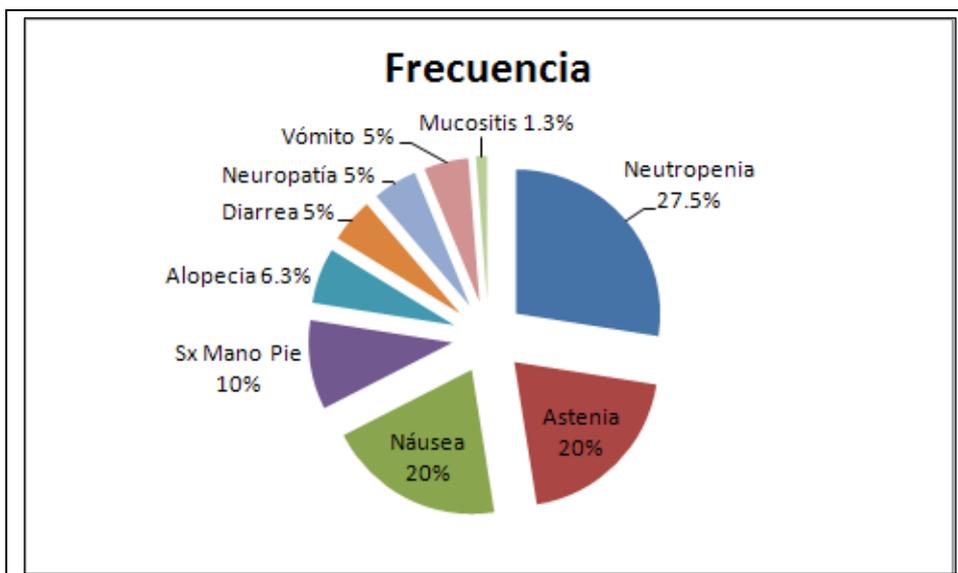
Tabla 1. Características de los Pacientes		
Característica	No.	(%)
Sexo		
Masculino	10	55.6
Femenino	8	44.4
Edad en años		
Media	54.7	
Rango	(36 - 67)	
ECOG		
1	13	72.2
2	5	27.8
Histología		
Células anillo de sello	8	44.4
Células tipo intestinal	4	22.2
No Clasificable	6	18.3
Etapa Clínica Inicial		
IIIC	3	16.7
IV	15	83.3
Esquema Previo Recibido		
FLOX	1	5.6
ECF	2	11.1
XELOX	11	61.1
EOX	4	22.2
Esquema recibido 2da. Línea		
Docetaxel/capecitabine	3	16.7
Docetaxel Monodroga	15	83.3

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Tabla 2. Tasas de Respuesta a Quimioterapia		
Tipo de Respuesta	No.	(%)
Respuesta Completa	1	5.6
Parcial	3	16.6
Global	4	22.2
Progresión	9	50
Enfermedad estable	5	27.8
Beneficio Clínico	9	50

Tabla 3. Toxicidad					
Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total
Astenia	8	3	5	0	16
%	10	3.75	6.25	0	20
Diarrea	1	3	0	0	4
%	1.25	3.75	0	0	5
Mucositis	1	0	0	0	1
%	1.25	0	0	0	1.25
Náusea	10	6	0	0	16
%	12.5	7.5	0	0	20
Neuropatía	3	1	0	0	4
%	3.75	1.25	0	0	5
Síndrome mano - pie	0	8	0	0	8
%	0	10	0	0	10
Vómito	2	2	0	0	4
%	2.5	2.5	0	0	5
Alopecia	0	5	0	0	5
%	0	6.25	0	0	6.25
Neutropenia	18	3	0	1	22
%	22.5	3.75	0	1.25	27.5
Total	43	31	5	1	80
Porcentaje	53.75	38.75	6.25	1.25	100

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO



Gráfica 1. Frecuencia de Toxicidad

AUTOR	ESQUEMA	NUM. PACIENTES	TASA RESPUESTA GLOBAL	SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION	SOBREVIDA GLOBAL
Jae-Chol Jo (2007)	Docetaxel monodroga	154	14%	2.6 meses	7.2 meses
Barone Carlo (2007)	Docetaxel Oxaliplatino	38	10.5%	4 meses	8.1 meses
Rosati G. (2007)	Docetaxel Capecitabine	28	29%	4 meses	6 meses
Baize N (2009)	Paclitaxel Capecitabine	26	34.6%	4.5 meses	7.5 meses
Keun-Wook Lee (2007)	Paclitaxel Cisplatino	32	25%	2.9 meses	9.1 meses
Hironaka Shuichi (2006)	Paclitaxel semanal	38	24%	64 días	151 días
Kang (2012) FASE III	Docetaxel o Irinotecan Vs MCS	133 (66-60) Vs 69	RP 7px EE 18px	NR	5.3m Vs 3.8m
CMN SXXI (2011)	Docetaxel Capecitabine	18	22.2%	NE	NE

