



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA**

**CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**“Estudio clínico prospectivo Fase IIa abierto y no controlado de la eficacia de paclitaxel semanal como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago localmente avanzados y metastásicos.”**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. VIRIDIANA MÉNDEZ CALDERILLO**

**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. MARÍA DEL CONSUELO DÍAZ ROMERO**

**Ciudad Universitaria, Ciudad de México, 2016**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **2. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

Estudio clínico prospectivo Fase IIa abierto y no controlado de la eficacia de paclitaxel semanal como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago localmente avanzado y metastásicos.

---

**Dra. María del Consuelo Díaz Romero**  
**Director de tesis**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia**  
**Subdirectora de Educación Médica**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

---

**Dra. Viridiana Méndez Calderillo**  
**Médico residente de tercer año de la especialidad de Oncología Médica**  
**Autor**  
**Instituto Nacional de Cancerología**

### 3. ÍNDICE

---

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
1) CARÁTULA	1
2) HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
3) ÍNDICE	3
4) RESUMEN	4
5) ABSTRACT	5
6) PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	6
7) MARCO TEÓRICO (REFERENCIAL Y CONCEPTUAL)	7
8) JUSTIFICACIÓN	17
9) OBJETIVOS	18
10) METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN	19
11) RESULTADOS	34
12) DISCUSIÓN	38
13) CONCLUSIONES	40
14) BIBLIOGRAFÍA	40
15) ANEXOS	44

## 4. RESUMEN

---

Estudio clínico prospectivo Fase IIa abierto y no controlado de la eficacia de paclitaxel semanal como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago localmente avanzado y metastásicos.

**INTRODUCCIÓN:** Paclitaxel semanal es ampliamente utilizado en Japón como segunda línea de quimioterapia en adenocarcinoma gástrico y/o de esófago. No existen estudios en población mexicana.

**OBJETIVOS:** Evaluar la eficacia y toxicidad de paclitaxel semanal en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago avanzados.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio clínico prospectivo unicéntrico fase IIa, que incluyó pacientes mayores de 18 años con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago quienes acudieron al Instituto Nacional de Cancerología de mayo de 2015 a abril de 2016 para iniciar segunda línea de quimioterapia, se excluyeron pacientes con enfermedad en sistema nervioso central. La supervivencia libre de progresión (SLP) se estimó mediante el método de Kaplan-Meier.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 27 pacientes, la mayoría fueron hombres y la mediana de edad fue de 57 años. El 40.74% presentaron enfermedad estable por RECIST 1.1. La mediana de SLP fue de 2.7 meses (rango de 1 a 9 meses). Las principales toxicidades fueron neuropatía periférica en 44.4%, náusea 33.3%, anemia 22.2%, neutropenia 22.2% y no hubo toxicidades grado 4.

**CONCLUSIONES:** Paclitaxel semanal es bien tolerado en pacientes mexicanos con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado con un control de la enfermedad y una supervivencia libre de progresión comparables a los reportados en la literatura pero con un perfil de toxicidad diferente al de los pacientes asiáticos.

**PALABRAS CLAVE:** adenocarcinoma gástrico avanzado, adenocarcinoma de esófago avanzado, paclitaxel semanal, respuesta tumoral, quimioterapia de segunda línea.

## 5. ABSTRACT

---

Prospective clinical study phase IIa open label and not randomized of efficacy and toxicity of weekly paclitaxel chemotherapy in patients with advanced esophagogastric adenocarcinoma.

**INTRODUCTION:** Weekly paclitaxel is widely used in Japan as second-line chemotherapy in esophagogastric adenocarcinoma. There are no studies in the Mexican population.

**OBJECTIVES:** Determine efficacy and toxicity of weekly paclitaxel for patients with advanced esophagogastric adenocarcinoma.

**PATIENTS AND METHODS:** Prospective clinical study single center phase IIa, which included patients over 18 years with advanced esophagogastric adenocarcinoma who attended the National Cancer Institute in Mexico City between May 2015 and April 2016 to start second-line chemotherapy, were excluded patients with central nervous system disease. Progression-free survival (PFS) was estimated using the Kaplan–Meier method.

**RESULTS:** 27 patients were included, most were men and the median age was 57 years. By RECIST 1.1, 40.74% had stable disease. The median PFS was 2.7 months (range 1 to 9 months). The main toxicities were peripheral neuropathy in 44.4%, 33.3% nausea, anemia 22.2%, neutropenia 22.2% and no grade 4 toxicities.

**CONCLUSIONS:** Esophagogastric adenocarcinoma cancer patients treated at Mexico with weekly paclitaxel had a tumor response and a disease free survival equivalent to patients in clinical trials but different toxicity profile than Asian patients.

**KEY WORDS:** advanced gastric adenocarcinoma, advanced esophageal adenocarcinoma, second-line chemotherapy, tumor response, weekly paclitaxel.

## 6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA (ARGUMENTACIÓN)

---

A nivel mundial y excluyendo el cáncer de piel no melanoma, el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más común con una incidencia de 6.8% y es la tercer causa de muerte por neoplasia maligna con una mortalidad de 8.8%. En México, se sitúa en el sexto lugar en incidencia con 5.2% (7600 casos) y en el tercer lugar en mortalidad con 8%.<sup>1</sup> Se encuentra en el segundo lugar de las neoplasias de tracto digestivo sólo por debajo de cáncer colorrectal.<sup>2</sup>

El cáncer de esófago en ambos sexos a nivel mundial y excluyendo el cáncer de piel no melanoma es la octava causa en incidencia con 3.2% del total y la sexta causa en mortalidad con 4.9% del total de muertes.<sup>1</sup> En México su incidencia es de 0.8% y su mortalidad de 1.3%<sup>1</sup> y es la quinta causa de cáncer en el tracto digestivo con alrededor de 1100 casos por año.<sup>2</sup>

En México el cáncer gástrico se diagnostica en etapa IV hasta en el 65% de los casos con una supervivencia a 5 años menor a 5%.<sup>3</sup>

Se ha demostrado que el tratamiento médico mejora la calidad de vida y prolonga la supervivencia de estos pacientes.<sup>4</sup> En el escenario paliativo no se hace diferencia respecto al tratamiento que reciben los pacientes con adenocarcinoma gástrico o esofágico. En la primera línea el tratamiento estándar es la quimioterapia de combinación sin embargo la mayoría de los pacientes no responden o progresan en un corto tiempo con una supervivencia libre de progresión de 5 a 7 meses.<sup>3</sup> En un intento por incrementar la sobrevida global se ha ofrecido a estos pacientes una segunda línea de tratamiento la cual ha logrado una reducción del 36%<sup>5</sup> en el riesgo de muerte alcanzando 11 meses en la literatura mundial y en México.<sup>3</sup> En este escenario se han estudiado algunos agentes ya sea como monoterapia o en combinación sin existir un tratamiento estándar al día de hoy.<sup>4</sup>

Paclitaxel es una de las drogas más activas en el tratamiento de los tumores sólidos y su administración trisemanal es mundialmente aceptada como segunda línea de tratamiento en estos pacientes, a dosis de 225 mg/m<sup>2</sup> alcanza una media de supervivencia de 8 meses, una respuesta objetiva de 22% y un control de la

enfermedad de 44%, con efectos adversos de trombocitopenia y leucopenia grado 3 o mayor de un 16% y neuropatía periférica grado 2 en un 20%.<sup>6</sup>

Estudios clínicos recientes han demostrado que los esquemas semanales de paclitaxel tienen actividad antitumoral promisorio con mejor tolerancia, en otros tumores como mama, ovario y pulmón.<sup>7</sup> En cáncer gástrico se ha estudiado este esquema en forma retrospectiva y en población japonesa registrando una supervivencia libre de progresión de a 2.1 a 3.6 meses <sup>8,9</sup> con un control de la enfermedad de 40% hasta 60% <sup>8,9,10</sup> Y en forma prospectiva se documentó 2.86 a 3.6 meses de supervivencia libre de progresión con un control de la enfermedad de 64% <sup>11,12</sup>. Con toxicidad mayor o igual a grado 3: leucopenia en 20%, neutropenia en 28% y anemia en 21% <sup>11</sup>

Sin embargo, no existen estudios al respecto en población mexicana por lo que se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia medica como el control de la enfermedad con paclitaxel semanal como segunda línea de quimioterapia en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o esofágico avanzados tratados en el Instituto Nacional de Cancerología de mayo de 2015 a abril de 2016?

## **7. MARCO TEÓRICO (REFERENCIAL Y CONCEPTUAL)**

---

### **7.1 Generalidades del cáncer gástrico y esofágico**

Los cánceres gástricos se originan en las células que forman la capa más interna del estómago, conocida como la mucosa. Aproximadamente entre el 90 y el 95% de los cánceres de estómago son adenocarcinomas. <sup>13</sup>

El cáncer de esófago se origina en la capa más interna (mucosa) y crece hacia fuera (a través de la submucosa y la capa muscular). Existen dos tipos principales de cáncer de esófago. El esófago está normalmente cubierto con células escamosas. Al cáncer que se origina en estas células se le llama carcinoma de células escamosas, en la actualidad, estos cánceres constituyen menos de la mitad de los cánceres esofágicos. Los cánceres que se originan de células glandulares se llaman

adenocarcinomas. Este tipo de célula no es normalmente parte del revestimiento interno del esófago. En algunos casos como en caso del esófago de Barrett las células glandulares reemplazan un área de las células escamosas, esto ocurre principalmente en la parte inferior del esófago, donde se origina la mayoría de los adenocarcinomas. Los adenocarcinomas que se originan en el área donde el esófago se une al estómago suelen comportarse como cánceres en el esófago de manera que son agrupados y tratados como tales. <sup>13</sup>

### **7.1.1 Datos epidemiológicos**

Se estima que casi un millón de nuevos casos de cáncer de estómago se diagnostican al año en el mundo, en el 2012 tuvo una incidencia de 6,8%, siendo el quinto cáncer más común, excluyendo el cáncer de piel no melanoma y después del cáncer de pulmón, mama, colorrectal y próstata. Más del 70% de los casos ocurren en países en vías de desarrollo y la mitad del total mundial se produce en Asia oriental (principalmente en China). La relación hombre mujer es de 2:1. Es la tercer causa de muerte por neoplasia a nivel mundial con una mortalidad de 8.8%. En México, es el segundo lugar de neoplasias de tracto digestivo sólo por debajo de cáncer colorrectal. <sup>2</sup>

