



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**“ENSAYO CLÍNICO DE ESCALACIÓN DE DOSIS DE
PACLITAXEL EN COMBINACIÓN CON CISPLATINO,
PEMETREXED Y BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON
CÁNCER DE PULMÓN NO EPIDERMÓIDE EN ETAPA
AVANZADA O METASTÁSICA.”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA**

P R E S E N T A :

EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS



ISSSTE

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE**

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.

Contenido

Resumen	4
Introducción.....	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del Problema	9
Justificación	9
Hipótesis	10
Objetivos.....	11
Metodología.....	12
Análisis Estadístico	20
Consideraciones Éticas	21
Resultados.....	22
Discusión y Conclusiones.....	25
Referencias	26

Agradecimientos

Reflexionando sobre el logro alcanzado no puedo evitar agradecer a dos personas en particular.

A la Dra. Barajas, el amor de mi vida con quien comparto el amor por la Oncología y quien me apoyo en estos tres años a estudiar y esforzarme por ser un digno Oncólogo Medico.

Al Dr. Aldaco, mentor y amigo, una inspiración en los momentos que uno más lo necesita para seguir adelante y mover los pies de barro.

“Ya están echados los dados”

Resumen

En el siguiente trabajo evaluamos la tolerancia del uso en combinación de los principales fármacos más activos (cisplatino, paclitaxel, pemetrexed y bevacizumab) en cáncer de pulmón no epidermoide, esto mediante un estudio fase I diseño 3+3 de escalación de dosis de paclitaxel combinado con dosis estándar de los otros tres medicamentos.

Planteamiento del Problema

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en México y el mundo, sin embargo, no existe un estándar de tratamiento. Se desconoce la dosis de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab tolerada por pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide avanzado o metastásico

Justificación

Este es un estudio nos permitirá posteriormente plantear más estudios que permitan determinar la eficacia y efectividad del esquema de tratamiento que hemos evaluado, ya que no existe un estándar de tratamiento y mejores opciones son necesarias.

Objetivo General

Determinar la dosis tolerada de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab en paciente con cáncer de pulmón no epidermoide.

Metodología

Ensayo clínico fase I, 3+3 de escalación de dosis de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide en etapa avanzada o metastásica

Resultados

Se observó respuesta parcial en dos pacientes, de los cuales uno recibió 4 ciclos de tratamiento con buena tolerancia y la otra paciente solo 2 ciclos presentando toxicidad grado 3 por lo que se suspendió tratamiento y se continuo con bevacizumab de mantenimiento

Conclusión

Con los resultados obtenidos no es posible determinar la tolerabilidad y seguridad del esquema de tratamiento evaluado, más estudios son necesario.

Introducción

El cáncer de pulmón es un problema de salud en México, en la actualidad es la primera causa de muerte por cáncer en México y el ISSSTE. La mayoría de los pacientes se diagnostican en etapas avanzadas donde no existe posibilidad de curación. Los tratamientos actuales en la enfermedad avanzada solo logran una supervivencia limitada de entre 12 a 16 meses por lo que se considera que existe una necesidad real de investigar nuevas formas de tratamiento que den una mejor expectativa de vida.

En el siguiente trabajo evaluamos la tolerancia del uso en combinación de los principales fármacos más activos en cáncer de pulmón no epidermoide, la principal limitante de uso de esquema de quimioterapia combinada es la mayor toxicidad y efectos secundarios que estos esquemas presentan, por lo que es importante evaluar que dosis de fármaco agregado al esquema es mejor tolerado.

Decidimos utilizar un diseño de estudio de escalacion de dosis de 3 + 3, que ha mostrado ser por lo menos tan útil como estudios con diseños más complejos para predecir si será o no tolerado en estudios posteriores el tratamiento experimental.

Este es un estudio fase I que nos permitirá posteriormente plantear más estudios que permitan determinar la eficacia y efectividad del esquema de tratamiento que hemos evaluado.

Marco Teórico

Cada año en México fallecen poco más de 74,000 personas por cáncer ubicando a esta enfermedad entre las primeras causas de muerte en el país. El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte en México por tumores malignos, en el año 2010 se documentaron un total de 6,795 por neoplasias del pulmón con una tasa de 6 muertes por cada 100,000 mexicanos. La tasa de mortalidad en la última década se ha mantenido estable (6.4/100,000 en el año 2000 y de 6/100,000 en el año 2010). En el ISSSTE se reportan 585 muertes cada año lo que representa una tasa cercana a 5 muertes por cada 100,000 derechohabientes (1).

El pronóstico de los pacientes con cáncer de pulmón está determinado por la etapa al momento del diagnóstico considerando a las etapas IIIB y IV como incurables y con una expectativa de vida no mayor a los 12 meses. En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE el 86% de los pacientes que son referidos a valoración y tratamiento se encuentran en una etapa IIIB o IV por lo que les considera de pobre pronóstico constituyendo un problema de salud en el servicio de oncología médica (2).

En pacientes con cáncer de pulmón avanzado el uso de quimioterapia versus mejor terapia de soporte ha demostrado reducir el riesgo de muerte con un HR de .77 ($P < 0.0001$) incrementando en casi un tercio la supervivencia a un año de acuerdo a un meta-análisis con 2714 pacientes publicado en el año 2008, por lo que, todo paciente con una enfermedad avanzada con un adecuado estado funcional debe ser tratado con un esquema de

quimioterapia ajustado a las características del paciente (3). Los esquemas tradicionales de quimioterapia basados en sales de platino más otro agente (anti-micro túbulos o Gemcitabina) han demostrado una tasa de respuestas de casi un 20% con una mediana de supervivencia de 7.9 meses siendo la única diferencia entre los diferentes esquemas la toxicidad presentada por cada uno de los agentes considerando cualquiera de las combinaciones una opción válida en el pasado (4).

Uno de los estudios pivótales en pacientes con cáncer de pulmón evaluó en un estudio fase III en 1725 pacientes el uso de Gemcitabina más cisplatino versus Pemetrexed más cisplatino. La mediana de supervivencia fue de 10.3 meses para ambos grupos, el sub-análisis demostró una eficacia mayor con Pemetrexed en el grupo de pacientes con el subtipo histológico de adenocarcinoma de pulmón reportando una supervivencia de 12.6 versus 10.9 (gemcitabina) con significancia estadística por lo que se considera al esquema con pemetrexed un estándar en este subgrupo de pacientes. La principal toxicidad grado 3-4 reportada en el brazo de Pemetrexed fue: Neutropenia 15%, anemia 5.1%, trombocitopenia 4.1%, neutropenia febril 1.3%, náusea 7.2%, vómito 6.1% y fatiga 6.7% (5).

Bavacizumab un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento vascular del endotelio vascular ha demostrado impacto en paciente con cáncer de pulmón avanzado. El estudio clásico de aprobación en cáncer de pulmón reclutó un total de 878 pacientes con enfermedad avanzada y aleatorizó a dos grupos de tratamiento; carboplatino más paclitaxel versus carboplatino más paclitaxel más bevacizumab (6). Los resultados demostraron un incremento en la supervivencia libre de progresión de 4.5 meses versus 6.5 meses en favor de bevacizumab así como una supervivencia de 12.3 meses con bevacizumab versus 10.3 con

solo quimioterapia. Este fue el primer estudio fase III en pacientes con cáncer de pulmón avanzado que logro una mediana de supervivencia de un año en este grupo de pacientes y se le considera en la actualidad como una opción de tratamiento (7).

La evidencia de eficacia de Pemetrexed y bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón ha permitido el desarrollo de estudios fase II utilizando la combinación de ambos fármacos más sales de platino con el objetivo de incrementar la tasa de respuestas y el control de la enfermedad. Un estudio con 38 pacientes fase II valoro el uso de Pemetrexed mas bevacizumab y sales de platino reportando una tasa de respuesta de 55.3%, una mediana de tiempo a la progresión de 6.2 meses con una supervivencia de 14.6 meses; la principal toxicidad reportada fue la hipertensión en el 41% de los pacientes así como neuropatía en el 21% de los casos (8).

El último estudio evaluando la eficacia de Pemetrexed y bevacizumab es el estudio PointBreak en pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide etapas III/IV el cual es un proyecto fase III que aleatorizo a 900 pacientes en una relación 1:1 a recibir Pemetrexed mas carboplatino y bevacizumab 4 ciclos seguido de Pemetrexed más bevacizumab de mantenimiento versus paclitaxel más carboplatino más bevacizumab 4 ciclos seguido de bevacizumab de mantenimiento. La tasa de respuestas globales y tiempo a la progresión fue de 34% y 6 meses para el brazo con Pemetrexed y de 33% y 5.6 meses para el de paclitaxel. La supervivencia global fue de 13.4 meses con paclitaxel y de 12.6 meses con Pemetrexed con una supervivencia a 2 años de 21 y 24% respectivamente. Este estudio demostró que no hay diferencias en la tasa de control de la enfermedad, tiempo a la progresión y supervivencia por lo que se considera que cualquiera de los dos esquemas de tratamiento es una opción

viable de tratamiento en primera línea siendo la única diferencia la toxicidad específica para dada uno de los fármacos (paclitaxel versus Pemetrexed) la cual fue similar de forma global para los grados de toxicidad 3 y 4 en ambos brazos (9).

Planteamiento del Problema

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en México y el mundo, sin embargo, no existe un estándar de tratamiento. Los principales fármacos citotóxicos con actividad contra cáncer de pulmón no epidermoide son el paclitaxel y el pemetrexed en combinación con cisplatino, con o sin bevaciumab, no hay estudios que evalúen estos 4 fármacos en combinación. Así mismo, se desconoce la dosis de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab tolerada por pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide avanzado o metastásico.

Justificación

No existe un estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide en etapas avanzadas y a pesar de que combinar más de tres fármaco no ha mostrado beneficio, no existen estudios donde se combinen los fármacos más activos hasta el momento como son el pemetrexed y paclitaxel en combinación con una sal platinada como el cisplatino. La principal limitante a dicha combinación sería la tolerancia por parte del paciente a la misma, por lo que planteamos un ensayo clínico controlado de escalación de dosis para determinar

la dosis mejor tolerada de paclitaxel en combinación con dosis estándar de pemetrexed, cisplatino y bevacizumab.

Estos medicamentos tiene toxicidad diferente y no es esperable un incremento sustancial o sumatorio de la toxicidad excepto la baja de glóbulos blancos, sin embargo, hoy día se dispone de medicamentos tales como son los factores estimulantes de colonias de granulocitos (filgrastim, molgramustin o pegfilgrastim) los cuales coadyuvan los efectos tóxicos del placlitaxel y pemetrexed.

Este estudio evaluó la máxima dosis tolerada de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón de tipo no epidermoide avanzado o metastásico.

Hipótesis

Al ser un estudio exploratorio no requiere de hipótesis, sin embargo planteamos que la dosis optima de paclitaxel de 175mg/m² en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab será tolerada por pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide avanzado o metastásico.

Objetivos

Objetivo primario

Determinar la dosis tolerada de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab en paciente con cáncer de pulmón no epidermoide.

Objetivos secundarios

Determinar la tasa de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia en los pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide avanzado o metastásico en tratamiento con cisplatino, paclitaxel, pemetrexed y bevacizumab

Objetivos específicos

- Escalar la dosis de paclitaxel hasta la dosis optima tolerada en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizuam en pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide avanzado o metastásico.
- Describir la toxicidad presentada por cada paciente en tratamiento con el esquema de quimioterapia.
- Evaluar la respuesta clínica a tratamiento en cada paciente en tratamiento con el esquema de quimioterapia.
- Evaluar la respuesta tomográfica a tratamiento en cada paciente en tratamiento con el esquema de quimioterapia.

Metodología

Ensayo clínico fase I, 3+3 como descrito por Storer en 1989 (10), escalación de dosis de paclitaxel en combinación con dosis estándar de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab en pacientes con cáncer de pulmón no epidermoide en etapa avanzada o metastásica

Población de estudio

Pacientes derechohabientes del ISSSTE del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre con diagnóstico de Cáncer de pulmón no epidermoide localmente avanzado o metastásico y candidatos a quimioterapia.

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón tipo no epidermoide sin tratamiento sistémico previo
2. Etapas IIIB irresecable o IV
3. Estado funcional ECOG 0-2
4. Neutrófilos >1500 mm³, hemoglobina >10 mg/dl, plaquetas $>120,000$ mm³, ALT y AST <1.2 el valor de referencia máximo, bilirrubinas totales en rango normal, depuración de creatinina > 55 ml/min
5. Firma de consentimiento informado
6. Mujeres en edad fértil con prueba de embarazo negativa y deberán contar con un método de planificación familiar.
7. Se permite el ingreso de pacientes con metástasis cerebrales previamente tratadas con radioterapia o cirugía más radioterapia y que estén bajo control al momento de ingresar al protocolo

8. Pacientes de 18 a 75 años de edad.

Criterios de exclusión:

1. Hipertensión o diabetes descontrolada
2. Proceso infeccioso activo
3. Cirugía mayor 3 semanas previo al inicio del tratamiento
4. Metástasis cerebrales no controladas previamente con radioterapia y corroboradas por

TAC o IRM previo a ingresar al protocolo

5. Trombosis documentada o sospecha
6. Neuropatía preexistente grado 2
7. Segundas neoplasias
8. Mutación EGFR positiva
9. Estudios de estadificación mayores a 30 días al inicio del tratamiento
8. En pacientes con derrame pleural que no se resuelva en un lapso no mayor a 7 días

previo al inicio del tratamiento

Criterios de eliminación:

1. Deseo del paciente de abandonar el tratamiento
2. Retraso en un tratamiento igual o mayor a 4 semanas

Variables

Variable Independiente

Uso de cisplatino más bevacizumab mas pemetrexed mas paclitaxel semanal

Variable Dependiente

Tolerancia al tratamiento (Ver abajo definición)

Tabla 1 de variables a analizar y su definición operacional

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG.	Cualitativa ordinal.	ECOG 0: paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno. ECOG 2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama < 50% del día.
Quimioterapia	Tratamiento sistémico que se administra como primera línea con una combinación de fármaco por 4 ciclos	En base a la quimioterapia planeada en el estudio: Paclitaxel 80 mg/m ² IV cada semana mas bevacizumab 7.5 mg/kg cada 21 días más cisplatino 50 mg/m ² día 1 y 2 cada 21 días más pemetrexed 400 mg/m ² día 1 cada 21	Cuantitativa continua	Unidad de miligramos.
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	1.- Estadio 0. 2.- Estadio I. 3.- Estadio IIA. 4.- Estadio IIB. 5.- Estadio IIIA. 6.- Estadio IIIB. 7.- Estadio IIIC. 8.- Estadio IV.

Evento adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de intervención. Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3.- Severa o medicamento significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; requiere hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado. Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere intervención urgente. Grado 5.- Muerte.
Tolerancia	Se considerara bien tolerado cuando el paciente presente cualquiera de los siguientes aspectos por abajo del grado ≤ 3 . Diarrea, Toxicidad hepática, neutropenia y renal Cuando presente al menos uno de los parámetros mencionados arriba del grado 4 se considerara no tolerado	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03.	Cualitativa Ordinal	1.- Bien tolerado. 2.- Mal tolerado.
Diarrea	Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1.- Aumento de < 4 evacuaciones al día. Grado 2.- Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día. Grado 3.- Aumento de ≥ 7 evacuaciones al día, incontinencia o indicación de hospitalización. Grado 4.- consecuencias que comprometen la vida. Grado 5.- Muerte.
Toxicidad hepática	Daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por compuestos químicos u orgánicos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Fosfatasa alcalina: Grado 0: dentro de límite normal. Grado 1: del límite inferior normal (ULN) a 2.5 x ULN. Grado 2: >2.5 a 5 x ULN Grado 3: >5 a 20 x ULN Grado 4: >20 x ULN Bilirrubina: Grado 0: dentro de límite normal. Grado 1: > ULN a 1.5 x ULN Grado 2: >1.5 a 3 x ULN Grado 3: >3 a 10 x ULN Grado 4: >10 x ULN Transaminasas (AST y ALT) : Grado 0: Dentro del límite normal. Grado 1: >ULN a 2.5 x ULN. Grado 2: >2.5 a 5 x ULN. Grado 3: >5 a 20 x ULN. Grado 4: >20 x ULN.

Neutropenia	Disminución en el número de neutrófilos.	Hallazgo basado en resultados de laboratorio en una muestra de sangre. En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	Grado 1: <límite inferior normal - 1500/mm3. Grado 2: <1500 - 1000/mm3. Grado 3: <1000 - 500/mm3. Grado 4: <500 /mm3.
Dermatosis (Rash)	Trastorno caracterizado por maculas, pápulas y/o pústulas.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	Grado 1: cubre < 10% de SC. Grado 2: Cubre de 10 a 30% de SC. Grado 3: Cubre >30% de SC.
Neuropatía	Trastorno caracterizado por inflamación o degeneración de los nervios periféricos.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	Grado 1: Asintomático. Grado 2: Síntomas moderados; limitación de las actividades instrumentales de la vida diaria. Grado 3: Síntomas severos; limitación de las actividades básicas de la vida diaria. Grado 4: Consecuencias que ponen en riesgo al vida. Grado 5: Muerte.
Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Respuesta parcial	Reducción de todas las lesiones en un rango de 30% a 99% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Enfermedad estable	Reducción de todas las lesiones en un 30% o un incremento del tamaño no mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Progresión	Incremento del tamaño mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Tiempo a la progresión	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y progresión de la enfermedad	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses

Supervivencia	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y la muerte o pérdida del paciente	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
---------------	---	------------------	-----------------------	-----------------

Procedimientos

Los pacientes recibieron de forma estándar:

1. Cisplatino 75 mg/m² días 1 cada 21 días por 4 ciclos. El cisplatino se diluirá en 250 - 500 ml de SF 0.9% para ser aplicado en 4 horas el día 1 en ciclos de 21 días
2. Pemetrexed 400 mg/m² el días 1 cada 21 días por 4 ciclos. El pemetrexed se diluirá en 250 ml SF 0.9% para ser aplicado en 60 minutos posterior a la administración del cisplatino
3. Bevacizumab 7.5 mg/kg el día 1 cada 21 días por un máximo de 4 ciclos. El bevacizumab se deberá diluir en 250 ml de SF 0.9% para ser aplicado en 2 horas en el día 1 posterior a la administración de la quimioterapia por 4 ciclos

Escalación de dosis de paclitaxel:

Nivel I (3 a 6 pacientes): paclitaxel 100 mg/m² día 1 en un ciclo de 21 días.

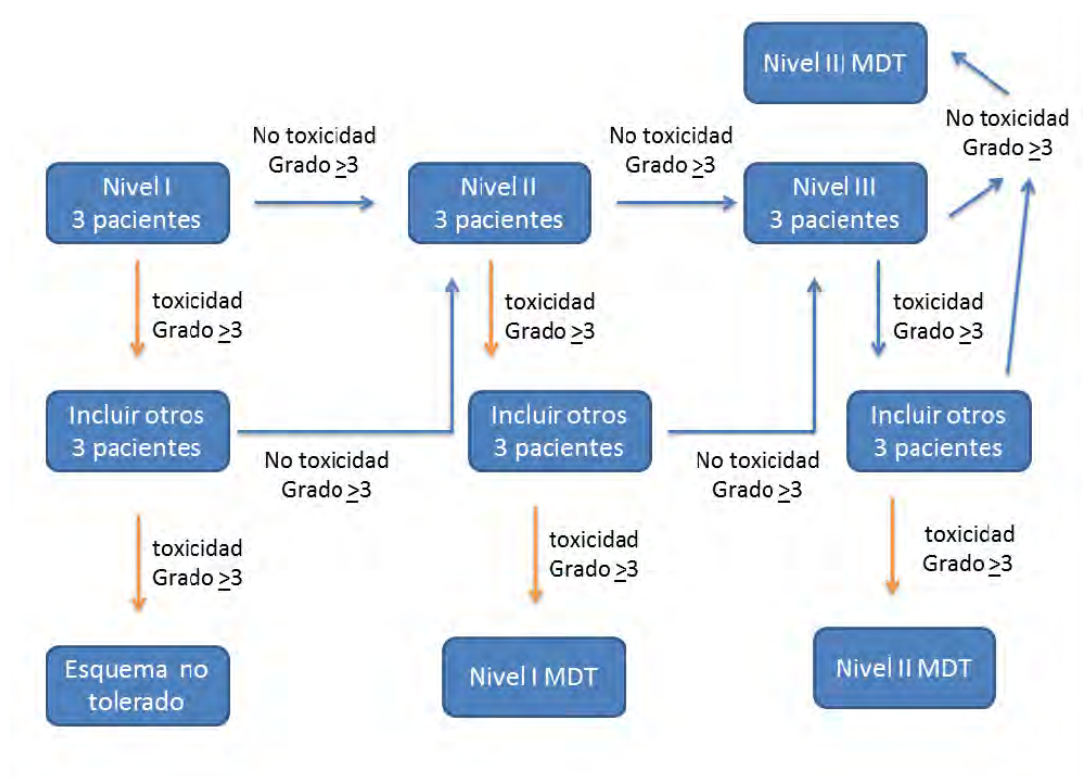
Nivel II (3 a 6 pacientes): paclitaxel 135 mg/m² día 1 en un ciclo de 21 días.

Nivel III (3 a 6 pacientes): paclitaxel 175 mg/m² día 1 en un ciclo de 21 días. Debido a que la dosis de 175 mg/m² se considera una dosis óptima de paclitaxel en pacientes con cáncer de pulmón NO se incluirán pacientes con una dosis superior al nivel III.

Se planeó 3 pacientes en tres niveles (Nivel I, II y III). Para cada grupo las dosis de cisplatino, pemetrexed y bevacizumab serán fijas (dosis estándar). Se empezará en el nivel I con tres pacientes y si ninguno de los pacientes presenta eventos adversos grado 4 o más se

pasara al siguiente nivel y así sucesivamente hasta el nivel III. En caso de que 1 de los tres pacientes en el nivel presenta un evento adverso grado 4 o más se agregaran otros 3 pacientes más a dicho nivel, si uno en 6 pacientes presenta toxicidad grado 4 o más se pasa al siguiente nivel de otra forma se determina ese nivel como la dosis máxima tolerada de paclitaxel.

En la parte inferior se incluye un flujograma del proyecto



MDT: Máxima dosis tolerada

Se planeó pre-medicación con un setrón, antihistaminico y esteroide por vía intravenosa el día 1 del ciclo. Así mismo, Profilaxis primaria con factor estimulante de colonias de granulocitos iniciando con 300 microgramos por 5 días o una dosis única de pegfilgrastim,

se podrán realizar ajustes de dosis en los ciclos subsecuentes de acuerdo a los resultados de la biometría hemática. La evaluación del estudio incluye el seguimiento en los ciclos 1 a 4.

Estudios control, laboratorios y exploración física

Los pacientes debían tener de forma basal una TAC de tórax con extensión hasta glándulas suprarrenales o en su defecto una TAC de tórax más una TAC de abdomen, así como, un rastreo óseo control. Los estudios de control deben ser repetidos cada 8 a 12 semanas durante la fase de tratamiento para poder documentar la respuesta o progresión de la enfermedad.

Los laboratorios de control debían ser realizados cada 21 días previo a la aplicación de cada tratamiento, se permite un rango no mayor a 3 días antes de la aplicación de cada ciclo de tratamiento. Los laboratorios mínimos que debían ser realizados en cada ciclo deben incluir biometría hemática, ALT, AST, DHL, bilirrubinas, creatinina, glucosa, examen general de orina y electrolitos séricos.

Registro:

- Se registraría en hoja de recolección de datos el inicio de tratamiento y en cada una de las valoraciones, el número de ciclos; exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, toxicidad (de acuerdo a los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos V4.0.) y respuesta de acuerdo a los criterios de la RECIST.

- Registro de Seguimiento: Se reportaría la toxicidad tardía y el estado actual de la enfermedad, En caso de presentar evento adverso el paciente será instruido para que acuda

al servicio de admisión continua adultos y/o a la consulta externa del servicio de Oncología Médica para iniciar tratamiento específico. Aquellos pacientes con pobre respuesta al tratamiento instituido serán hospitalizados en el servicio de Oncología Médica localizado en el tercer piso cuarta sección del edificio A.

Cualquier evento adverso presentado por los pacientes será informado en un lapso no mayor de 48 horas al Jefe de servicio, Coordinación de Investigación, Comité de Investigación, comité de ética y autoridades hospitalarias

Análisis Estadístico

Se consideró un tamaño de muestra tipo piloto, considerando un diseño de 3+3, como descrito por Storer en 1989 (10), se calcula un máximo de 18 pacientes en caso de reclutar 6 pacientes por cada una de las tres dosis a probar de paclitaxel en combinación con cisplatino, pemetrexed y bevacizumab. La información sería agrupada en un formato de recolección de datos impreso que será llenado a mano al término de cada ciclo de tratamiento incluyendo datos del interrogatorio, exploración física, signos vitales y resultados de laboratorio. Se reporta la supervivencia global y en los casos en que se tenga enfermedad evaluable se reportara la tasa de respuesta y tiempo a la progresión. Se utilizó únicamente estadística descriptiva y el programa Excel 2010 de Windows y STATA 11.0

Consideraciones Éticas

Se obtuvo consentimiento informado a los participantes. Este protocolo ha sido diseñado en base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

Resultados

Se reclutaron 2 pacientes en el estudio, un hombre de 44 años de edad originario y residente de la Ciudad de México, profesionista, católico, con un familiar de primer grado con cáncer de colon, hipertenso y alérgico al medio de contraste iodado, sin otro antecedente de importancia, un estado funcional óptimo con ECOG de 0. La otra paciente una mujer de 73 años de edad originaria del estado de México y residente de la ciudad de México, ama de casa, católica, sin antecedentes familiares de cáncer, diabética de 2 años de diagnóstico en tratamiento con metformina y glibenclamida, con estado funcional óptimo con ECOG de 0.

En la tabla 2 se muestran las características principales de los pacientes.

Tabla 2 Características de los pacientes

Variable	Paciente 1	Paciente 2
Edad (años)	44	73
Genero	Masculino	Femenino
Escolaridad	Maestría	Primaria
Lugar de Residencia	CDMX	CDMX
Estado Civil	Casado	Casada
Ocupación	Empleado	Hogar
Tabaquismo positivo	No	No
Alcoholismo positivo	No	No
Comorbilidades	HAS	DM
Uso de Medicamentos	Losartan	Metformina Glibenclamida
ECOG	0	0
Etapa clínica	IV	IV
Metástasis SNC	Si	No
RT SNC	Si	No
Tratamiento previo	No	No
Mutación EGFR	No	No
Mutación ALK	Si	Si
Abreviaturas: CDMX ciudad de México, HAS Hipertensión arterial sistémica, DM Diabetes Mellitus, SNC Sistema Nervioso Central, RT radioterapia.		

El primer paciente, el hombre de 44 años de edad recibió cuatro ciclos de tratamiento con paclitaxel a dosis de 100mg/m², sin presentar eventos adversos grado 3 o 4, la principal toxicidad fue

epistaxis grado 1 la cual requirió taponamiento nasal por el servicio de otorrinolaringología sin complicaciones. Al terminar los 4 ciclos de tratamiento se realizó un PET-CT de control el cual se comparó con el basal mostrando respuesta parcial al tratamiento (Imagen 1A).

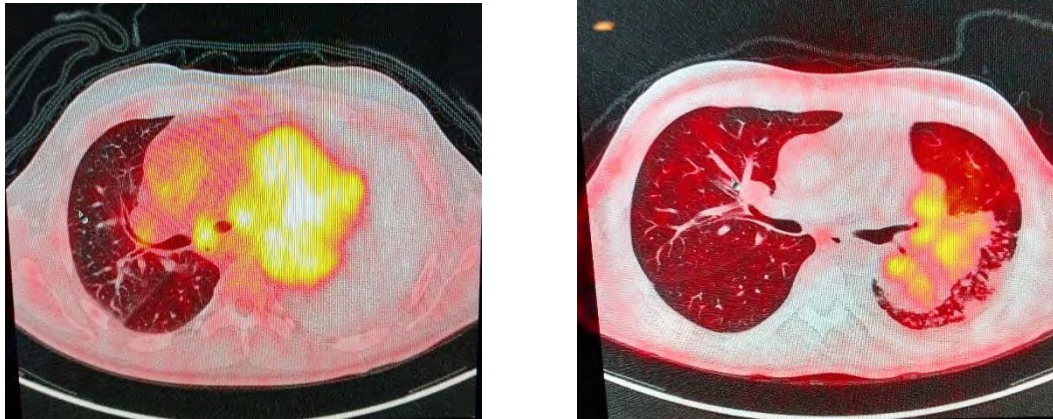


Imagen 1A: PET-CT del paciente 1 antes (izquierda) y después (derecha) de tratamiento.

Actualmente el paciente está recibiendo tratamiento de mantenimiento con pemetrexed y bevacizumab. Para fines del protocolo el paciente concluyó los cuatro ciclos de tratamiento con buena tolerancia al esquema experimental.

La segunda paciente, la mujer de 73 años de edad, recibió 2 ciclos de tratamiento presentando toxicidad gastrointestinal grado 3 requiriendo manejo intrahospitalario, una vez resueltos los efectos adversos se realizó PET-CT de control el cual muestra respuesta parcial (Imagen 1B) e inicio tratamiento de mantenimiento con bevacizumab monodroga. Para fines de protocolo la paciente presentó mala tolerancia al tratamiento experimental.

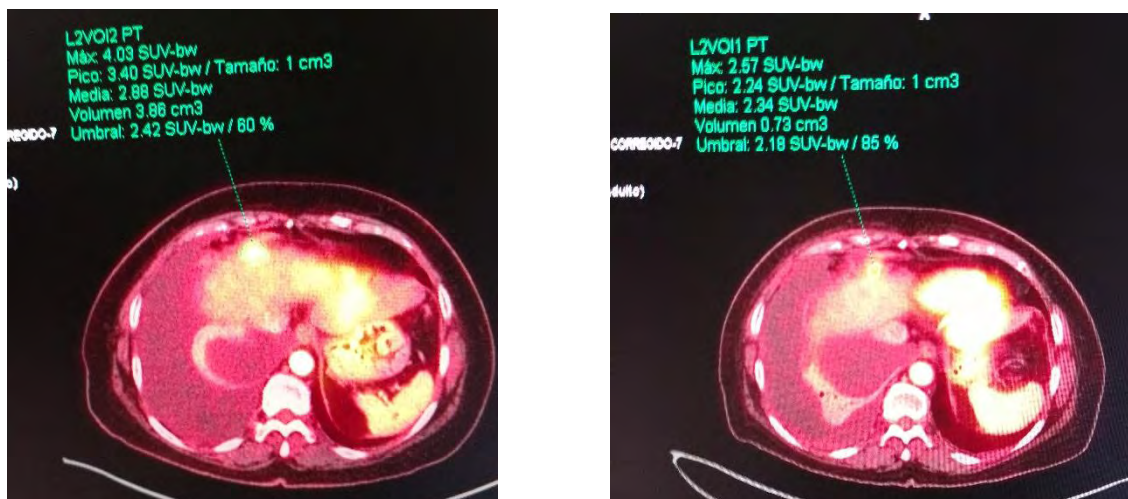


Imagen 1B: PET-CT del paciente 2 antes (izquierda) y después (derecha) de tratamiento.