TABLA 4. ESTUDIOS DE SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO

BIBLIOGRAFIA

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud 2001.
2. The treatment of advanced gastric cancer: current strategies ad future perspectives. *Annals of Oncology* 19 (Supplement 5): v103-v107, 2008
3. NCCN 2010
4. Expert opinion on management of gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma on behalf of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)-gastrointestinal cancer group. *European Journal of Cancer* 44 (2008) 182-194.
5. Is there a role for second-line chemotherapy in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol* 2009; 10: 903-12
6. Park HS et al. Docetaxel plus cisplatin as second line therapy in metastatic or recurrente advanced gastric cancer progressing on 5 fluorouracil-base regimen. *Am J Clin Oncol* 2004; 27: 477-80
7. Lacave AJ et al. Cisplatinum as second line chemoteraphy in advanced gastric adenocarcinoma. A phase II study of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21:1321-24
8. Cascinu S et al. Phase II study of paclitaxel in pre treated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 307-10

9. Koderá Y et al. A phase II study of weekly paclitaxel as second line chemotherapy for advanced gastric cancer. *Anticancer Res* 2007; 27: 2667-71.
10. Graziano F, et al. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 2000; 11: 1263-66.
11. Giuliani F, et al. Docetaxel as salvage therapy in advanced gastric cancer: a phase II study of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale. *Anticancer Res* 2003; 23: 4219-22.
12. Lee JL, et al. A phase II study of docetaxel as salvage chemotherapy in advanced gastric cancer after failure of fluoropyrimidine and platinum combination chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 61: 631-37.
13. Jo JC, et al. Docetaxel monotherapy as a second line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in advanced gastric cancer: experience of 154 patients with prognostic factor analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 936-41.
14. Zhong H, et al. Docetaxel plus oxaliplatin as second line treatment after failure of fluoropyrimidine and platinum in Chinese patients with advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* 2008; 19: 1013-18.
15. Sym SJ, et al. Salvage chemotherapy with biweekly irinotecan, plus 5 fluorouracil and leucovorin in patients with advanced gastric cancer

- previously treated with fluoropyrimidine, platinum, and taxane. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 151-56.
16. Seo HY, et al. Treatment outcomes of oxaliplatin, 5FU and leucovorin as salvage therapy for patients with advanced or metastatic gastric cancer: retrospective analysis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008; 63: 433-39.
17. Barone C, et al. Docetaxel and oxaliplatin combination in second line treatment of patients with advanced gastric cancer. *Gastric Cancer* 2007; 10: 104-111
18. Rosati G, et al. Reduced dose intensity of docetaxel plus capecitabine as second-line palliative chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer: a phase II study. *Ann Oncol* 2007 18 (suppl 6): vi128- vi132.
19. Hawkes E, et al. Docetaxel and Irinotecan as second line therapy for advanced oesophagogastric cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47: 1146-1151.
20. Thus-Patience PC, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* 2011; 47 (15): 2306-14.
21. Kang JH, et al. Salvage chemotherapy for pretreated gastric cancer: a randomized phase III trial comparing chemotherapy plus best supportive care with best supportive care alone. *J Clin Oncol* 2012; 30(13): 1513-8.

ANEXO 1. ESCALA DE ESTADO FUNCIONAL

Eastern Cooperative Oncology Group

GRADO	ECOG
0	Asintomático, completamente activo, capaz de realizar las mismas actividades previo a enfermedad sin restricción alguna
1	Restricción en actividad física vigorosa, pero capaz de realizar actividades cotidianas y trabajos ligeros.
2	Incapaz de trabajar, satisface sus necesidades personales. Con síntomas que lo obligan a permanecer en cama pero no más de 50% de las horas del día
3	Incapaz de trabajar, necesita ayuda para satisfacer algunas necesidades personales, permanece en cama más del 50% de las horas del día
4	Incapaz de satisfacer cualquier cuidado personal, permanece en silla o cama el 100% de las horas del día
5	Muerto