El cáncer de esófago en ambos sexos a nivel mundial y excluyendo el cáncer de piel no melanoma es la 8va causa en incidencia con 3.2% (480 000 casos) y la 6ta causa de muerte por cáncer con 4.9% de la mortalidad (400 000 fallecimientos).<sup>1</sup> En México su incidencia es de 0.8% y su mortalidad de 1.3%<sup>1</sup> y es la 5ta causa de cáncer en el tracto digestivo con alrededor de 700 casos por año.<sup>2</sup>

### **7.2 Etapificación y supervivencia**

Una vez que se diagnostica alguna de estas neoplasias se debe clasificar por el sistema TNM que tiene en cuenta la profundidad de la invasión tumoral, el estado ganglionar y la presencia o ausencia de enfermedad metastásica. <sup>14</sup>

Siendo los T1a aquellos tumores que invaden hasta la lámina propia, los T1b los que invaden hasta la submucosa, los T2 los que invaden la capa muscular T3 aquellos con extensión al tejido conectivo subseroso (estómago) o adventicia (esófago) y T4

los que invaden peritoneo visceral y/o estructuras adyacentes (estómago) o sólo estructuras adyacentes (esófago). N0 significa sin afección de ganglios locorreregionales. N1 a N3 clasifica la afección de 1 a 7 o más ganglios en esófago y de 1 a 16 o más ganglios en estómago. M0 indica sin metástasis o M1 con metástasis<sup>15</sup>

La enfermedad localmente avanzada se define por la extensión del tumor primario a la capa muscular y la afectación de ganglios locorreregionales sin metástasis a distancia. La enfermedad temprana es aquella que no involucra la capa muscular y que no tiene afectación de ganglios regionales. La enfermedad metastásica es aquella que tiene actividad tumoral a distancia y corresponde a la etapa clínica IV. La supervivencia a 5 años en etapa clínica IV en cualquiera de estas dos enfermedades es menor a 5%.<sup>14</sup>

## **7.3 Tratamiento**

### **7.3.1 Con intención curativa**

La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento que es potencialmente curativa. En pacientes con enfermedad muy temprana T1aN0 está indicado la resección mucosa endoscópica. En T1bN0 se realizará tratamiento quirúrgico. El cirujano puede hacer una gastrectomía subtotal que consiste en extirpar la parte del estómago con cáncer junto con los ganglios linfáticos cercanos conectando la parte restante del estómago al esófago o intestino delgado o una gastrectomía total, que es la extirpación de todo el estómago uniendo el esófago directamente al intestino delgado.<sup>17</sup> En pacientes operables  $\geq T2$  y/o con ganglios positivos se dará tratamiento preoperatorio (o neoadyuvante) con quimioterapia con o sin radioterapia con posterior cirugía, en caso de ser llevados a cirugía inicial el tratamiento será adyuvante con quimioterapia con o sin radioterapia.<sup>16</sup> Cuando se diagnostica un cáncer de estadio IV, generalmente no se recomienda la cirugía como tratamiento principal.<sup>17</sup>

### **7.3.2 Sin intención curativa o paliativo**

Si el cáncer no se puede controlar con cirugía, se le denomina avanzado o terminal.<sup>17</sup> Éste grupo engloba a los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, a aquéllos pacientes que por comorbilidades u otras circunstancias sean inoperables, a aquéllos que tengan tumores que se consideren irresecables después del tratamiento preoperatorio por el cirujano oncólogo ya sea porque no hayan tenido respuesta a la mismo o porque hayan progresado en espera de la cirugía y también se incluyen los pacientes que recibieron tratamiento con cirugía y que durante la vigilancia tienen recaída de la enfermedad que sea diseminada o se considere irresecable.<sup>15</sup>

En ellos se valorarán tratamientos paliativos, es decir, maniobras encaminadas a intentar prolongar la duración y la calidad de vida a través del control o alivio de los síntomas del cáncer. Si el estado funcional del paciente lo permite se puede brindar quimioterapia paliativa que es la única modalidad que ha mostrado aumentar la supervivencia.<sup>16</sup>

#### **7.3.2.1 Quimioterapia**

La quimioterapia es el uso de fármacos para destruir las células cancerosas, generalmente al inhibir su capacidad para proliferar y dividirse. La quimioterapia es administrada por un oncólogo clínico, un médico especializado en el tratamiento del cáncer con medicamentos. Un paciente puede recibir un fármaco por vez o combinaciones de diferentes fármacos al mismo tiempo.<sup>17</sup>

##### **7.3.2.1.1 Primera línea**

El régimen óptimo para la primera línea de quimioterapia aún no se ha establecido pues aunque el cáncer gástrico avanzado es sensible a numerosos agentes, las tasas de respuesta con la monoterapia son generalmente bajas en el rango de 10%-30%. Se reconoce que la quimioterapia en combinación logra mejores resultados, pero no hay un régimen estándar aceptado globalmente.<sup>13</sup>

La infusión continua de 5-fluorouracilo en combinación con cisplatino es el esquema recomendado en comparación con 5-FU en monoterapia y otros regímenes de

combinación, aunque no se ha demostrado una ventaja de supervivencia significativa.<sup>15</sup>

El meta-análisis realizado por Wagner et al demostró un beneficio significativo para la supervivencia en los regímenes de combinación. Los datos de 11 ensayos aleatorizados de los años ochenta y noventa de doblete / triplete frente a monoterapia se examinaron, con un tamaño de muestra final de 1472 pacientes. En la mayoría de estos ensayos, el brazo de un solo agente era 5-FU, administrado ya sea en bolo o en infusión continua. La mediana de supervivencia fue de 8.3 meses para la combinación y 6.7 meses para las terapias individuales (HR = 0,82, IC 95% 0.74-0.90). Como era de esperar, la toxicidad fue mayor en los esquemas de combinación. A pesar de la ventaja estadística lograda con quimioterapia combinada estos esquemas son considerados en enfermos con buen estado general.<sup>18</sup>

En esófago se reporta un estudio con 102 pacientes con enfermedad avanzada de EUA sometidos a tratamiento semanal con paclitaxel en infusión de una hora de los cuales 65 pacientes (68%) no habían tenido quimioterapia previa, los resultados fueron respuestas parciales en 11 pacientes (13 %). En los pacientes sin quimioterapia previa, hubo respuesta parcial en 10 pacientes (15 %), 16% para adenocarcinoma y 13% en carcinoma escamoso, limitada respuesta se observó en los pacientes que ya tenían quimioterapia previa con 1 respuesta parcial (5%). La duración media de la respuesta fue de 172 días con una mediana de supervivencia de 274 días concluyendo que paclitaxel semanal puede ser una opción en pacientes con cáncer esofágico que son incapaces de tolerar terapia combinada.<sup>19</sup>

#### **7.3.2.1.2 Segunda línea**

Una terapia de segunda línea confiere una supervivencia global de aproximadamente 5 meses.<sup>5</sup> Muchos medicamentos han sido probados en este escenario en el cáncer gástrico y algunos han demostrado ser activos. Desafortunadamente, la mayoría de ellos se llevaron a cabo en los países del Este, donde ofrecer un tratamiento de segunda línea es una práctica habitual.<sup>4</sup>

Son escasos los estudios que analizan el beneficio de la quimioterapia paliativa en pacientes previamente tratados. El primero, por Thuss-Patience et al, se cerró prematuramente después de reclutar sólo 40 de los 120 pacientes que se esperaba. El tratamiento en el brazo de la quimioterapia fue irinotecán como agente único a dosis de 250 mg / m<sup>2</sup> cada 3 semanas, el cual podía ser incrementado a 350 mg / m<sup>2</sup> dependiendo de la toxicidad. A pesar de las limitaciones de diseño, los resultados mostraron un beneficio favoreciendo la terapia de segunda línea vs mejor soporte médico con un HR 0,48 (IC del 95% 0.25 a 0.92).<sup>20</sup>

Otro estudio incluyó 193 pacientes tratados previamente con uno o dos regímenes de quimioterapia previos. El tratamiento de segunda línea era docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas según el criterio de los investigadores. La aleatorización fue de 2: 1. Concluyendo que la segunda línea mejora la mediana de supervivencia global de manera significativa (5.1 vs 3.8 meses, HR 0.63, IC 95% 0.47- 0.86) al compararse con el mejor soporte médico.<sup>21</sup> Estos resultados se confirman en el meta-análisis de Kim et al que apoya la eficacia de la quimioterapia de segunda línea en el tratamiento del cáncer gástrico avanzado.<sup>5</sup>

#### **7.3.2.1.2.1 Regímenes con taxanos**

En 1998 Cascinu et al publicaron un estudio fase II acerca del uso de paclitaxel trisemanal a dosis de 335mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer gástrico avanzado que habían progresado a terapia de primera línea, de los 36 pacientes que recibieron paclitaxel 22.2% (IC95%: 9-35%) tuvieron una respuesta objetiva con una media de duración de 5 meses y una mediana de supervivencia de 8 meses, 44% de los pacientes experimento un alivio sintomático.<sup>6</sup>

Graziano et al (2000)<sup>3</sup> en un estudio fase II en pacientes con enfermedad estable o progresiva tras la primer línea de quimioterapia, se les administró docetaxel semanal a dosis de 36 mg/m<sup>2</sup>. 1 de 21 pacientes alcanzó respuesta parcial con una mediana de supervivencia global de 3.5 meses, concluyendo que docetaxel semanal no es un esquema activo como segunda línea en cáncer gástrico.<sup>22</sup>

### **7.3.2.1.2.1.1 Paclitaxel semanal**

En cáncer gástrico se ha estudiado de forma retrospectiva en población japonesa registrando una mediana de supervivencia global de 5 a 8 meses, una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.1 a 3.6 meses, una respuesta objetiva de 12.5 a 24% y un control de la enfermedad de 40% hasta 60% <sup>8, 9,10</sup>

En un estudio inglés retrospectivo (Tarazona et al 2016) <sup>23</sup> se registró un control de la enfermedad de 49% y una supervivencia libre de progresión de 2.6 meses, las toxicidades grado 3 o mayores fueron neutropenia 12.5%, trombocitopenia 1.8%, náusea 1.8%, vómito 1.8%, diarrea 1.8% y neuropatía 1.8%.

