

1/580/2002

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA E.S.E
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGÍA ONCOLOGICA

ANÁLISIS ENSAYO CLINICO
QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA CONCOMITANTE EN EL CANCER DE CERVIX
ESTADIO IIIB Y IVA

LINA MARIA TRUJILLO SÁNCHEZ
INSTRUCTOR SEGUNDO AÑO
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

BOGOTA, ENERO DEL 2002

INDICE

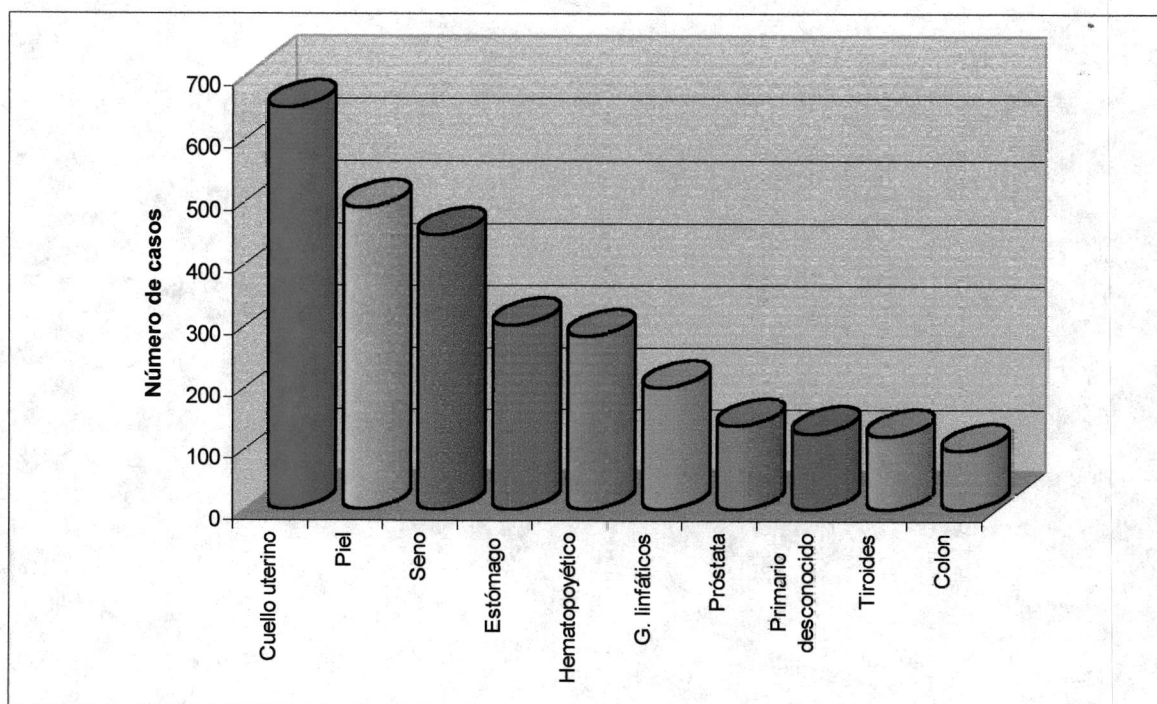
INTRODUCCION	3
1. INCLUSIÓN DE PACIENTES	5
2. ASPECTOS ETICOS	6
3. RECOLECCION DE INFORMACIÓN	7
4. ANÁLISIS GRUPO RADIOTERAPIA	8
5. ANÁLISIS GRUPO QUIMIORADIOTERAPIA	9
6. FALLAS	12
7. RECOMENDACIONES	13

QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERPIA CONCOMITANTE EN CARCINOMA DE CERVIX ESTADIO IIIB Y IVA

INTRODUCCION

Colombia siendo un país en desarrollo, Y padece de las inclemencias de la patología maligna como el carcinoma del cuello uterino que programas de tamizaje en los países desarrollados ya han superado; Somos un país con problemas en ejecución de los programas de salud publica lo que ha permitido que la detección precoz de cáncer de cervix no muestre modificaciones en la morbilidad ni en la mortalidad de esta enfermedad, en nuestra población.