ANEXO 2. TNM ESTADIFICACION DEL CANCER GASTRICO

Tumor Primario (T)

TX	Tumor primario no puede ser evaluado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ: tumor intraepitelial sin invasión a la lámina propia
T1	Tumor invade lámina propia, muscularis mucosae o submucosa
T1a	Tumor invade lámina propia o muscularis mucosae
T1b	Tumor invade submucosa
T2	Tumor invade muscularis propia
T3	Tumor penetra tejido conectivo subseroso sin invasión del peritoneo visceral o estructuras adyacentes.
T4	Tumor invade serosa (peritoneo visceral) o estructuras adyacentes
T4a	Tumor invade serosa (peritoneo visceral)
T4b	Tumor invade estructuras adyacentes.

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Ganglios Linfáticos Regionales (N)

NX	Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
N0	Sin evidencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en 3-6 ganglios linfáticos regionales
N3	Metástasis en 7 ó más ganglios linfáticos regionales
N3a	Metástasis en 7-15 ganglios linfáticos regionales
N3b	Metástasis en 16 ó más ganglios linfáticos regionales

Metástasis Distantes (M)

M0	Sin metástasis distantes
M1	Con metástasis distantes

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

ESTADIFICACION

EC O	Tis N0 M0	EC IIIA	T4a N1 M0
EC IA	T1 N0 M0		T3 N2 M0
EC IB	T2 N0 M0		T2 N3 M0
	T1 N1 M0	EC IIIB	T4b N0 M0
EC IIA	T3 N0 M0		T4b N1 M0
	T2 N1 M0		T4a N2 M0
	T1 N2 M0		T3 N3 M0
EC IIB	T4a N0 M0	EC IIIC	T4b N2 M0
	T3 N1 M0		T4b N3 M0
	T2 N2 M0		T4a N3 M0
	T1 N3 M0		

ANEXO 3. CRITERIOS DE RECIST

Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones
Respuesta Parcial	Disminución de al menos el 30% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.
Enfermedad en Progresión	Incremento en el 20% de la sumatoria de los diámetros mayores de las lesiones.
Enfermedad Estable	No cumple criterios para respuesta parcial ni para progresión de la enfermedad

ANEXO 4. CLASIFICACION DE BORRMANN

Tipo I o Polipoide	Circunscrito, solitario y sin ulceración.
Tipo II o Ulcerado	Con elevación marginal y contornos bien definidos.
Tipo III o crateriforme	Cánceres ulcerados, elevación marginal y diseminación difusa parcial.
Tipo IV o Difuso	Infiltrante a linitis plástica

ANEXO 5. GRADO DE TOXICIDAD (National Cancer Institute)

Toxicidad Hematológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Hemoglobina	<LIN - 10.0 g/dL	8.0 - <10.0 g/dL	6.5 - <8.0 g/dL	<6.5 g/dL
Leucocitos Totales	<LIN - 3000/mm ³	2000 - <3000/mm ³	1000 - <2000/mm ³	<1000/mm ³
Neutrófilos	1500 - <2000/mm ³	1000 - <1500/mm ³	500 - <1000/mm ³	<500/mm ³
Plaquetas	<LIN - 75,000/mm ³	50,000 - <75,000/mm ³	10,000 - <50,000/mm ³	<10,000/mm ³

Síntomas Constitucionales

Evento Adverso	1	2	3	4
Fatiga (Astenia, letargia)	Fatiga leve	Fatiga moderada o que causa dificultad para realizar algunas actividades del día	Fatiga severa que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Toxicidad Dermatológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Alopecia	Adelgazamiento o en parche	Completa	-	-
Hiperpigmentación	Leve ó localizada	Marcada o generalizada	-	-
Fotosensibilidad	Eritema indoloro	Eritema doloroso	Eritema con descamación	Incapacitante.
Síndrome Mano-Pie	Mínimos cambios en la piel o dermatitis sin dolor	Cambios en la piel o dolor que no interfiere en la función	Dermatitis ulcerativa o cambios en la piel con dolor que interfiere con la función	