Y en forma prospectiva en el estudio fase III WJOG4007<sup>11</sup>, se compararon dos pautas diferentes en segunda línea después del tratamiento previo con fluoropirimidinas más platino. En este contexto, 223 pacientes asiáticos platino refractarios fueron aleatorizados para recibir monoterapia con irinotecán frente a paclitaxel semanal. El objetivo final primario fue la supervivencia global. El irinotecán no fue superior a paclitaxel semanal (mediana de 8.4 meses en el grupo de irinotecán frente a 9,5 meses en el grupo de paclitaxel; HR = 1,14, IC del 95%: 0.86 a 1.49 p = 0.38). Se reportó con paclitaxel semanal una mediana de 3.6 meses de supervivencia libre de progresión, una respuesta objetiva de 20.9 %. Con una toxicidad mayor o igual a grado 3: leucopenia en 20%, neutropenia en 28% y anemia en 21%. <sup>11</sup>

El estudio de RAINBOW (Wilke et al 2014) <sup>12</sup> es un estudio fase III que compara ramucirumab y paclitaxel semanal a dosis de 8mg/kg y 80mg/m<sup>2</sup> respectivamente frente a placebo y paclitaxel semanal como terapia de segunda línea posterior a la progresión a platinos y fluoropirimidinas en pacientes metastásicos de cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica, donde se observó una supervivencia global de con una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.86 meses, con un control de la enfermedad de 64%. Las toxicidades grado 3 o mayores fueron neutropenia en 18.8%, neuropatía en 4.6%, leucopenia en 6.7% y vómito en 3.6%. El estudio japonés fase II CCOG0302 reportó un control de la enfermedad de 47%, una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.6 meses, con neutropenia grado 3 o mayor de 16%.<sup>24</sup>

## **7.4 Evaluación de la respuesta** <sup>25</sup>

La respuesta a tratamiento se mide por tomografía computada según los criterios del Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) como sigue:

**7.4.1 Respuesta completa (RC):** Desaparición de todas las lesiones objetivo y lesiones no objetivo; no han aparecido nuevas lesiones. Cualquier ganglio linfático patológico (objetivo o no objetivo) debe tener una reducción en el eje corto a < 10 mm.

**7.4.2 Respuesta parcial (RP):** Por lo menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo; se toma como referencia la suma basal de diámetros.

**7.4.3 Enfermedad progresiva (EP):** Al menos un aumento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de por lo menos 5 mm (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).

**7.4.4 Enfermedad estable (EE):** No existe una reducción suficiente para calificar como RP ni un aumento suficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma menor de los diámetros durante el estudio.

**7.4.5 Respuesta objetiva:** Se define como la suma de pacientes que obtienen respuesta parcial y respuesta completa según los criterios de RECIST en respuesta de un tratamiento oncológico. <sup>26</sup>

**7.4.6 Control de la enfermedad:** Se define como la suma de pacientes que obtienen enfermedad estable, respuesta parcial y respuesta completa según los criterios de RECIST en respuesta de un tratamiento oncológico. <sup>26</sup>

## **7.5 Marco conceptual**

**7.5.1 Cáncer gástrico:** Neoplasia maligna originada en la capa más interna del estómago la cual puede ser localizada, localmente avanzada o metastásica. <sup>13</sup>

**7.5.2 Cáncer gástrico avanzado:** Si el cáncer no se puede llevar a un control local con cirugía, se le denomina avanzado o terminal. Incluye localmente avanzados irresecables o metastásicos.<sup>17</sup>

**7.5.3 Cáncer esofágico:** Neoplasia maligna originada en la capa más interna del esófago la cual puede ser localizada, localmente avanzada o metastásica.<sup>13</sup>

**7.5.4 Cáncer esofágico avanzado:** Si el cáncer no se puede llevar a un control local con cirugía, se le denomina avanzado o terminal. Incluye localmente avanzados irresecables o metastásicos<sup>17</sup>

**7.5.5 Eficacia:** Se reportará en términos de los pacientes que obtienen enfermedad estable, respuesta parcial o respuesta completa según los criterios de RECIST en respuesta de un tratamiento oncológico.<sup>26</sup>

**7.5.6 Enfermedad estable:** Aquella que no cumple criterios de RECIST de respuesta completa, respuesta parcial o progresión de la enfermedad.<sup>25</sup>

**7.5.7 Quimioterapia neoadyuvante:** Aquélla que se administra antes del control local que se da con cirugía o radioterapia radicales con el objetivo de disminuir el tamaño tumoral y aumentar las tasas de resección.<sup>27</sup>

**7.5.8 Quimioterapia adyuvante:** Aquélla que se administra después de un control local con cirugía o radioterapia y ya no hay evidencia de enfermedad residual, su finalidad es disminuir el riesgo de recaída de la enfermedad.<sup>27</sup>

**7.5.9 Recaída de la enfermedad:** También conocida como recurrencia o recidiva del cáncer.<sup>13</sup>

**7.5.10 Reponse Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST):** Criterios para medir la respuesta al tratamiento de los tumores sólidos en base a los cambios de tamaño de las lesiones en tomografía computada. <sup>25</sup>

**7.5.11 Respuesta Parcial:** Disminución del 30% de la suma de los diámetros de las lesiones tumorales medibles sin aparición de nuevas por tomografía computada. <sup>25</sup>

**7.5.12 Respuesta completa:** Desaparición de todas las lesiones tumorales en tomografía computada. <sup>25</sup>

**7.5.13 Segunda línea de quimioterapia:** Aquélla que se otorga a la falla de una primera línea de tratamiento para pacientes con enfermedad metastásica de inicio, aquella que se otorga en pacientes con progresión de la enfermedad durante o dentro de las 24 semanas siguientes de haber terminado una quimioterapia adyuvante, aquella que se otorga a un paciente que progresa durante quimioterapia neoadyuvante o que se evidencia progresión en los estudios solicitados para valorar respuesta a este tratamiento. <sup>12</sup>

**7.5.14 Supervivencia libre de progresión:** Se define como el tiempo desde el primer ciclo de paclitaxel hasta la progresión de la enfermedad o la muerte como resultado de cualquier causa. <sup>23</sup>

**7.5.15 Taxanos:** Los taxanos son citotóxicos contra el cáncer que estabilizan los microtúbulos celulares impidiendo la replicación y causando muerte celular. Dos miembros: paclitaxel y docetaxel tienen actividad sustancial. <sup>28</sup>

**7.5.16 Tratamiento paliativo:** Tratamiento otorgado en una enfermedad cuando la curación no es posible, tiene como finalidad mejorar la calidad de vida, disminuir los síntomas mejorando el estado funcional y producir respuestas objetivas en los sitios de actividad tumoral.<sup>27</sup>

## 8. JUSTIFICACIÓN

---

A nivel mundial y excluyendo el cáncer de piel no melanoma, el cáncer gástrico y el esofágico están dentro de las primeras diez causas de incidencia y mortalidad.<sup>1</sup>

Casi la totalidad de los pacientes con estos diagnósticos requerirán quimioterapia sistémica como parte su tratamiento en la evolución de su enfermedad. Una quimioterapia de segunda línea en pacientes con adenocarcinoma gástrico y o esofágico confiere una supervivencia global de aproximadamente 5 meses. Muchos medicamentos han sido probados en este escenario en el cáncer gástrico y algunos han demostrado ser activos. Desafortunadamente la mayoría de ellos se llevaron a cabo en los países del Este, donde ofrecer un tratamiento de segunda línea es una práctica habitual.<sup>4</sup>

Paclitaxel es una de las drogas más activas en el tratamiento de los tumores sólidos y su administración trisemanal es mundialmente aceptada como segunda línea de tratamiento en estos pacientes a dosis de 225 mg/m<sup>2</sup>.<sup>6</sup>

Estudios clínicos recientes han demostrado que los esquemas semanales de paclitaxel tienen actividad antitumoral promisorio con mejor tolerancia, en otros tumores como mama, ovario y pulmón.<sup>7</sup>

La terapia con paclitaxel semanal en cáncer gástrico se ha vuelto una práctica común en Japón desde hace varios años, por la información derivada de los estudios ya comentados aunque no hay ensayos clínicos que comparen directamente el esquema de paclitaxel semanal con trisemanal en esta neoplasia.

<sup>8</sup> Es necesario evaluar la efectividad de paclitaxel semanal en infusión de 1 hora en pacientes con cáncer de estómago y/o esófago localmente avanzado o metastásico en población mexicana ya que de haber un beneficio en supervivencia o control de la enfermedad y/o menor toxicidad esto justificaría continuar con la administración del régimen semanal a pesar de que esto implica más visitas al hospital y más horas en el servicio de quimioterapia ambulatoria por paciente.

## 9. OBJETIVOS

---

### 9.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia del esquema de paclitaxel semanal mediante la valoración de la respuesta tumoral por criterios de RECIST 1.1

### 9.2 Objetivos específicos

- Determinar la eficacia en términos de la proporción de pacientes que presentan respuesta completa por criterios de RECIST 1.1 con paclitaxel semanal
- Determinar la eficacia en términos de la proporción de pacientes que presentan respuesta parcial por criterios de RECIST 1.1 con paclitaxel semanal
- Determinar la eficacia de la enfermedad en términos de la proporción de pacientes que presentan enfermedad estable por criterios de RECIST 1.1 con paclitaxel semanal
- Determinar la eficacia de la enfermedad en términos de la proporción de pacientes que presentan control de la enfermedad por criterios de RECIST 1.1 con paclitaxel semanal
- Determinar la eficacia de la enfermedad en términos de la proporción de pacientes que presentan enfermedad progresiva por criterios de RECIST 1.1 con paclitaxel semanal
- Observar la eficacia en término de la mediana de supervivencia libre de progresión de los sujetos del estudio
- Analizar la seguridad al medir los eventos adversos del esquema de paclitaxel semanal

## 10. METODOLOGÍAS DE LA INVESTIGACIÓN

---

### 10.1 Diseño general del estudio

Estudio clínico prospectivo unicéntrico fase IIa

### 10.2 Universo de estudio y tamaño de muestra

**10.2.1 Universo de estudio:** Sujetos con adenocarcinoma de estómago y/o esófago localmente avanzado o metastásico quienes acudieron a la consulta de Oncología Médica de tumores de tubo digestivo del Instituto Nacional de Cancerología de mayo de 2015 a abril de 2016.

#### 10.2.2 Tamaño de muestra:

Se realizó un muestreo no probabilístico por casos consecutivos.