La siguiente tabla resume los resultados del tratamiento.

	Paciente 1	Paciente 2
Ciclos de tratamiento	4	2
Tolerancia	Bien tolerado	Mal Tolerado
Toxicidad		
Primer Ciclo	Asintomático	Fatiga Grado1, Neuropatía Grado1
Segundo Ciclo	Epistaxis Grado1 Edema Grado 1	Diarrea Grado 3 Nausea Grado 2 Emesis Grado 2
Tercer Ciclo	Nausea Grado 1 Emesis Grado 1 Epistaxis Grado 1 Hiperpigmentación	No aplica
Cuarto Ciclo	Epistaxis Grado 1	No aplica
Respuesta al tratamiento	Respuesta Parcial	Respuesta Parcial

Discusión y conclusiones

El uso de esquemas con más de dos medicamentos en combinación, tripletes, no ha mostrado tener mayor beneficio que solo dos medicamentos en combinación, dobletes. Sin embargo, hasta donde sabemos nunca se ha evaluado los tres fármacos más activos, pemetrexed, cisplatino y paclitaxel en combinación además de terapia blanco.

Es fundamental evaluar primero la tolerancia y seguridad del tratamiento, para posteriormente evaluar su eficacia y efectividad. Es por ello que planteamos realizar este estudio fase I de escalación de dosis para evaluar si el combinar paclitaxel a dosis estándar es pemetrexed, cisplatino y bevacizumab sería tolerado. Los resultados no son suficientes para poder determinar si esto sería el caso, ya que más pacientes son necesario para ello.

Llama la atención la respuesta parcial que presentaron ambos pacientes, sin embargo esto no siempre se traduce en mayor supervivencia global y es importante mantener en consideración la calidad de vida. Será interesante continuar evaluando este esquema de tratamiento, ya se está corriendo un estudio fase III evaluando un esquema similar secuencial empezando con cisplatino paclitaxel y posteriormente pemetrexed y bevacizumab de mantenimiento hasta tolerancia o progresión.

Referencias

1. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez, G Torrecillas-Torres L. Mortalidad por cáncer en México, 2000-2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2012;11:371-9.
2. Molina-Alavez, A., Pimentel-Rentería, A., Aldaco-Sarvide, F., Torrecillas-Torres, L., Cortés-Esteban, P., Juárez-Ramiro, A., & Cervantes-Sánchez, M. G. (2008). Prevalencia de cancer pulmonar y subtipos histologicos en el Centro Medico Nacional" 20 de Noviembre" de 2002 al 2006. *Gaceta mexicana de oncología*, 7(5), 169-174.
3. Group, N. M. A. C. (2008). Chemotherapy in Addition to Supportive Care Improves Survival in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 16 Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Oncology*, 26(28), 4617.
4. Schiller, J. H., Harrington, D., Belani, C. P., Langer, C., Sandler, A., Krook, J & Johnson, D. H. (2002). Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 346(2), 92-98.
5. Scagliotti, G. V., Parikh, P., Von Pawel, J., Biesma, B., Vansteenkiste, J., Manegold, C., & Lee, J. S. (2008). Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 26(21), 3543-3551.
6. Herbst, R. S., & Sandler, A. B. (2004). Non-small cell lung cancer and antiangiogenic therapy: what can be expected of bevacizumab?. *The Oncologist*, 9(Supplement 1), 19-26.
7. Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., Brahmer, J., Schiller, J. H., Dowlati, A., & Johnson, D. H. (2006). Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(24), 2542-2550.
8. Mir, O., Boudou-Rouquette, P., Giroux, J., Chapron, J., Alexandre, J., Gibault, L, & Dusser, D. (2012). Pemetrexed, oxaliplatin and bevacizumab as first-line treatment in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*, 77(1), 104-109.
9. Patel, J. D., Socinski, M. A., Garon, E. B., Reynolds, C. H., Spigel, D. R., Olsen, M. R., & Guba, S. C. (2013). PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 31(34), 4349-4357.
10. Storer, B. E. (1989). Design and analysis of phase I clinical trials. *Biometrics*, 925-937.