Toxicidad Gastrointestinal

Evento Adverso	1	2	3	4
Anorexia	Pérdida del apetito sin alteración en hábito de alimentación	Ingesta oral alterada sin pérdida significativa de peso ó malnutrición; suplemento nutricional oral indicado	Asociada a pérdida significativa de peso ó malnutrición (ingesta calórica ó de líquidos inadecuada); indicación de líquidos intravenosos, alimentación por sonda ó nutrición parenteral	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Diarrea	Aumento de < 4 evacuaciones al día sobre el basal; aumento leve en el gasto de estoma comparado con basal	Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día sobre el basal; indicación de líquidos IV < 24 hrs; aumento moderado del gasto por estoma comparado al basal; no interfiere con actividades de la vida diaria	Aumento de > 7 evacuaciones al día sobre el basal; incontinencia; Indicación de líquidos IV por > 24 hrs; hospitalización; aumento severo en gasto por estoma; interfiere con actividades de la	Que pone en peligro la vida (choque)

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

			vida diaria	
Mucositis	Eritema de la mucosa	Ulceración en parche ó pseudomembranas	Ulceraciones confluentes ó pseudomembranas; hemorragia con trauma menor	Necrosis tisular; hemorragia espontánea significativa; pone en peligro la vida
Náusea	Pérdida de apetito sin alteración en hábitos de alimentación	Disminución de ingesta oral sin pérdida significativa de peso, deshidratación ó malnutrición; líquidos IV indicados < 24 hrs	Ingesta calórica inadecuada ó de líquidos; líquidos IV, por sonda, ó NPT indicado por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida
Vómito	1 episodio en 24 hrs	2 a 5 episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV < 24 hrs	6 ó más episodios en 24 hrs; indicación de líquidos IV ó NPT por > 24 hrs	Consecuencias que ponen en peligro la vida

Toxicidad Neurológica

Evento Adverso	1	2	3	4
Neuropatía motora	Asintomático, debilidad sólo al examen físico	Debilidad sintomática que interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Debilidad que interfiere con actividades de la vida diaria; necesita ayuda para caminar	Incapacitante (parálisis); pone en peligro la vida

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Neuropatía sensitiva	Asintomático; pérdida de reflejos tendinosos profundos ó parestesia (incluyendo hormigueo), pero no interfiere con la función	Alteración sensitiva ó parestesia, interfiere con la función, pero no con las actividades de la vida diaria	Alteración sensitiva ó parestesia que interfiere con las actividades de la vida diaria	Incapacitante
-----------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------	---------------



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**Coordinación de Investigación en Salud
Comisión Nacional de Investigación Científica
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Hospital de Oncología
Servicio de Oncología Medica**

Carta de Consentimiento Informado

ESTUDIO FASE II DE REGIMENES BASADOS EN DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO IRRESECABLE

1. Propósito del estudio

La (o) estamos invitando a participar en un estudio de investigación que se lleva a cabo en el Hospital de Oncología del CMN Siglo XXI. El estudio tiene como propósito evaluar la eficacia de una combinación de fármacos de quimioterapia que consiste en docetaxel, este medicamento en algunos casos se asociara a otro fármaco llamado capecitabine, en pacientes con cáncer gástrico avanzado que ya han sido tratados con medicamentos de quimioterapia que se consideran primordiales en el tratamiento de esta neoplasia y que aún así la enfermedad ha progresado.

Usted ha sido invitada(o) a participar en este estudio porque cumple con algunas características, como haber recibido ya quimioterapia y en este momento se presenta con la enfermedad activa, por lo que pensamos que pudiera ser un buen candidato para participar en este proyecto.

Al igual que usted, mas personas con características similares serán invitadas a participar en este centro en particular.

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Por favor lea la información que le proporcionamos, y haga las preguntas que desee antes de decidir si desea o no participar.

2. Procedimientos

Si usted acepta participar ocurrirá lo siguiente:

1) Procedimientos de rutina en la atención de pacientes en este servicio:

a) Asistirá a consulta cada 21 días durante el tiempo que dure el tratamiento, en cada visita se le realizará estudios de sangre (laboratorio para ver recuperación de defensas, plaquetas y sangre) así como evaluación clínica. Las pruebas clínicas que le realizaremos incluyen la medición de su peso y talla y presión arterial.