### 10.3 Criterios de inclusión, de no inclusión y de suspensión definitiva

#### 10.3.1 Criterios de inclusión

Los sujetos que cumplieron con todos los criterios a continuación enumerados se incluyeron en el estudio:

1. Hombre o mujer de 18 años de edad o mayor.
2. Adenocarcinoma de estómago y/o esófago confirmado histológicamente.
3. Adenocarcinoma de estómago y/o esófago localmente avanzado o metastásico.
4. Que hubiera recibido 1 régimen quimioterapéutico previo para enfermedad localmente avanzada o metastásica (incluyendo terapia adyuvante y/o neoadyuvante)
  - a. Se permitió un historial de radioterapia adyuvante y/o neoadyuvante
5. Capaz de tolerar y beneficiarse de la terapia según la evidencia de:
  - a. Un conteo absoluto de neutrófilos  $\geq 1.5 \times 10^9/L$  con un conteo de glóbulos blancos  $< 20 \times 10^9/L$ .
  - b. Plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/L$ .
  - c. Hemoglobina  $\geq 9$  g/dl (se permitieron transfusiones para obtener el

- nivel basal de hemoglobina).
- d. ALT y AST  $\leq 2.5$  veces el límite superior normal; o  $\leq 5$  veces el límite superior normal en presencia de metástasis de hígado.
  - e. Bilirrubina directa  $\leq 1.5$  veces el límite superior normal.
  - f. Fosfatasa alcalina  $< 3$  veces el límite superior normal.
  - g. LDH  $< 3$  veces el límite superior normal en ausencia de hemólisis.
  - h. Depuración de creatinina  $\geq 50$  ml/min medida o calculada con la ecuación de Cockcroft-Gault. (vea el anexo A)
  - i. Estado funcional de 0 a 2 según escala de ECOG (vea el anexo B).
  - j. IMC  $> 16$  kg/m<sup>2</sup> (vea el anexo C).
  - k. Ausencia de una afección médica no controlada, concomitante y significativa incluyendo, pero sin limitarse a, enfermedad renal, hepática, hematológica, gastrointestinal, endócrina, pulmonar, cardíaca, neurológica, cerebral o psiquiátrica.
6. Debían haber pasado 2 semanas o más después de completar el régimen de tratamiento previo y los sujetos se debían haber recuperado de cualquier toxicidad relacionada.
  7. Enfermedad medible o evaluable radiográficamente según los criterios de RECIST 1.1.
  8. Mujeres en edad reproductiva que aceptaron tomar medidas adecuadas para evitar un embarazo (vea el anexo D métodos permitidos con una eficacia de al menos el 99% para evitar embarazos)
  9. Capacidad de comprensión y voluntad para firmar una forma de consentimiento informado.

### **10.3.2 Criterios de no inclusión**

Los sujetos que cumplieron con cualquiera de los criterios a continuación enlistados no se incluyeron en el estudio:

1. Enfermedad infecciosa crónica que requiriera un tratamiento sistémico con antibióticos, antimicóticos o antivirales.
2. Metástasis conocidas en el sistema nervioso central o antecedentes de

- convulsiones no controladas.
3. Radioterapia en curso, los sujetos que recibieron radioterapia paliativa en un campo limitado o en un esquema acelerado en los últimos 30 días fueron elegibles para reclutamiento, siempre que hubieran pasado al menos 7 días de haber completado la radioterapia antes de la primera dosis de tratamiento con quimioterapia y que se hubieran resuelto todas las toxicidades relacionadas con el tratamiento.
  4. Terapia antineoplásica concomitante (cirugía, inmunoterapia, terapia biológica, terapia hormonal, terapia en investigación, embolización tumoral).
  5. Los sujetos que participaron en cualquier otro estudio en donde hubieran recibido un medicamento de estudio en investigación dentro de un periodo de 28 días o 5 vidas medias (lo que fuera más largo) antes de la primera dosis.
  6. Otra neoplasia actual o previa en un periodo de 2 años antes de entrar al estudio, excepto cáncer de piel de células basales o escamosas, cáncer superficial de vejiga, neoplasia intraepitelial de próstata, carcinoma *in situ* de cuello uterino, u otro tumor maligno no invasivo o indoloro.
  7. Historial menor o igual a 3 meses de obstrucción intestinal parcial o total a menos que se hubiera corregido quirúrgicamente.
  8. Reacción grave previa a los taxanos.
  9. Falta de voluntad a una transfusión con hemocomponentes.
  10. Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

### **10.3.3 Criterios de suspensión definitiva**

Los sujetos que cumplieron con alguno de los criterios a continuación enlistados se suspendieron del estudio:

1. Falla al seguimiento de las normas del protocolo.
2. Pérdida del seguimiento del paciente
3. Aparición de efectos adversos inaceptables ocasionados por el fármaco de estudio. Mismos que deberán seguirse cercanamente hasta su

- desaparición, estabilización o cronicidad.
4. Progresión de la enfermedad documentada.
  5. Tiempo de retraso de tratamiento debido a reacciones adversas u otros motivos de más de 3 semanas.
  6. Reducción de la dosis del medicamento por toxicidad en más de una ocasión.

## **10.4 Métodos**

De todos los pacientes incluidos se recolectaron los siguientes datos: sexo, edad, ECOG, sitio de tumor primario, subtipo histológico de Lauren y grado, extensión de la enfermedad al diagnóstico, sitios metastásicos, tratamiento oncológico previo y duración.

### **10.4.1 Evaluaciones**

Se realizó una evaluación clínica en cada consulta médica con exámenes de laboratorio realizados previamente. Se solicitó tomografía computada de tórax y abdomen con medio de contraste cada 8 semanas. (Tabla 1).

#### **10.4.1.1 Evaluaciones clínicas**

##### **10.4.1.1.1 Examen físico exhaustivo**

Los exámenes físicos se realizaron por un médico. Los exámenes físicos exhaustivos incluyeron las siguientes evaluaciones de órganos o sistemas: piel, cabeza, ojos, oídos, nariz y garganta; tiroides; pulmones; cardiovascular; abdomen (hígado, bazo); extremidades; ganglios linfáticos; un examen neurológico breve y el peso corporal. El examen físico exhaustivo inicial incluyó una medición exacta de la altura del sujeto y una evaluación de anomalías de fluidos corporales, incluyendo edema y ascitis.

##### **10.4.1.1.2 Examen físico dirigido**

Un examen físico dirigido fue una evaluación dirigida por síntomas e incluirá la(s) evaluación(es) de sistemas corporales u órganos, como lo indiquen los síntomas de los sujetos, los eventos adversos u otros hallazgos, según lo determinen el médico.

El examen físico dirigido incluyó una medición del peso corporal del sujeto, incluyendo una evaluación de las anomalías de fluidos corporales de edema y ascitis, y una evaluación de cualquier evento adverso o síntoma que el sujeto haya notificado previamente.

#### **10.4.1.1.3 Signos vitales**

Los signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura corporal) se midieron con el sujeto sentado después de 5 minutos de descanso.

#### **10.4.1.1.4 Eventos adversos (EA)**

Se indicó a los sujetos que notificaran todos los EA durante el estudio. Con el fin de evitar un sesgo al momento de obtener los EA, se hicieron preguntas generales, no inductivas, a los sujetos en cada consulta y se reportaron de acuerdo a la escala de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE versión 4.0).<sup>29</sup> Se consideraron para la valoración de los efectos adversos a todos los sujetos que hubiesen recibido por lo menos una dosis de paclitaxel.

#### **10.4.1.2 Evaluaciones de laboratorio**

Todas las evaluaciones de laboratorio se realizaron en el laboratorio central del Instituto Nacional de Cancerología. Se omitieron las pruebas de laboratorio del día 1 del ciclo 1 si éstas habían sido realizadas a más tardar 7 días antes de la selección del paciente.

En el manual del laboratorio central se proporciona una descripción detallada de los procedimientos para el muestreo, el manejo, el almacenamiento y el envío de las muestras de laboratorio, así como el material como tubos de ensayo y etiquetas. Las pruebas necesarias en cada visita se muestran en la tabla 2. Se podía solicitar analitos o evaluaciones adicionales con base en datos emergentes, si se indicaba por seguridad de los sujetos del estudio. En la tabla 3 se encuentra una lista de los análisis desglosados.

Tabla 1: Esquema de evaluaciones

Fase del estudio	Selección	Fase de tratamiento				Seguimiento posterior al tratamiento
Visita		Ciclo			Cada 8 semanas	Seguimiento de supervivencia
Procedimiento/ Evaluación	Día - 28 a -1	Día 1 ± 1 día	Día 8 ± 1 día	Día 15 ± 1 día		Al menos cada 6 semanas
Inclusión/exclusión y consentimiento informado	X					
Evaluación de eventos adversos		X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>		
Examen físico exhaustivo	X					
Examen físico dirigido (incluyendo peso corporal, edema y ascitis)		X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>		X
Signos vitales	X	X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>		X
Evaluación tumoral radiográfica	X				X	
Estado funcional según el ECOG	X	X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>		X

<sup>a</sup> Sólo en caso de consulta médica

Tabla 2: Evaluaciones de laboratorio

Fase del estudio	Selección	Fase de tratamiento		
Visita				
Prueba de laboratorio	Día -28 a - 1	Día 1	Día 8 ± 1 día	Día 15 ± 1 día
Panel de química sérica	X	X		
Panel de química sérica ampliado	X			
Hematología	X	X	X <sup>a</sup>	X <sup>a</sup>
Prueba de embarazo en suero (solo mujeres con capacidad de concebir)	X			

<sup>a</sup> Sólo en caso de consulta médica

Tabla 3: Lista completa de los análisis de laboratorio

Panel de química sérica	Glucosa sérica Creatinina Nitrógeno ureico Urea
Panel de química sérica ampliado	Bilirrubina Total Bilirrubina Directa Bilirrubina Indirecta Transaminasa Glutámico Oxalacética Fosfatasa Alcalina Gamma glutamil transpetidasa Proteínas totales Albúmina Globulina Relación albúmino-globulina

	Deshidrogenasa Láctica Transaminasa Glutámico Pirúvica
Hematología	Leucocitos Eritrocitos Hemoglobina Hematocrito Volumen corpuscular Medio Concentración media de hemoglobina Concentración media de hemoglobina corpuscular Ancho de distribución eritrocitaria Plaquetas Volumen plaquetario medio % neutrófilos % linfocitos % monocitos % eosinófilos % basófilos Neutrófilos absolutos Linfocitos absolutos Monocitos absolutos Eosinófilos absolutos Basófilos absolutos

### 10.4.1.3 Evaluaciones de eficacia

#### 10.4.1.3.1 Evaluaciones tumorales radiográficas

Se realizaron las evaluaciones tumorales usando los criterios de RECIST 1.1. El método para medir y dar seguimiento a la carga tumoral fue la tomografía computarizada, que incluía tórax y abdomen. El esquema para la evaluación tumoral rutinaria fue en la selección (esto se consideró la evaluación basal) y en

intervalos de 8 semanas a lo largo del estudio, es decir programadas para corresponder con el inicio de los ciclos 2, 4, 6, etc.; sin embargo, los ciclos de tratamiento se podían desincronizar con las evaluaciones tumorales si se indicaba un retraso en la terapia. Se realizó una evaluación tumoral como un procedimiento no programado si estuvo indicado clínicamente.