Durante el año 2000 se diagnosticaron 4056 casos nuevos de cáncer el Instituto Nacional de Cancerología, lo que muestra una leve disminución al compararlo al año anterior (4196 casos) pero sin diferencias estadísticamente significativas. La disminución fue ligeramente mayor en el grupo de mujeres 5.4% que en el de hombres 1.3%, con una relación hombre: mujer de 1:1,5. Del total de casos nuevos 648 casos fueron de cáncer de cervix lo cual corresponde al 16%, y el 26,8 % de la consulta en mujeres. El porcentaje de mujeres con cáncer de cervix en estadios localmente avanzados IIIB y IVA fueron 39.8% (255 pacientes) y 2,2%(29 pacientes) respectivamente.



Casos nuevos de cáncer en el Instituto Nacional de cancerología. REGISTROS 2000

EL Instituto Nacional de Cancerología (INC) Empresa Social del Estado de nivel IV nivel en atención de salud y como órgano consultor del Ministerio de Salud para la patología oncológica tiene como una de sus funciones el realizar investigación en dichas patologías.

Lo cual sumado a que la patología maligna del cuello uterino es la primera causa de consulta en el INC y de las cuales la gran mayoría se encuentran en estadios localmente avanzados con las grandes fallas en el control de la enfermedad y la baja sobrevida a 5 años, y motivados por las publicaciones del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos los cuales en sus guías de manejo realizan un anuncio clínico donde muestran los resultados de estudios aleatorizados fase III en donde muestran que existe una ventaja en cuanto a supervivencia general cuando se emplea una terapia a base de cisplatino administrada conjuntamente con la radioterapia, sin embargo aunque la población del estudio incluye pacientes en estados clínicos I a IVA la población de pacientes en estadios IIIB y IVA fueron al parecer la población menor lo cual al parecer no es conclusivo para transpolar los datos a esas pacientes las cuales son la mayoría en nuestro país.

El Departamento de ginecología y la subdirección general de investigaciones realizan el protocolo del ensayo clínico controlado (ECC) denominado Quimioterapia mas radioterapia concomitante en cáncer de cervix estado IIIB y IVA. Siendo este el primer ensayo clínico con muestra representativa de la patología mas frecuente en el instituto.

Como objetivo principal tiene el comparar la efectividad de la radioterapia sola con la de la radioterapia mas quimioterapia concomitante en el manejo del cáncer de cervix localmente avanzado IIIB y IVA

Como objetivos secundarios esta el estudio de periodos libres de enfermedad, sobrevida, toxicidad a corto y largo plazo, características demográficas, tipos histológicos, características clínicas tanto en el grupo de quimioradioterapia y radioterapia sola.

El ensayo clínico fue aprobado en el comité de investigaciones y en el comité de ética del INC e inicia la recolección de pacientes en septiembre del 2000, el propósito de este informe es mostrar el estado actual del ensayo clínico a 30 de Octubre del 2001.

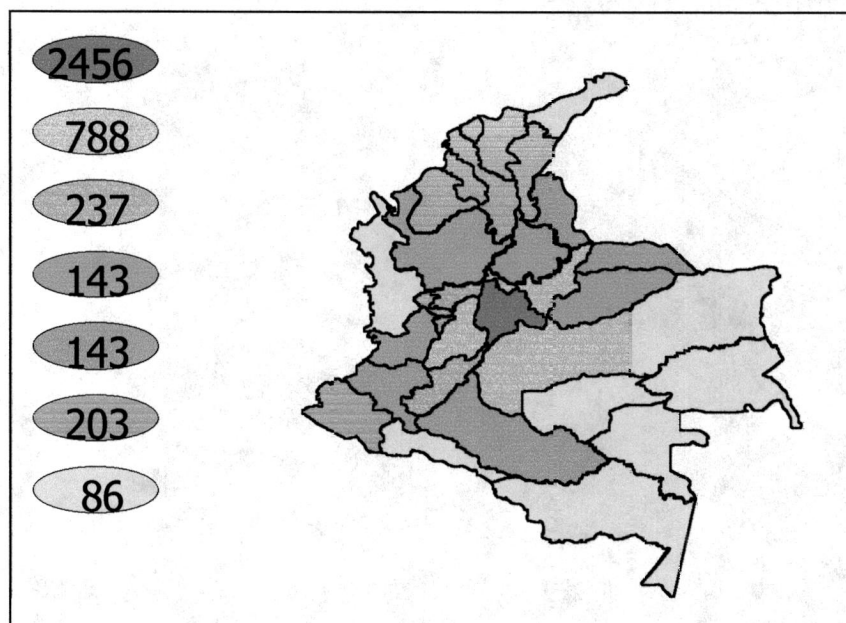
1. INCLUSIÓN DE PACIENTES

Las pacientes ingresan al INC remitidas de sus respectivas EPS o ARS con diagnósticos histológicos de Carcinoma localizado en el cuello uterino. Una vez en la consulta de ginecología oncológica son valoradas por profesor especialista el cual realiza la clasificación clínica de la paciente y le solicita los exámenes de extensión, solicita confirmación histológica de su diagnóstico bien sea con biopsia tomada en el momento de la consulta o con placas y bloques de parafina de biopsia extrahospitalaria, y envía a la junta multidisciplinaria del protocolo de quimioterapia y radioterapia concomitante para decidir si la paciente cumple con los requisitos para entrar en el ensayo clínico.

Al momento del corte para el análisis se ingresaron 105 pacientes de 220 pacientes con diagnóstico de cáncer de cervix estado IIIB y IVA lo cual nos muestra una oportunidad de ingreso al estudio del 47%. Vale la pena aclarar que el tiempo planeado para la recolección de pacientes correspondía a 1 año y en el momento (1 año) solo se lleva en número de pacientes ingresadas el 51%.

Aparece entonces la primera pregunta de este análisis, ¿a qué se le atribuye la baja recolección de pacientes?

MAPA DE DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE PROCEDENCIA PACIENTES DEL INC
2000. PUBLICACIONES REGISTRO INC 2001



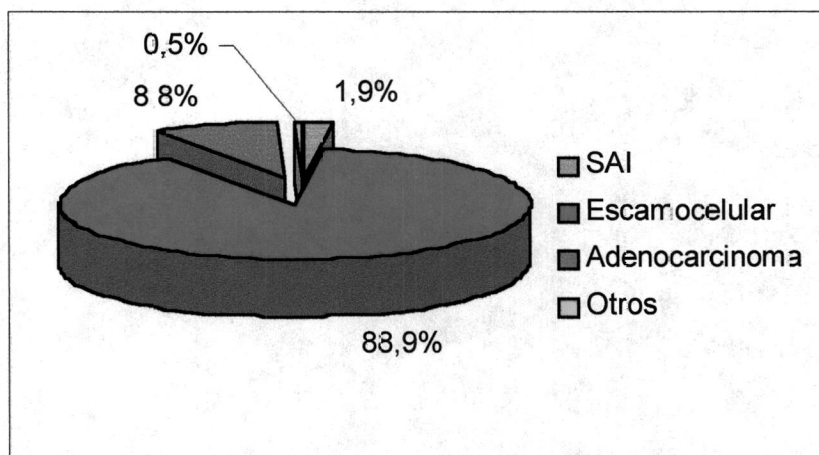
Si se realiza un estricto análisis de la figura anterior, se observa que el Instituto Nacional de cancerología tiene su mayor volumen de pacientes en Bogotá y

Cundinamarca lo cual para el reclutamiento en un protocolo de investigación que implica seguimiento a 5 años vale la pena ser tenido en cuenta.

De las pacientes ingresadas 105 corresponden al grupo de radioterapia 49 y al grupo de quimiorradioterapia 56 pacientes.

Tipo histológico: se observa 100% de pacientes con carcinomas escamo celulares de cervix, estando contemplado en el protocolo y en los criterios de inclusión cualquier tipo histológico, existe entonces el interrogante de si existe desconocimiento por la junta o por el grupo de ginecología ya que si observamos la distribución histológica de cáncer de cervix en el instituto (figura 2) debiera existir un 11. 2% de pacientes con otros tipos histológicos.

FIGURA 2. DISTRIBUCIÓN HISTOLOGICA PACIENTES CARCINOMA DE CERVIX INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA 2000. PUBLICACIÓN REGISTROS



2. ASPECTOS ETICOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

- Dando cumplimiento a los requerimientos de la declaración de Helsinki y la resolución 8430 del Ministerio de salud sobre las consideraciones éticas de las investigaciones biomédicas, se desarrolla un consentimiento informado que reúne información acerca de la enfermedad, el tratamiento en los estados clínicos IIIB y IVA, la importancia del desarrollar ensayos clínicos controlados fase III para el uso de la quimioterapia y radioterapia.

Debe ser leído y comprendido por la paciente. Debe ser firmado por la paciente, dos testigos y un medico. En los testigos no es valida la firma del personal de la

institucion. Y la paciente debe tener una copia del consentimiento. Llama la atención que los resultados al revisar los consentimientos informados distan bastante de ser siquiera cercano a los parámetros de cumplimiento éticos

SIRVEN	2
NO EXISTEN	8
NO FIRMO LA PACIENTE	1
FALTA 1 TESTIGO	14
NO MEDICO NI 2 TESTIGOS	10
NO FIRMO ÉL MEDICO	11
FALTAN TESTIGO Y MEDICO	59
total	105

Lo cual nos muestra errores tanto en el diligenciamiento (95) de los cuales el 75% (80) no fueron firmados por él medico de la junta, momento en el cual se le explica, a la paciente y a sus familiares los objetivos del protocolo y conforman el compromiso medico institucional y el compromiso de la paciente al ensayo clínico.

3. RECOLECCION DE INFORMACIÓN

No existe un solo sitio de almacenamiento para la información del ensayo clínico, los consentimientos informados sin orden cronológico ni alfabético se encuentran en la oficina de la enfermera jefe de radioterapia, al igual que la papelería que es usada por el grupo de la junta de protocolo, el protocolo del ensayo clínico se encuentra en las oficinas de epidemiología y en el servicio de ginecología se encontraron los formatos para momentos cronológicos de inicio y finalización de tratamiento.

A pesar que por ser un ensayo clínico se debe contar con los *clinical record forms* (CRF) y que dicha información vital para el ensayo clínico y que esta información puede servir en algún momento para apoyar y aclarar la información clínica contenidas en las historias clínicas, dichos CRF no existen y la información extractada y analizada a continuación fue tomada de las historias clínicas y no de los CRF que son llenados en cada uno de los actos médicos, clínicos y epidemiológicos del ensayo clínico.

4. ANÁLISIS GRUPO DE RADIOTERAPIA

Muestra total 110 pacientes en el momento 49 Pacientes aleatorizadas

Manejo estándar para pacientes con estadios localmente avanzados teleterapia en técnica de cajón con 45 a 50 Gy y braquiterapia de alta o baja tasa 35 a 40 Gy sin exceder de 56 días desde el inicio del tratamiento.

De las 49 pacientes evaluables 11 se encontraban en tratamiento en el momento de realizar esta evaluación, 3 pacientes salen de protocolo por no estar aleatorizada 1 paciente y dos pacientes no iniciaron tratamiento.

35 pacientes (71%) habían terminado tratamiento, de las cuales 26 pacientes tuvieron respuesta completa y dos pacientes se encuentra perdida de seguimiento, 1 paciente falleció por la enfermedad, al momento se documentan 2 recaídas, 6 persistencias, de las cuales 3 están perdidas de seguimiento.

Al analizar el tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento al ultimo día de este, se encontró que ninguna paciente cumplió su tratamiento al finaliza los 56 días (8 semanas)

Semanas	Días	pacientes
9	57-63	2
10	64-70	6
11	71-77	7
12	78-84	6
13	85-91	4
14	92-98	4
15	99-105	3
16	106-112	3
19	127-133	1

Con la tabla que aparece arriba podemos observar que solo 2 pacientes el 4% completo el tratamiento en la semana siguiente al estándar 55 días, y si tenemos como tiempo máximo 10 semanas el 80% (28 pacientes) termina su tratamiento posterior a este tiempo. Aclarando que cuando no se cumplen los estándares de cumplimiento en el tratamiento se disminuye la efectividad y por ende el periodo libre de enfermedad y la sobrevida.

Uno de los parámetros que se tuvo en cuenta al revisar los datos de las pacientes (historias clínicas) fue el tiempo transcurrido entre el momento de su primera

consulta en ginecología y el inicio del tratamiento pues teóricamente a ser un grupo de mayor interés por pertenecer a un ensayo clínico debiera reducir dicho tiempo en el grupo de solo radioterapia el tiempo fue en promedio de 45 días.

TOXICIDAD GRUPO DE RADIOTERAPIA

Al revisar las historias clínicas de las pacientes (no disponibilidad de CRF) no se encontraron datos acerca de toxicidad hematológica y de toxicidad en piel, solo aparece reportado un caso de toxicidad gastrointestinal grado 2, y 1 caso de toxicidad genitourinaria grado 2. Dada la no disponibilidad de información clara orientada a la aparición o no de toxicidad este es uno de los parámetros con más deficiencia para ser tabulados y evaluados.

5. ANÁLISIS DEL GRUPO DE QUIMIORADIOTERAPIA CONCOMITANTE

Pacientes aleatorizadas 56, total necesario 110.

El uso del cisplatino concomitante con la radioterapia tiene como ventajas teóricas en incrementar la sensibilidad de las células tumorales a la radioterapia sincronizando las células en fase G₂, inhibiendo el daño subletal, reduciendo el número de células hipoxicas, disminuyendo la aparición de micro metástasis por ser un agente sistémico, y disminuyendo el volumen tumoral que mejoraría la respuesta a la radioterapia.

Se establece la dosis de 40 Mg. /m² para infusión endovenosa en 90 minutos sin exceder de 70 mg, los días, 1, 8,15,22,29,36.

Al momento de realizar el informe 56 pacientes fueron aleatorizadas de las cuales 14 se encontraban en tratamiento.

De las 42 pacientes restantes 8 salen de protocolo por: 2 solo reciben radioterapia 2 fueron reclasificadas como estadios IVB, 2 no aceptaron tratamiento, 1 no era paciente ginecológica, 1 presentaba exclusión renal.

34 pacientes restantes habían terminado tratamiento completo con respuesta completa 28 pacientes de las cuales 7 se encuentran perdidas de seguimiento, 4 persistencias tumorales y se encuentran 3 pacientes perdidas de seguimiento. Y al momento dos pacientes murieron por enfermedad.

Si evaluamos igual que en el grupo de las pacientes de radioterapia el tiempo de tratamiento encontramos que la quimioterapia no fue un factor que evitara o

retrasara el cumplimiento de la radioterapia sin embargo igual que en el grupo de radioterapia ninguna paciente completa su tratamiento en 56 días (8 semanas)

Semanas	Días	pacientes
9	57-63	4
10	64-70	6
11	71-77	7
12	78-84	5
13	85-91	4
14	92-98	4
15	99-105	3
16	106-112	2
19	127-133	-

Solo cuatro pacientes logran finalizar el tratamiento en 9 semanas y el 71% completa tratamiento posterior a las 10 semanas que se contempla como plazo máximo de tratamiento, ideal de 56 días.

El tiempo promedio en iniciar tratamiento contando desde su primera consulta de ginecología fue de 46 días (45 para solo radioterapia)

TOXICIDAD QJIMIORADIOTERAPIA

Durante la revisión del tema se encontró que la toxicidad grado 3 y 4 en estudios similares, era principalmente hematológica (leucopenia) y se encontraba entre un 20 a 40%, existiendo dudas a cerca de la tolerancia a esta forma de tratamiento concomitante en nuestra población por lo que dentro de las consideraciones éticas se estableció que se debía establecer la toxicidad en un grupo inicial que se consideró de 14 pacientes y que si la toxicidad superaba la obtenida en trabajos anteriores o existía alguna muerte relacionada con el tratamiento el trabajo debía de suspenderse, en los datos aquí presentados vemos como la toxicidad severa grado 3 y 4 encontrada se mantiene en el límite inferior de lo encontrado previamente.

En la siguiente tabla se adjuntan los resultados de la toxicidad encontradas en las primeras 14 pacientes lo que permitió continuar el ensayo clínico.

TOXICIDAD 14 PACIENTES INICIALES

Gastrointestinal	Nauseas	grado 1- 2		8 ptes	57%
		grado 3		1	7%
	Vómito	grado 1-2		2	14%
		grado 3		1	7%
	Diarrea	grado 1-2		2	14%
		Proctitis	grado 2		2 ptes
<hr/>					
Hematológica	Leucopenia	grado 1-2		5	35%
		grado 3-4		3	21%
	Tromboci- Topenia	grado 2		1	7%
<hr/>					
Urológica	Cistitis	grado 2		2	14%

Sin embargo a pesar del entusiasmo inicial por reportar la toxicidad, no se continuó con esta evaluación y en las pacientes restantes (91) no siempre fue registrado si se realizó interrogatorio acerca de la toxicidad en los intervalos necesarios para tabulación y evaluación de los datos, no se cuenta con los exámenes de laboratorio en dichos intervalos para así poder suplir las anotaciones en las historias clínicas.

Si se tiene en cuenta que las pacientes asisten al Instituto Nacional de cancerología bajo régimen de manejo integral por sus EPS o ARS suponemos que todas las pacientes al tener complicaciones que requirieran manejo intra hospitalario, debieran entonces haber consultado a urgencias y ser manejadas y en ninguna de las 91 pacientes se encontraron dichas anotaciones que soportaran el diagnóstico de toxicidad 3 y 4.

6. FALLAS

A. CONSULTA DE GINECOLOGIA

- No existe normatización al inicio del protocolo en la consulta de ginecología de cuales pacientes se podían enviar en cuanto a criterios de inclusión. Lo

cual se mejoro una vez en dicha consulta se reparten fotocopias de dichos criterios.

- Desconocimiento del tramite administrativo, cambio de formato de junta de radioterapia a junta de protocolo cervix.
- Múltiples citas a la junta de radioterapia sin los exámenes de extensión lo cual se pretendió solucionar al repartir fotocopias en la consulta de ginecología de los exámenes de extensión necesarios sin embargo al final de este análisis se observaba el mismo fenómeno.
- Citas iniciales bajo el sistema de contratación por evento lo cual impedía realizar biopsia al ingreso de la paciente y retardo en enviar bloques y placas histológicos para análisis en el instituto, los cuales no siempre son autorizados a realizar en el INC por las EPS.
- Problemas en la realización de exámenes de extensión por tramites administrativos en especial la realización de la tomografía axial computarizada (TAC) abdominopelvico por fallas técnicas repetidas y la imposibilidad para realizarse en otra institución en especial las pacientes pertenecientes a EPS y ARS de fuera de Bogota.
- Pacientes en estados de la enfermedad con alta frecuencia de sangrados masivos que requieren priorizacion de inicio de tratamiento las cuales se iniciaban sin haber pasado por la junta o sin tener todos los exámenes requeridos en los criterios de inclusión.
- Desconocimiento del personal administrativo, secretarias, facturadores y auxiliares de enfermería para asesorar a las pacientes en sus tramites para la junta de protocolo.

B. CONSULTA EN JUNTA DE PROTOCOLO

- Considerada como recargo laboral
- Falta de personal asignado, de las tres consultas a cargo ginecología, radioterapia y oncología clínica.
- Falta de continuidad de los profesionales profesores a cargo. Oncología no regresa a la junta.
- Falta de conocimiento de los criterios de inclusión y exclusión por los profesionales de la junta.
- Designación a los instructores según la no disponibilidad de los profesores sin continuidad ni conocimiento del protocolo por parte de los instructores.
- Falta de tiempo destinado a cada paciente y a su familia para explicar su enfermedad, estado, curso y posibilidades de tratamiento en el INC.
- Falta de apoyo, en personal del equipo de psicología clínica para la orientación de las pacientes y sus familias. No se remiten?
- No continuidad en el personal de enfermería como enlace con las pacientes y sus familias.

C. GRUPO RADIOTERAPIA

- no cumplimiento en el tiempo de tratamiento
- No se han desarrollado de estrategias para agilizar autorización de braquiterapia para asegurar continuidad del tratamiento.
- No hay personal asignado para evaluación de toxicidad.
- No existe conocimiento en la totalidad del personal de profesores y residentes en el protocolo.

D. GRUPO QUIMIOTERAPIA

- No se realiza en los intervalos establecidos la evaluación clínica y la evaluación de toxicidad.
- No hay conocimiento uniforme en todo el personal de profesores, instructores, y residentes acerca del protocolo

E. GRUPO DE EPIDEMIOLOGIA

- Personal capacitado en aleatorización.
- No existió entrenamiento para el grupo clínico acerca de realizar un ensayo clínico y sus requerimientos de la información.

6. RECOMENDACIONES

A. GRUPO GINECOLOGÍA

- Conocimiento de todo el personal del protocolo criterios de inclusión y exclusión.
- Dar en su totalidad las ordenes de laboratorios y estudios de extensión.
- No alentar un tratamiento u otro.
- Todas las pacientes deben ir a psicología.
- No citar a lectura de resultados, serán evaluados en la junta.
- Evaluación post tratamiento siempre por profesor.
- Evaluación de toxicidad post tratamiento en escala de graduación.
- Profesor responsable.
- Instructor encargado.
- Valorar respuesta cada 3 meses los primeros años y luego cada 6 meses los 3 últimos.

B. GRUPO DE EPIDEMIOLOGIA

- Capacitación en desarrollo de ensayos clínicos.
- Evaluación de costos.
- Búsqueda de financiación.
- Personal asignado.
- Realización y entrenamiento en manejo de CRF
- aleatorización de braquiterapia de alta y baja tasa.

C. JUNTA DE PROTOCOLO

- Profesores asignados de la consulta de ginecología, radioterapia, oncológica.
- “Evaluar la posibilidad de adherencia y seguimiento.
- “No en pacientes fuera de Bogota y Cundinamarca.
- “No retardar inicio por problemas administrativos.
- “Sobrecosto al facturar como junta.

D. GRUPO DE RADIOTERAPIA

- Cumplimiento en la duración estándar del tratamiento.
- oportunidad de citas para realizar braquiterapia
- revisión de contratación por evento, desarrollando alternativas para reducción de tiempo en autorizaciones en sus EPS.
- personas asignadas con total conocimiento del protocolo.
- Valorar toxicidad (1,3,6,10 semana)
- graduación de toxicidad en escalas.
- Valorar respuesta tumoral (3,6,10 semanas)
- Medición de respuesta en porcentaje, y medidas en dos cuadrantes del tumor
- Cálculos de dosis recibidas a puntos A y B

E. GRUPO ONCOLOGIA CLINICA

- VALORACION DE TOXICIDAD: hematológica, gastrointestinal, renal, neurológica, ototoxicidad, dermatológica.
- 1, 3, 6 10 semanas, 3, 6, 9, 12 meses.
- Persona encargada usando escalas numéricas para toxicidad.
- Aviso de toxicidad mayor a la junta.
- Remitir a la junta las pacientes que deseen salir del ensayo clínico.

F. GRUPOS DE ENFERMERIA Y TRABAJO SOCIAL

TRABAJO SOCIAL

Disponible para el proyecto, financiación?

Posibilidad de seguimiento.

ENFERMERIA

Disponible para el proyecto, ¿financiación?

Labores administrativas.

Oportunidad de citas, exámenes.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002967