2) Procedimientos específicos de esta investigación:

a) Se le brindará un tratamiento basado en quimioterapia que consta de un medicamento que se administra por vía intravenosa en el área de quimioterapia.

b) Responderá un cuestionario en el que le preguntaremos sobre: características de su vivienda, número de hijos, antecedentes familiares, historial médico. Pudiera ser que dentro de las preguntas en el cuestionario o durante la entrevista, alguna de estas preguntas le hiciera sentir incómodo(a), usted tiene todo el derecho de no responder a cualquiera pregunta que le incomode.

c) Toma de muestras biológicas. Para realizar la toma de muestra de sangre deberá presentarse en ayuno de 12 horas. Tomaremos una muestra de sangre venosa de uno de sus brazos para realizarle algunos estudios de laboratorio. Los estudios de laboratorio que le realizaremos incluyen: la medición de defensas (fórmula blanca), su sangre (hemoglobina-fórmula roja) plaquetas y pruebas de la función del hígado (pruebas de función hepática). El propósito de realizarle los estudios clínicos y de laboratorio es para saber más sobre sus condiciones generales de salud y de su recuperación después de cada ciclo de tratamiento de quimioterapia. Le entregaremos los resultados de sus estudios de laboratorio en cada consulta.

e) Procedimientos de gabinete.

Se le realizarán estudios de extensión como son: USG Hepático (ultrasonido hepático), endoscopia, tomografía de abdomen, entre otros estudios. La realización de cada uno de los estudios dependerá de la parte que se encuentre afectada por la enfermedad.

3. Posibles riesgos y molestias.

Los procedimientos de evaluación clínica (medición de peso, talla, tensión arterial, etc.) no le ocasionarán dolor, incomodidad o riesgo alguno.

Las molestias durante la toma de muestra de sangre son mínimas. En algunas ocasiones el procedimiento para tomarle una muestra de sangre puede causar un poco de dolor o una discreta molestia, es posible que se le pueda formar un moretón.

El medicamento Docetaxel se administrará de manera intravenosa cada 21 días en el área de Quimioterapia Ambulatoria siendo los efectos secundarios más frecuentes el cansancio, retención de líquidos, entumecimiento de los dedos, náusea, diarrea, caída del cabello y disminución de los glóbulos blancos y rojos de la sangre, así como algunas reacciones alérgicas al momento de su aplicación, para prevenir estas últimas o disminuirlas será

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

necesario tomar por vía oral prednisona previo a la aplicación del docetaxel y tomarlo por dos días más, estos efectos serán reversibles y desaparecerán una vez finalizado el tratamiento.

Cuando el fármaco anterior se asocie al otro medicamento Capecitabine, este se administrará por vía oral en forma de pastillas en presentación de 500 miligramos debiéndose tomar media hora después de los alimentos, en una dosis dividida cada 12 horas por 14 días, comenzando a tomar el día que se aplique el fármaco Docetaxel. Entre los efectos secundarios de este medicamento se encontrarán disminución de los glóbulos rojos y blancos, cansancio, diarrea, náusea, vómito, llagas en la boca, entumecimiento de manos y pies y síndrome de mano pie que consiste en enrojecimiento de palmas y plantas, descamación de la piel e hinchazón principalmente; los cuales son reversibles. Una vez completados los 14 días continuará con una semana de descanso, es decir 7 días sin tratamiento.

Si usted llegara a sufrir alguna complicación por su participación en este estudio, recibirá el tratamiento y seguimiento necesario en el IMSS. Cualquier complicación será atendida por personal especializado en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.

4. Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio.

No recibirá un pago por su participación en este estudio, ni este estudio implica gasto alguno para usted.

Un posible beneficio de su participación en este estudio es que los resultados de las pruebas clínicas y de laboratorio que le realizaremos le proporcionarán información sobre su estado de salud. El conocer sobre su estado de salud pudiera ser un beneficio para usted.

Se le ofrecerá un nuevo tratamiento de quimioterapia llamado docetaxel que es un medicamento que se administra por vía intravenosa, tratamiento que tendrá la estricta supervisión de personal especializado. Existe la posibilidad de que este nuevo tratamiento sea de utilidad para controlar la enfermedad, alargar el tiempo en que la enfermedad pueda reactivarse y disminuir el tamaño del tumor; en conclusión, mejorara su salud así como el control de su enfermedad. Lo cual se traduce como mejorar los síntomas relacionados al tumor como dificultad para deglutir y por lo tanto mejorar la ingestión de los alimentos, incremento de peso, control del dolor por la presencia del tumor y sangrado de tubo digestivo.

Si bien los beneficios directos para usted pudieran no existir, los resultados del presente estudio contribuirán al avance en el conocimiento de la cadena causal del cáncer gástrico; o los resultados de este estudio brindarán información relevante para el mejor manejo de personas como usted.