#### **10.4.1.3.1.1 Definición de una enfermedad medible y no medible**

En la evaluación basal, las lesiones tumorales se categorizaron como medibles si se podían medir con precisión en al menos una dimensión (se registró el diámetro más largo) con un tamaño mínimo de 10 mm. Para que se considerara que los ganglios linfáticos presentaban un crecimiento patológico y medible, el ganglio linfático debía ser mayor o igual a 15 mm en el eje corto.

El resto de las lesiones, incluyendo las lesiones pequeñas (diámetro más largo menor a 10 mm o ganglios linfáticos patológicos con un eje corto mayor o igual 10 mm y menor a 15 mm) y aquellas lesiones que en verdad no fueran medibles se consideraron no medibles. Las lesiones que se consideraron verdaderamente no medibles incluyeron enfermedad leptomeníngea, ascitis, derrame pleural o pericárdico, enfermedad inflamatoria de mama, afectación linfangítica de piel o pulmón y masas abdominales /organomegalia abdominal identificada en el examen físico que no fuera medible con técnicas de imagenología reproducibles.

#### **10.4.1.3.1.2 Documentación de la situación basal de las lesiones ‘objetivo’ y ‘no objetivo’**

Cuando hubo más de 1 lesión medible en la visita basal, debieron identificarse todas las lesiones hasta máximo 5 lesiones (y máximo 2 lesiones por órgano) representativas de todos los órganos afectados como lesiones objetivo; se registraron y se midieron. En los casos en los que los sujetos solo tuvieron 1 o 2 órganos afectados, se registraron un máximo de 2 y 4 lesiones, respectivamente.

Las lesiones objetivo se seleccionaron con base en su tamaño (las lesiones con mayor diámetro), debían ser representativas de todos los órganos afectados, y

además, se debían prestar para mediciones reproducibles repetidas. En el caso en que la lesión más grande no se prestara para una medición reproducible; debía seleccionarse la siguiente lesión en tamaño que se pudiera medir de forma reproducible.

Al seleccionar ganglios linfáticos como lesiones objetivo, solo el eje corto de estos ganglios contribuía a la suma basal. El tamaño ganglionar se notificaba como 2 dimensiones en el plano en que se obtenía la imagen. La menor de estas medidas es el eje corto. El resto de los ganglios patológicos (aquellos con un eje corto mayor o igual a 10 mm pero menor a 15 mm) se consideraron como lesiones no objetivo. Los ganglios con un eje corto menor a 10 mm se consideraron no patológicos y no se les dio seguimiento.

Se calculó la suma de los diámetros (el diámetro mayor para lesiones no ganglionares, el eje corto para lesiones ganglionares) para todas las lesiones objetivo.

El resto de las lesiones (o sitios de enfermedad) incluyendo ganglios linfáticos patológicos deberán identificarse como lesiones no objetivo y también deberán registrarse durante la visita basal. No se requieren mediciones y se deberá dar seguimiento a estas lesiones como “presente”, “ausente” o “progresión inequívoca”.

#### **10.4.1.3.1.3 Documentación de seguimiento de las lesiones ‘objetivo’ y ‘no objetivo’**

**10.4.1.3.1.3.1 Lesiones objetivo (no ganglionares)** En cada evaluación posterior se registró las lesiones objetivo no ganglionares.

**10.4.1.3.1.3.2 Lesiones objetivo (ganglionares):** Se registró la medición real del eje corto de los ganglios linfáticos identificados como lesiones objetivo, incluso si los ganglios experimentaron una regresión a menos de 10 mm en el estudio.

**10.4.1.3.1.3.3 Lesiones nuevas:** Una lesión identificada en una evaluación de seguimiento en una ubicación anatómica en la que no se identificaba en la evaluación basal se consideró una lesión nueva e indicó progresión de la enfermedad. El hallazgo de una nueva lesión fue inequívoco (es decir, no atribuible

a diferencias en la técnica de exploración, un cambio en la modalidad de imagen o hallazgos que representaran algo distinto a un tumor).

#### **10.4.1.3.1.3 Evaluaciones faltantes y designación no evaluable:**

Cuando no se realizó una medición/imagenología en un punto de tiempo en particular, el sujeto no fue evaluable en ese punto de tiempo.

#### **10.4.1.3.1.4 Criterios de respuesta**

**10.4.1.3.1.4.1 Respuesta completa (RC):** Desaparición de todas las lesiones objetivo y lesiones no objetivo; sin aparición de nuevas lesiones. Cualquier ganglio linfático patológico (objetivo o no objetivo) debe tener una reducción en el eje corto a menor de 10 mm.

**10.4.1.3.1.4.2 Respuesta parcial (RP):** Por lo menos una reducción del 30% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo; se toma como referencia la suma basal de diámetros.

**10.4.1.3.1.4.3 Enfermedad progresiva (EP):** Al menos un aumento del 20% en la suma de los diámetros de las lesiones objetivo, tomando como referencia la suma más pequeña en el estudio (esto incluye la suma basal si es la más pequeña en el estudio). Además del aumento relativo del 20%, la suma también debe demostrar un aumento absoluto de por lo menos 5 mm (Nota: la aparición de una o más lesiones nuevas también se considera progresión).

- Cuando el sujeto tiene una enfermedad medible, para obtener una 'progresión inequívoca' con base en la enfermedad no objetivo, debe existir un nivel general de empeoramiento sustancial en la enfermedad no objetivo de tal forma que, incluso en la presencia de EE o RP en la enfermedad objetivo, la carga tumoral general haya aumentado lo suficiente para ameritar la interrupción de la terapia. Un 'aumento' moderado en el tamaño de una o más lesiones no objetivo no es suficiente para calificar como estado de progresión inequívoca. Por lo tanto, la designación de progresión general sólo con base en el cambio de la enfermedad no objetivo frente a la EE o RP de la enfermedad

objetivo será extremadamente poco común.

- Si el sujeto **solo tiene enfermedad no medible**, se considerará una progresión inequívoca si el aumento en la carga general de la enfermedad con base en el cambio de la enfermedad no medible es comparable en magnitud con el aumento que se requerirá para declarar EP para una enfermedad medible. Por ejemplo, un aumento en la carga tumoral que represente un aumento adicional del 73% en el 'volumen' (que es equivalente a un aumento del 20% del diámetro en una lesión medible). Algunos ejemplos incluyen un aumento en un derrame pleural de 'traza' a 'grande'.

**10.4.1.3.1.4.4 Enfermedad estable (EE):** No existe una reducción suficiente para calificar como RP ni un aumento suficiente para calificar como EP, tomando como referencia la suma menor de los diámetros durante el estudio.

La tabla 4 proporciona un resumen del cálculo del estado de respuesta general para los sujetos que tienen lesiones objetivo y no objetivo. La tabla 5 proporciona un resumen del cálculo del estado de respuesta general para los sujetos que solo tienen enfermedades no objetivo.

Tabla 4: Cálculo del estado de respuesta del punto del tiempo para sujetos con enfermedad objetivo y no objetivo

<b>Lesiones objetivo</b>	<b>Lesiones no objetivo</b>	<b>Lesiones nuevas</b>	<b>Respuesta general</b>
RC	RC	No	RC
RC	No RC/ No EP	No	RP
RC	No evaluadas	No	RP
RP	No EP o no todas evaluadas	No	RP
EE	No EP o no todas evaluadas	No	EE
EP	Cualquiera	Sí o No	EP
Cualquiera	EP	Sí o No	EP

Cualquiera	Cualquiera	Sí	EP
------------	------------	----	----

Tabla 5: Respuesta en el punto del tiempo para sujetos que solo tienen enfermedad no objetivo

<b>Lesiones no objetivo</b>	<b>Lesiones nuevas</b>	<b>Respuesta general</b>
RC	No	RC
No RC/ No EP	No	EE
EP inequívoca	Sí o No	EP
Cualquiera	Sí	EP

#### **10.4.2 Administración del medicamento del estudio**

Todo el tratamiento se aplicó en el área de quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología.

##### **10.4.2.1 Administración de la premedicación**

Se realizó la aplicación intravenosa de ranitidina 50mg, clorfenamina 10mg, ondansetrón 8mg y dexametasona 8 mg diluidos en 100ml de solución salina al 0.9% por 10 minutos, media hora antes de la infusión de paclitaxel.

##### **10.4.2.2 Administración de paclitaxel**

Se administró el paclitaxel a dosis calculada de 80mg/m<sup>2</sup> diluido en 500ml de solución salina al 0.9% contenido en un recipiente libre de PVC y con un filtro en línea de membrana porosa menor o igual a 0.22 micras en infusión continua intravenosa con duración de 1 hora, en esquema de aplicación los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días. El tratamiento continuaba hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. En caso de toxicidad se permitía sólo una reducción de la dosis de paclitaxel. El uso de factores de crecimiento hematopoyético no fue recomendado.

#### **10.5 Procedimiento para la recolección de información e instrumento(s)**

Método observacional no participante, la información se registró en una cédula.

La cédula estaba constituida de 5 secciones la primera estaba destinada a los datos de identificación del paciente, la segunda al diagnóstico oncológico, la tercera a su tratamiento previo, la cuarta a los resultados de las evaluaciones tomográficas del paciente en el estudio y la quinta a las aplicaciones de paclitaxel recibidas y a los eventos adversos presentados. Se presenta en anexo E.

## **10.6 Aspectos éticos**

### **10.6.1 Proceso de obtención del consentimiento informado**

A todo paciente que se consideró potencialmente candidato a participar en el estudio de investigación, se le explicó junto con un testigo(s) por parte del investigador principal o alguno de los médicos en qué consistía el protocolo, cuáles eran los objetivos del mismo, los criterios de no inclusión y los de suspensión definitiva, los riesgos de los eventos adversos, como se realizaría la aplicación de la quimioterapia y la duración del tratamiento. Así mismo se enfatizó que la decisión de participar era voluntaria, y que de no aceptarlo no se tendría ninguna desventaja posterior siendo tratado de la misma forma como hasta ese momento y que en caso de aceptar participar podría retirarse del mismo en el momento que así lo deseara.

Se le entregó al paciente la carta de consentimiento informado (anexo F), se le explicó en qué consiste y su contenido. Se le dio la libertad de tomarse el tiempo (hasta por varios días) necesario para su lectura y consultarlo con quién el paciente deseara. Posterior a su lectura, se resolvieron todas las dudas que se presentaron. Si con esto el paciente estaba de acuerdo en su participación se le pidió que firmara la carta de consentimiento informado y con ello se inició el proceso de acuerdo al protocolo.

### **10.6.2 Daños potenciales derivados del estudio**

Se identificó como una investigación con riesgo mayor al mínimo con efectos colaterales reportados durante la aplicación intravenosa de paclitaxel semanal entre los cuales se incluyen y no se limitan a:

- Durante la infusión intravenosa: Reacciones alérgicas como pueden ser eritema, angioedema facial, hipotensión o broncoespasmo.
- Posterior a la infusión intravenosa: Neuropatía periférica, anorexia, diarrea, estreñimiento, alopecia, mialgias, neutropenia, neutropenia febril, anemia y alteración de las pruebas de funcionamiento hepático.

### **10.6.3 Legislación**

El presente estudio se rige bajo los acuerdos y clarificaciones de la declaración de Helsinki, el código de Nuremberg, informe Belmont, Nomas CIOMS y el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud; en particular el artículo 13 respecto al respecto, la dignidad y protección de los derechos del paciente; 20 y 21 regulando el consentimiento informado y así como la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SS3-2012 para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

### **10.6.4 Ingresos para investigadores:**

No existen ingresos, fue un protocolo de iniciativa de los investigadores.

### **10.6.5 Conflictos de interés**

No se declaran conflictos de interés.

## 11. RESULTADOS

---

Se incluyeron en el estudio un total de 27 pacientes con adenocarcinoma de estómago y/o esófago quienes recibieron tratamiento con paclitaxel semanal en segunda línea de quimioterapia durante el periodo de mayo 2015 a abril 2016 en el Instituto Nacional de Cancerología.

### *Características de los pacientes*

La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino y la mediana de edad fue de 57 años con un rango de 27 a 78 años. Tabla 1.

Los tratamientos previos se muestran en la tabla 2. De los pacientes 9 pacientes con enfermedad localmente avanzada que habían recibido quimioterapia neoadyuvante, 5 habían progresado durante el tratamiento, 1 no tuvo respuesta y fue irreseccable por criterios de imagen y 3 tuvieron recaída posterior a cirugía. De los 8 pacientes que habían tenido cirugía previa 4 habían sido laparotomías etapificadoras, 3 se llevaron a cabo con intención curativa y 1 fue realizada por perforación gástrica en un paciente con etapa clínica IV.

Todos los pacientes habían progresado a un esquema basado en platinos. El esquema previo más común fue cisplatino/5fluorouracilo. La mediana de ciclos fue de 4 con un rango de 2 a 13.

Tabla 1. Características basales de los pacientes

Características	Paclitaxel semanal n= 27 (%)
Edad en años (mediana)	57
Sexo	
Femenino	8 (29.62)
Masculino	19 (70.37)
ECOG	
0	1 (3.70)
1	24 (88.88)
2	2 (7.40)

Localización de tumor primario	
Estómago	19 (70.37)
Esófago	2 (7.40)
Unión gastroesofágica	6 (22.22)
Subtipo de Lauren	
Intestinal	6 (22.22)
Difuso	19 (70.37)
Mixto	1 (3.70)
Desconocido	1 (3.70)
Grado	
1-2	4 ( 14.81)
3	23 (85.18)
Extensión de la enfermedad al diagnóstico	
Localmente avanzada	9 (33.33)
Metastásica	18 (66.66)
Peritoneo	16 (59.25)
Hígado	6 (22.22)

Tabla 2. Tratamiento oncológico previo

	Paclitaxel semanal (%) n= 27
Cirugía previa	8 (29.62)
Radioterapia previa	11 (40.74)
Esquema de Quimioterapia	
Cisplatino - 5 FU	24 (88.88)
Carboplatino - 5FU	1 (3.70)
Oxaliplatino - capecitabine	1 (3.70)
Cisplatino - capecitabine	1 (3.70)
Progresión menor a 6 meses	22 (81.48)

### *Exposición a paclitaxel*

En total se administraron 61 ciclos de tratamiento. La mediana de ciclos por paciente fue de 2 con un rango de 1 a 7. Un paciente tuvo reducción de dosis por toxicidad hematológica. 10 pacientes, es decir el 41.6%, perdieron aplicaciones semanales por toxicidad con una mediana de una aplicación y con un rango de 1 a 3. Al momento 1 paciente continúa recibiendo el tratamiento de estudio.

### *Seguridad*

Las toxicidades por grado se muestran en la tabla 3. No hubo muertes relacionadas a paclitaxel y ningún paciente discontinuó el medicamento por toxicidad. Tampoco hubo hospitalizaciones a consecuencia de toxicidad.

Tabla 3 Efectos adversos por grupo de tratamiento

	Paclitaxel semanal (%) n= 27				Total %
	G1	G2	G3	G4	
Leucopenia	33.3	22.2	11.1	0	66.6
Neutropenia	0	22.2	3.7	0	22.2
Neutropenia febril	0	0	0	0	0
Anemia	0	18.5	3.7	0	22.2
Bilirrubinas	11.1	3.7	0	0	14.8
GGT	11.1	7.4	7.4	0	26.2
AST	14.8	0	0	0	14.8
Alopecia	0	7.4	0	0	7.4
Diarrea	0	7.4	3.7	0	11.1
Náusea	18.5	3.7	7.4	0	29.6
Vómito	7.4	11.1	0	0	18.5
Anorexia	18.5	7.4	0	0	25.9
Constipación	14.8	0	0	0	14.8
Neuropatía periférica	29.6	14.8	0	0	44.4

Artralgias y mialgias	3.7	0	0	0	3.7
Fatiga	33.3	7.4	0	0	40.7
Edema periférico	7.4	0	0	0	7.4
Reacción de hipersensibilidad	0	0	0	0	0
Toxicidades $\geq 3$			37	0	37

### *Eficacia*

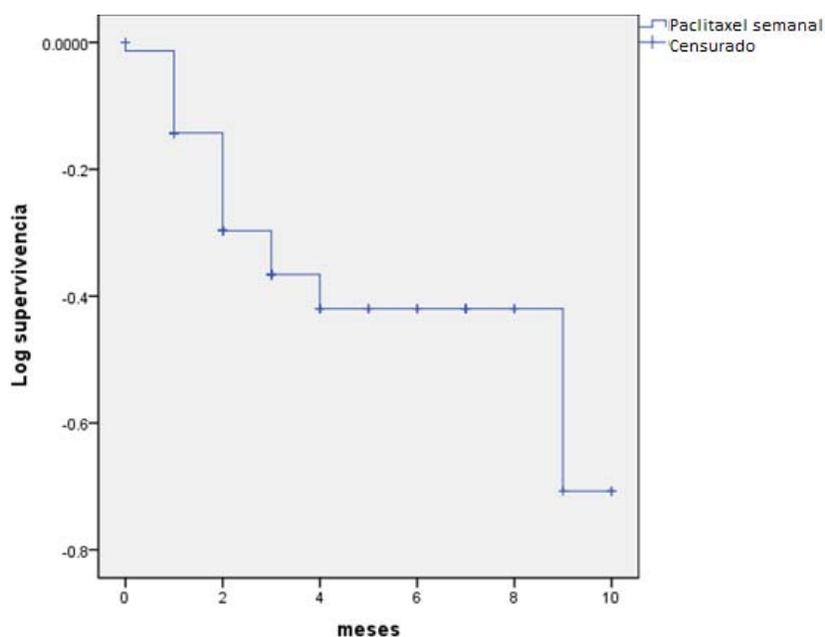
Hubo una pérdida de 3 pacientes quienes retiraron consentimiento informado. 24 pacientes se evaluaron para respuesta y supervivencia. No se observó ninguna respuesta completa o parcial. El control de la enfermedad fue de 40.74%. Tabla 4. La mediana de la duración de la respuesta fue de 2 meses (rango de 1 a 5 meses).

Tabla 4. Respuesta a tratamiento por criterios de RECIST 1.1

	Paclitaxel semanal (%) n= 27
Respuesta completa	0
Respuesta parcial	0
Enfermedad estable	11 (40.74)
Control de la enfermedad	11 (40.74)
No valorables	3 (11.11)
Progresión de la enfermedad	13 (48.14)

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 2.7 meses con un rango de 1 a 9 meses. Figura 1.

Figura 1. Supervivencia libre de progresión



#### *Tratamiento posterior*

A la progresión de paclitaxel 7 pacientes (29%) recibieron una tercera línea de tratamiento con FOLFIRI con una mediana de 3 ciclos (rango de 1 a 8).

## 12. DISCUSIÓN

---

Con el esquema de paclitaxel semanal en este estudio se reporta un control de la enfermedad de 40% idéntico al reportado por Hironaka<sup>8</sup> pero inferior al obtenido en otros ensayos japoneses retrospectivos y prospectivos.<sup>9, 10, 11.</sup>

El control de la enfermedad incluso es menor al obtenido por Tarazona<sup>23</sup> en población no asiática y por Wilke (estudio RAINBOW) donde el 60% era población caucásica y 6% del centro y Sudamérica,<sup>12</sup> pero aun así comparable al obtenido con el esquema de paclitaxel trisemanal por Cascinu.<sup>6</sup>

Se obtuvo una mediana de supervivencia libre de progresión de 2.7 meses que es semejante a la publicada en Londres por Tarazona<sup>23</sup> de 2.6 meses y a la publicada por Wilke<sup>12</sup> de 2.9 meses y esta cifra incluso es mayor a la obtenida por Hironaka<sup>8</sup> que reportó 2.1 meses sin embargo es inferior a otros estudios japoneses retrospectivos y prospectivos que se encuentran alrededor de los 4 meses.<sup>9, 10, 11.</sup>

Respecto de la toxicidad hematológica de paclitaxel semanal en estudios prospectivos la neutropenia grado 3 y 4 se reportó en el estudio WJOG4007<sup>11</sup> de 28.7% cifra que es superior a la obtenida en este estudio (7.4%). Al compararlo con la neutropenia presentada por caucásicos<sup>23</sup> que reportan grado 3 y 4 en un 12.5% y en el estudio RAINBOW de 18.8% se observa que estas cifras son intermedias entre la población asiática y la mexicana. Se reporta 2.8% de neutropenia febril en estudio asiático<sup>11</sup> sin registrarse eventos en este estudio. En el estudio CCOG0302<sup>24</sup> se registró una leucopenia grado 3 o mayor de 18% similar a la del estudio WJOG4007<sup>11</sup> pero mayor a la de este estudio (11.1%) y a la del estudio RAINBOW (6.7%). En anemia grado 3 o mayor en este estudio se observó 3.7% siendo inferior a la reportada en el estudio WJOG4007<sup>11</sup> con 21%. La trombocitopenia grado 3 o mayor no se presentó en este estudio, pero si en 0.9% en el estudio WJOG4007<sup>11</sup> y en el 1.8% de la población inglesa.<sup>23</sup>

En lo que respecta a la toxicidad no hematológica en el caso de la neuropatía periférica grado 3 o mayor no se reportaron eventos en este estudio contra 1.8% de los ingleses<sup>23</sup>, 4.6% del estudio RAINBOW<sup>12</sup> y 7.4% de los asiáticos.<sup>11</sup>

En la toxicidad gastrointestinal se reportó náusea grado 3 en 11.1% de los pacientes mexicanos vs 3% en el estudio de Hironaka<sup>8</sup> y 1.8% en el estudio inglés.<sup>23</sup> Con vómito grado 3 en 3.7% registrado este estudio comparable al 3.6% de RAINBOW<sup>12</sup> contra 1.8% del estudio inglés, 2.8% en el estudio WJOG4007<sup>11</sup> y 0% de dos estudios retrospectivos japoneses.<sup>8 y 9</sup> En este estudio se presentó más casos de diarrea grado 3 o mayor con 3.7% que los presentado en otros estudios con 0.9%<sup>11</sup> y 1.5%<sup>12</sup>.

En la toxicidad hepática también hubo diferencias con un grado 3 o mayor de 2.8%, 3.7% y 2.8% para ALT, AST y bilirrubinas respectivamente en el estudio japonés<sup>11</sup>, el estudio inglés<sup>23</sup> con 1.8%, no reportado y 5.3% para ALT, AST y bilirrubinas respectivamente y con 0% en este estudio.

Cabe mencionar que no hubo hospitalizaciones secundarias a toxicidad y no se registró ninguna toxicidad grado 4 a diferencia de los estudios japoneses.<sup>8,9,10,11</sup>

Como hallazgo del estudio el 31.8% de los pacientes recibieron una tercera línea de tratamiento con FOLFIRI con una mediana de 3 ciclos (rango de 1 a 8). Comparable

al estudio de Matsuda et al <sup>9</sup> donde el 39% de los pacientes recibieron tercera línea y al de Kadokura et al <sup>10</sup> con el 36.5%.

### **13. CONCLUSIONES**

---

Se ha demostrado que el esquema de paclitaxel semanal es un régimen bien tolerado en pacientes mexicanos con adenocarcinoma esofagogástrico avanzado con un perfil de toxicidad diferente al reportado en pacientes asiáticos con un control de la enfermedad y una supervivencia libre de progresión comparable a los reportados en la literatura.

### **14. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. GLOBOCAN database [Internet]. Francia: IARC; 2012 [actualizado 2016, citado 20 de noviembre de 2014]. Disponible en <http://globocan.iarc.fr>.
2. Secretaría de salud. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México 2011. DOF: Junio 2011. [Citado 20 de noviembre de 2014]. Disponible en: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P\\_EPI\\_DE\\_LOS\\_TUMORES\\_MALIGNOS\\_M%C3%A9xico.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P_EPI_DE_LOS_TUMORES_MALIGNOS_M%C3%A9xico.pdf)
3. Anorve D, Aldaco F, Pérez P et al. Supervivencia global en pacientes con cáncer gástrico avanzado o metastásico en los últimos 10 años en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre del ISSSTE Gaceta Mexicana de Oncología [Internet]. 2015 [citado 23 de mayo de 2016]; v.14: 313-318. Disponible en: [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115001157](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665920115001157)

4. Wesolowski R, Lee C, Kim R. Is there a role for second line in advanced gastric cancer? *Lancet Oncol* [Internet]. 2009 [citado 20 de noviembre de 2014]; v.10 (9): 903-12. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717092>
5. Kim HS, Kim HJ, Kim SY, et al. Second line chemotherapy versus supportive cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* [Internet]. 2013 [citado 20 de noviembre de 2014]; v.24 (11):2850-4. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23942775>
6. Cascinu S, Graziano F, Cardarelli N et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated advanced gastric cancer. *Anticancer Drugs* [Internet]. 1998 [citado 20 de noviembre de 2014]; v.9 (4): 307-10. Disponible en [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635920](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9635920)
7. Shigefumi Y, Takumi F, Ryoichi S et al: Combination Phase II Study of Weekly Paclitaxel and 5'-DFUR for Unresectable or Recurrent Gastric Cancer. *Anticancer Res* [Internet]. 2013 [citado 20 de noviembre de 2014]; v.33 (6):2629-2633. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23749919>
8. Hironaka S, Zenda S, Boku N et al. Weekly paclitaxel as second-line chemotherapy for advanced or recurrent gastric cancer. *Gastric Cancer* [Internet]. 2006 [citado 20 de noviembre de 2014]; 9(1):14-8. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557431](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16557431)
9. Kadokura M<sup>1</sup>, Iwasa S, Honma Y et al. Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy in Japanese Patients with Advanced Gastric Cancer *Anticancer Res* [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo de 2016]; v.33 (10):4547-52. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123029](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24123029)
10. Matsuda G, Kunisak C, Makin H et al. Phase II Study of Weekly Paclitaxel as a Second-line Treatment for S-1-refractory Advanced Gastric Cancer *Gastric Cancer* [Internet] . 2006 [citado 20 de mayo de 2016]; v.9(1):14-8. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596975](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19596975)
11. Ueda S, Hironaka S, Yasui H, et al. Randomized phase III study of irinotecan (CPT-11) versus weekly paclitaxel (wPTX) for advanced gastric cancer (AGC) refractory to combination chemotherapy (CT) of fluoropyrimidine plus platinum (FP): WJOG4007. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [citado 20 de noviembre de 2014]; v.30. Suppl.; abstr 4002. Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/92145-114>

12. Wilke H, Muro K, Van Cutsem et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014[citado 20 de noviembre de 2014]; Oct;15(11):1224-35. Disponible en: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70420-6/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70420-6/abstract)
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA et al. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (Cancer Principles and Practice of Oncology). 10ma Ed. EUA. Walters Kluwer; 2014. Pag 871-879
14. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA and Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *Lancet* [Internet]. 2013 [citado 20 de mayo de 2016]; v. 381: 400–12. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374478](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374478)
15. NCCN: National Comprehensive cancer network guidelines. [Internet]. EUA: NCCN; v1.2016 [citado 22 de mayo de 2016]. Gastric cancer [130 pantallas]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
16. NCCN: National Comprehensive cancer network guidelines. [Internet]. EUA: NCCN; v1.2016 [citado 22 de mayo de 2016]. Esophageal cancer [105 pantallas]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
17. Cancer.Net [Internet]. EUA: Cancer.Net Editorial Board; 2005 [actualizado abril 2015; citado 26 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-de-est%C3%B3mago/opciones-de-tratamiento>
18. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 [citado en 25 de junio de 2016]; v.24:2903-9. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782930](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16782930)
19. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP, Kelsen DP. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2007 [citado en 25 de junio de 2015]; v.18 (5):898-902. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17351256)

20. Thuss-Patience P, Kretzschmar A, Bichev D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer - a randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer* [Internet]. 2011 [citado en 25 de junio de 2015]; v.15: 2306-14. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21742485>
21. Park SH, Lim DH, Park K, et al. A multicenter, randomized phase III trial comparing second-line chemotherapy (SLC) plus best supportive care (BSC) with BSC alone for pretreated advanced gastric cancer (AGC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 [citado en 25 de junio de 2015]; v.29: suppl; abstr 4004). Disponible en: <http://meetinglibrary.asco.org/content/80334-102>
22. Graziano F, Catalano V, Baldelli AM, et al. A phase II study of weekly docetaxel as salvage chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2000 [citado en 25 de junio de 2015]; v.11: 1263-66. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106114](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11106114)
23. Tarazona N, Smyth EC, Peckit C et al. Efficacy and toxicity of salvage weekly paclitaxel chemotherapy in non-Asian patients with advanced oesophagogastric adenocarcinoma. *Ther Adv Med Oncol* [Internet]. 2016 [citado 20 de mayo de 2016]; v.8 (2) 104–112. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4753352/>
24. Kodera Y et al. A Phase II Study of Weekly Paclitaxel as Second-line Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer (CCOG0302 Study). *Anticancer Res* [Internet]. 2007 [citado 30 de julio de 2016]; Jul-Aug;27(4C):2667-71. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17695430>
25. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2000 [citado 20 de mayo de 2016]; 92:205---16. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10655437)
26. Sznol M. Reporting disease control rates or clinical benefit rates in early clinical trials of anticancer agents: useful endpoint or hype? *Curr Opin Investig*

Drugs. [Internet]. 2010 [citado 26 de junio de 2016]; v.11 (12):1340-1. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21268434](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21268434)

27. Herrera A. Principios de quimioterapia. En Bernal editores. Manual de oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. 5ª edición. México. Mc Graw Hill; 2013. Pag 174-182.

28. John Crown: The taxanes: an update. Lancet [Internet]. 2000 [citado 20 de mayo de 2016]; v.355: 1176–78. Disponible en: [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791395](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10791395)

29. U.S. department of health and human services [Internet]. EUA: U.S. department of health and human services; 28 de mayo de 2009 [v4.03: 14 de junio de 2010; citado 3 de enero de 2015]. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 [80 pantallas]. Disponible en: [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_8.5x11.pdf](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf)

## 15. ANEXOS

---

A. Fórmula de cálculo de depuración de creatinina de Cockroft-Gault.

$$\text{Depuración de creatinina} = \frac{140 - \text{edad [años]} \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina sérica (mg/dl)} \times 72} \quad (\times 0.85 \text{ si es mujer})$$

B. Escala del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) para estado funcional

ECOG 0: El paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.

ECOG 1: El paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. El paciente sólo permanece en la cama durante las horas de sueño nocturno

ECOG 2: El paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

ECOG 3: El paciente necesita estar encamado más de la mitad del día por la presencia de síntomas. Necesita ayuda para la mayoría de las actividades de la vida diaria como por ejemplo el vestirse.

ECOG 4: El paciente permanece encamado el 100% del día y necesita ayuda para todas las actividades de la vida diaria, como por ejemplo la higiene corporal, la movilización en la cama e incluso la alimentación.

ECOG 5: Fallecido

C. Fórmula para el cálculo del índice de masa corporal (IMC)

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso (kg)}}{\text{altura (m)} \times \text{altura (m)}}$$

D. Posibilidad de embarazo durante el primer año de uso

Método	Uso típico	Uso perfecto	Método	Uso típico	Uso perfecto
Esterilización mujer	0.5%	0.5%	Esterilización varón	0.15%	0.10%
Implante	0.05%	0.05%	DIU cobre	0.8%	0.6%
DIU hormonal	0.2%	0.2%			

## E. CÉDULA DE CAPTURA DE DATOS

PROTOCOLO: Estudio clínico prospectivo Fase IIa abierto y no controlado de la eficacia de paclitaxel semanal como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago localmente avanzados y metastásicos.

Marque con "X" si corresponde

I. Nombre del paciente: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Dirección y teléfono: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Edad en años \_\_\_ Genero: Fem \_\_\_ Masc \_\_\_

Comorbilidades: Enfermedad crónica degenerativa: DM \_\_\_ HAS \_\_\_ Otro: \_\_\_

II. Diagnóstico:

Adenocarcinoma gástrico \_\_\_ esófago \_\_\_ UGE \_\_\_ Difuso \_\_\_ Intestinal \_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

Grado \_\_\_ Fecha de diagnóstico de 1era vez: día \_\_\_ / mes \_\_\_ / año \_\_\_

III. Tratamiento previo

Quimioterapia: CDDP \_\_\_ CBP \_\_\_ 5FU \_\_\_ Xeloda \_\_\_ Otro \_\_\_\_\_

Número de ciclos \_\_\_\_\_ Fecha de 1er ciclo \_\_\_\_\_ Fecha del último ciclo \_\_\_\_\_

Toxicidades asociadas al tratamiento de primera línea que aún continúan presentes:

Neuropatía periférica \_\_\_ Grado \_\_\_ Aumento de Creatinina \_\_\_\_\_

Grado \_\_\_ Alopecia \_\_\_ Grado \_\_\_

Radioterapia: (Indicar motivo, Gy y fracciones recibidas, fecha de inicio y término)

IV. Respuesta por criterios de RECIST 1.1

TAC basal	TAC 8 semanas	TAC 16 semanas	TAC 24 semanas
Lesiones objetivo Medibles			

No Medibles			
Respuesta global por RECIST:			

#### V. Toxicidades

A registrar: náusea, vómito, diarrea, estreñimiento, reacciones alérgicas, neuropatía periférica, anemia, neutropenia, neutropenia febril, fatiga, mialgias, trombocitopenia y alopecia.

Ciclo	Toxicidad	G	Toxicidad	G	Toxicidad	G	Toxicidad	G
Ciclo 1 D1								
Ciclo 1 D8								
Ciclo 1 D 15								
Ciclo 2 D1								
Ciclo 2 D8								
Ciclo 2 D15								
Ciclo 3 D1								

Ciclo 3 D8								
Ciclo 3 D15								
Ciclo 4 D1								
Ciclo 4 D8								
Ciclo 4 D15								
Ciclo 5 D1								
Ciclo 5 D8								
Ciclo 5 D15								
Ciclo 6 D1								
Ciclo 6 D8								
Ciclo 6 D15								

## F. CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del proyecto: “Estudio clínico prospectivo Fase IIa abierto y no controlado de la eficacia de paclitaxel semanal como segunda línea de tratamiento en pacientes con adenocarcinoma gástrico y/o de esófago localmente avanzados y metastásicos” ”. V3 en español de fecha 07-mayo-2015.**

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación que tiene como objetivo evaluar el control de la enfermedad con el esquema de quimioterapia de paclitaxel semanal.

Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento.

### **¿En qué consiste el estudio?**

En caso de aceptar participar en el estudio usted será asignado a recibir el tratamiento experimental que consiste en la aplicación intravenosa de un agente de quimioterapia llamado paclitaxel dosis calculada a 80mg/m<sup>2</sup> con duración de 1 hora, en esquema de aplicación los días 1, 8 y 15 de un ciclo de 28 días, en lugar del tratamiento no experimental (estándar) que es la aplicación intravenosa de paclitaxel calculado a 175mg/m<sup>2</sup> con duración de 3 horas el día 1 de un ciclo de 21 días, dicho tratamiento se aplicará en el área de quimioterapia ambulatoria del Instituto Nacional de Cancerología. En ambos esquemas se aplica ranitidina 50mg, clorfenamina 10mg, ondansetrón 8mg y dexametasona 8 mg de forma intravenosa 30 minutos antes de la quimioterapia, con el fin de disminuir riesgo de alergia al medicamento y náuseas.

### **¿Qué estudios se realizarán, cada cuánto tiempo y que molestias o riesgos se esperan con los estudios?**

Se realizará toma de exámenes de laboratorio un día antes de cada consulta semanal.

Se realizará una evaluación tomográfica con medio de contraste cada 8 semanas, con el riesgo de presentar reacción de alergia al medio de contraste intravenoso con manifestaciones que pueden ir desde leves como enrojecimiento de la piel, náuseas y bochornos, raramente graves como dificultad respiratoria, daño de los riñones, bajada de tensión arterial y excepcionalmente puede provocar la muerte (menos de 1 paciente por cada 10 millones).

### **¿Cuánto tiempo durará mi participación en este estudio?**

Desde la firma del consentimiento informado hasta que se documente progresión de la enfermedad. O hasta que no pueda administrarse más quimioterapia por efectos adversos graves como adormecimiento de las manos o piernas que le impidan cuidarse a sí mismo o por una baja de los elementos de la sangre que no mejore. O hasta el abandono del tratamiento ya sea por pérdida, muerte o salida del protocolo por decisión propia del paciente.

### **¿Qué beneficios tiene mi participación?**

La participación en este estudio brindará la oportunidad de probar una alternativa de administración de esquema de tratamiento en segunda línea con la finalidad de obtener un mayor beneficio con menor toxicidad.

### **¿Qué responsabilidades tengo si decido participar?**

Cubrir el total de los costos de la atención médica, tratamientos y estudios de gabinete que se generen durante su participación en el estudio.

Acudir puntual a todas las consultas médicas programadas

Programar y acudir a realizarse toma de exámenes de laboratorio y radiología en fecha y hora indicada.

Comunicar las molestias que vaya presentando durante el tratamiento.

Si se encuentra mal, no debe automedicarse y debe acudir al área de urgencias del Instituto Nacional de Cancerología.

Utilizar métodos anticonceptivos durante el tratamiento.

### **¿Qué derechos tendré si decido participar?**

- La decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores, sus datos pueden ser revisados por el comité de Ética e Investigación y COFEPRIS.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, pudiendo informar o no las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

### **¿Qué apoyos tendré si decido participar?**

Tendrá un seguimiento estrecho por parte de los investigadores del protocolo.

### **¿Qué pasa si decido no participar?**

- Será asignado a recibir tratamiento con paclitaxel de forma trisemanal
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.

### **¿Cuál es el número aproximado de pacientes implicados en el estudio?**

45 pacientes

### **Posibles efectos colaterales del tratamiento**

Los efectos colaterales reportados durante la aplicación intravenosa de paclitaxel semanal son similares a los reportados en el esquema trisemanal los cuales incluyen:

Durante la aplicación intravenosa: Reacciones alérgicas como pueden ser enrojecimiento de la piel, hinchazón de la boca, labios, lengua o garganta, comezón,

ronchas, dificultad respiratoria, bochornos, bajada de tensión arterial, palidez y sudoración.

Posterior a la aplicación de la quimioterapia puede tener: cansancio, daño de los nervios lo que conlleva adormecimiento, hormigueo y/o dolor de manos y pies. Puede presentar pérdida de apetito, diarrea, estreñimiento, pérdida parcial de la cabellera o disminución de los niveles de los elementos de la sangre como glóbulos rojos, glóbulos blancos o plaquetas lo que predispone a infecciones, sangrados o necesidad de trasfusión de sangre. Se puede desarrollar alteración de los valores de las pruebas de funcionamiento del hígado, hinchazón de las piernas o dolor en los músculos.

### **Tratamiento médico para molestias durante la aplicación de la quimioterapia**

En caso de presentar molestias durante la aplicación del tratamiento, el personal del área de quimioterapia ambulatoria lo auxiliará en cada situación, si es necesario el uso de medicamentos adicionales intravenosos en el área de quimioterapia para el tratamiento inmediato de estas molestias, estos serán sin costo extra para el paciente.

### **Tratamiento médico para molestias posterior a la aplicación de la quimioterapia**

En caso de molestias durante el tiempo del tratamiento, excluyendo las arriba mencionadas, para la cual se indique un tratamiento en receta en el área de consulta externa o atención inmediata, el paciente la deberá cubrir en su totalidad.

### **¿En dónde puedo obtener información adicional sobre este estudio?**

- Usted tiene acceso al Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Cancerología, en caso de que tenga dudas sobre sus derechos como participante del estudio puede comunicarse con la Dra. Mirna G. Candelaria Hernández y/o Dr. Noel Castañeda, presidenta y secretario respectivamente del Comité de Ética en Investigación a los teléfonos 56280400 Ext. 37015.

- En caso de dudas sobre el protocolo y para apoyo en caso de efectos colaterales se puede contactar a Dra. Viridiana Méndez Calderillo con teléfono 56280400 extensión 370735 o al número celular 0445511367901.

Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado:

Nombre completo del paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

### **Testigo I**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

### **Testigo II**

Nombre completo: \_\_\_\_\_

Parentesco con el paciente: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Firma del investigador: \_\_\_\_\_