5. Resultados o información nueva sobre alternativas de tratamiento.

Durante el transcurso de este estudio, le informaremos de cualquier hallazgo nuevo (ya sea bueno o malo) que sea importante para la decisión de participar o continuar participando en este estudio; por ejemplo, si hubieran cambios en los riesgos o beneficios por su participación en esta investigación o si hubieran nuevas alternativas de tratamiento que pudieran cambiar su opinión sobre su participación en este estudio. Si le llegamos a proporcionar información nueva, nuevamente le solicitaremos su consentimiento para seguir participando en este estudio.

6. Participación o retiro.

Su participación en este estudio es completamente voluntaria. Si usted decide no participar, seguirá recibiendo la atención médica brindada por el IMSS, se le ofrecerán los procedimientos establecidos dentro de los servicios de atención médica del IMSS. Es decir, que si usted no desea participar en el estudio, su decisión, no afectará su relación con el IMSS y su derecho a obtener los servicios de salud u otros servicios que recibe del IMSS.

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Si en un principio desea participar y posteriormente cambia de opinión, usted puede abandonar el estudio en cualquier momento. El abandonar el estudio en momento que quiera no modificará de ninguna manera los beneficios que usted tiene como derechohabiente del IMSS. Para los fines de esta investigación sólo utilizaremos la información que usted nos ha brindado desde el momento en que aceptó participar hasta el momento en el cual nos haga saber que ya no desee participar.

7. Privacidad y confidencialidad.

La información que nos proporcione que pudiera ser utilizada para identificarla (o) (como su nombre, teléfono y dirección) será guardada de manera confidencial y por separado al igual que sus respuestas a los cuestionarios y los resultados de sus pruebas clínicas, para garantizar su privacidad.

El equipo de investigadores, el Servicio de Oncología Médica, su médico familiar y las personas que estén involucradas en el cuidado de su salud sabrán que usted está participando en este estudio. Sin embargo, nadie más tendrá acceso a la información que usted nos proporcione durante su participación en este estudio, al menos que usted así lo desee. Sólo proporcionaremos su información si fuera necesario para proteger sus derechos o su bienestar (por ejemplo si llegara a sufrir algún daño físico o si llegara a necesitar cuidados de emergencia), o si lo requiere la ley.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, por ejemplo, no se dará información que pudiera revelar su identidad. Su identidad será protegida y ocultada. Para proteger su identidad le asignaremos un número que utilizaremos para identificar sus datos, y usaremos ese número en lugar de su nombre en nuestras bases de datos.

Nuestro equipo de investigación garantiza la disponibilidad del medicamento a evaluar y será otorgado en el tiempo que se requiera durante el estudio.

8. Personal de contacto para dudas y aclaraciones sobre el estudio.

Si tiene preguntas o quiere hablar con alguien sobre este estudio de investigación puede comunicarse de 9:00 a 16:00 hrs, de lunes a viernes con el Dr. Ricardo Villalobos Valencia, que es el investigador responsable del estudio, a los teléfonos: 5556276900 extensión 22794, en el Servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología, del CMN Siglo XXI, ubicada en Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06725, México D.F.

En caso de presentarse una emergencia derivada del estudio, usted puede dirigirse al servicio de urgencias del mismo Hospital de Oncología, en cualquier momento del día y en cualquier día de la semana.

9. Personal de contacto para dudas sobre sus derechos como participante en un estudio de investigación.

Si usted tiene dudas o preguntas sobre sus derechos al participar en un estudio de investigación, puede comunicarse con los responsables de la Comisión de Ética en Investigación del IMSS, a los Tel. 56276900-21216, de 9 a 16:00 hrs.; o si así lo prefiere al correo electrónico: conise@cis.gob.mx. La Comisión de Ética se encuentra ubicada en el Edificio del Bloque B, Unidad de Congresos piso 4, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Av. Cuauhtémoc 330 Colonia Doctores, C.P. 06725, México D.F.

10. Declaración de consentimiento informado

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre y dirección del Testigo 1

Parentesco con participante

ESTUDIO FASE II DE TRATAMIENTO CON DOCETAXEL COMO SEGUNDA LINEA EN
PACIENTES CON CANCER GASTRICO AVANZADO

Firma del Testigo

Fecha

Nombre y dirección del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha