

**QUIMIOTERAPIA Y RADIOTERAPIA CONCOMITANTE
COMPARADA CON RADIOTERAPIA EN CANCER DE CERVIX
LOCALMENTE AVANZADO (ESTADO IIIB) EN UN GRUPO DE
PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
E.S.E. DEL PERIODO DE SEPTIEMBRE 2000 A SEPTIEMBRE 2001**

GRUPO INVESTIGADOR

Dr. Mauricio González
Ginecología Oncológica

Dra. Luisa Neira
Oncología Clínica

Dra. Rosalba Ospino
Dr. Alvaro Rosas
Radioterapia

Dra. Natascha Ortiz
Dra. Deissy Vargas
Epidemiología Clínica

AUXILIARES DE INVESTIGACION

María Alejandra Palomino Z,
Ivan Darío Hidalgo Garcés
Beatriz Eugenia Pineda Arrieta
Sandra Rosa Perea, Ricardo Antonio
Sanchez, Carlos Eduardo Alonso, Tania
Margarita Urueta, Jaime Andrés Triana.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
BOGOTA
Julio , 2004

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
2. JUSTIFICACIÓN.....	3
3. MARCO TEÓRICO	4
4. OBJETIVOS	7
5. VARIABLES	8
6. DISEÑO METODOLÓGICO	16
6.1 TIPO DE ESTUDIO	16
6.2 DISEÑO DE LA MUESTRA	16
6.2.1.1 TAMAÑO	
6.2.1.2 TÉCNICAS DE MUESTREO	
6.2.1.3 CRITERIOS DE INCLUSION	
6.2.1.4 CRITERIOS DE EXCLUSION	
6.3 PROCEDIMIENTOS	17
7. PLAN DE TABULACION Y ANÁLISIS.....	20
8. ANÁLISIS DE IMPLICACIONES ETICAS	21
9. ADMINISTRACIÓN.....	22
BIBLIOGRAFÍA.....	23
ANEXOS:	
ANEXO No1 Clase funcional – ECOG	
ANEXO No2 Clasificación FIGO de cáncer de cervix (1995)	
ANEXO No3 Clasificación toxicidad	
ANEXO No 4 Clasificación de respuesta al tratamiento	
ANEXO No 5 Presupuesto	
ANEXO No 6 Cronograma	

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de cuello uterino es la segunda causa de cáncer femenino en el mundo y la primera causa de mortalidad en los países en vías de desarrollo (1). En los países desarrollados el diagnóstico de cáncer de cuello uterino se realiza en estadios tempranos en el 70 % de los casos, a diferencia de los países en vía de desarrollo donde el cáncer del cuello uterino se diagnostica en más de las dos terceras partes en estadios tardíos de la enfermedad: localmente avanzados (IB2, II, III y IV A) o cuando ya se ha producido metástasis a distancia (IVB). Esto se debe en parte a que países en vías de desarrollo no cuentan con un adecuado acceso a los servicios de salud, no tienen programas de tamizaje bien implementados y adicionalmente falta educación a la población (1, 2,3).

En los estadios tempranos de la enfermedad, se tienen tasas de supervivencia superiores al 90% a 5 años, siendo el tratamiento quirúrgico radical el pilar fundamental de su manejo. La radioterapia es el tratamiento estándar hasta el momento para los estadios localmente avanzados pero los resultados son menos favorables debido a falla en el control loco-regional de la enfermedad entre un 20% a 85% (4,5).

Con el objeto de obtener mejores tasas de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad se han intentado varias alternativas terapéuticas como por ejemplo, emplear diferentes esquemas de administración de la radioterapia, la utilización de hipertermia mas radioterapia, la quimioterapia en forma neoadyuvante y adyuvante a cirugía o radioterapia y la quimioterapia concomitante con radioterapia.

La quimioterapia concomitante con radioterapia se empezó a emplear desde los años setenta utilizando diferentes esquemas, pero sólo hasta los más recientes estudios clínicos avalados por el *Grupo de Ginecología Oncológica* (GOG) y el *Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos* (NCI). que fueron publicados en abril de 1999 en el *New England Journal of Medicine*, se pudo demostrar una mejoría en las tasas de supervivencia y periodos libres de enfermedad en un 18% y 13% respectivamente, para los estadios localmente avanzados, en especial los estadios IB2 y IIB, empleando quimioterapia basada en cisplatino en forma concomitante (6-10). Sin embargo, para los estadios IIIB y IV A que también son estadios localmente avanzados no se ha podido establecer mejorías estadísticamente significativas en las tasas de supervivencia; esto explicado entre otras razones por el poco número de pacientes que se presentan en estos estadios en los países desarrollados, a diferencia de países como Colombia en donde en un 70% de las neoplasias infiltrantes del cuello uterino corresponden a

estados localmente avanzados, convirtiéndose en un verdadero problema de salud pública. Ante la sólida evidencia presentada en estos trabajos (6-10), se ha planteado la necesidad de establecer como nuevo esquema de tratamiento estándar la quimioterapia y radioterapia concomitantes para los estadios localmente avanzados.

Debido a que no se ha podido demostrar de manera categórica una mejoría significativa para los estadios III B y IV A con este esquema de tratamiento, se considera necesario realizar estudios clínicos que aclaren el verdadero papel de la quimioterapia concomitante con radioterapia en estos casos, teniendo en cuenta que la toxicidad potencial del tratamiento es mayor, al igual que los costos para el sistema de salud, puntos que son importantes en países como el nuestro que debe optimizar el uso de sus recursos e invertir más en educación y prevención. Si se logra demostrar los beneficios de este esquema de tratamiento en los casos mencionados tendríamos una alternativa para reducir las tasas de morbi-mortalidad al obtener mejores tasas de supervivencia global y periodo libre de enfermedad.

2. JUSTIFICACION

En septiembre de 2000 se inició en el Instituto Nacional de Cancerología ESE (INC) de Bogotá, un estudio de intervención, prospectivo para comparar la respuesta y sobrevida en dos grupos aleatorizados de pacientes con cáncer de cuello uterino estadios IIIB y IVA quienes recibieron quimioterapia estándar comparado con radioterapia y quimioterapia concomitantes, el cual fue necesario suspender en septiembre de 2001, por violaciones al protocolo, después de haber sido aleatorizadas 105 pacientes. En un análisis crítico realizado enero de 2002 se presentaron las fallas de tipo metodológico y administrativo que contribuyeron a la interrupción del ensayo clínico, pero una gran parte de estas pacientes aleatorizadas han continuado su seguimiento en el INC, por lo que consideramos importante hacer un análisis de su estado actual evaluando principalmente la sobrevida global y el periodo libre de enfermedad hasta la fecha.

Por otra parte, el análisis de la metodología de las dificultades administrativas, costos y aspectos éticos del protocolo anterior servirán como sustrato para iniciar un próximo estudio de intervención teniendo en cuenta la importancia de definir si efectivamente la quimio-radioterapia concomitantes son benéficas para el tratamiento de estadios IIIB y IVA, de cáncer de cuello uterino, y poder recomendarlos como modalidad estándar en el tratamiento de nuestras pacientes.

3. MARCO TEORICO

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres del mundo, corresponde al 80% de todos los casos nuevos de cáncer en los países en vías de desarrollo (1), diagnosticándose usualmente en estados localmente avanzados (11-14).

En Colombia el cáncer de cuello uterino tiene una incidencia de 27 por 100.000 mujeres, con una mortalidad de 11 por 100.000 mujeres, lo que contrasta con las estadísticas de países desarrollados como Los Estados Unidos, en donde la incidencia es de 9 por 100.000 mujeres y la mortalidad es menor de 3 por 100.000 (Tasas estimadas para el 2000 según IARC; *Internacional Agency Research Cancer*). Estas diferencias son consecuencia de los programas de tamizaje instaurados hace varios años en los países desarrollados con coberturas hasta del 86% de la citología vaginal permitiendo llevar a la detección de la enfermedad en fases preclínicas o estadios avanzados (11,12).

En los estadios iniciales (Estado IA-IB1) la cirugía radical o radioterapia logra sobrevividas de 85-95% a 5 años, sin embargo, el pronóstico del cáncer de cervix en estados localmente avanzados (Estado IB2-IVA) permanece pobre (13) (tabla1), ya que el tratamiento convencional con radioterapia no ha logrado mejorar la sobrevivida ni el periodo libre de enfermedad a pesar de sus avances tecnológicos (11-16). Esto ha motivado la implementación de diferentes estrategias terapéuticas como el uso de hipertermia, irradiación con neutrones, braquiterapia intersticial o uso de altas dosis de braquiterapia sin lograr un verdadero impacto en la sobrevivida (17-25).

Tabla 1. SOBREVIDA A 5 AÑOS DE CANCER DE CERVIX

Shingleton H., Cancer of Cervix, 1995 (14)

ESTADIO FIGO AÑOS	SOBREVIDA/5
IA1, IA2	95%
IB1	88% - 92%
IB2	70% -75%
IIA	70%
IIB	63%
III	40%
IV	12%

La terapia multimodal incluye la quimioterapia neo-adyuvante, concomitante o adyuvante a la radioterapia o cirugía (26-33). De estos tratamientos combinados, la quimio-radioterapia concomitante es el que ha mostrado alguna efectividad según estudios aleatorios recientes (6-10). Este tratamiento ha sido utilizado en diferentes cánceres escamo-celulares del canal anal y cabeza- cuello, con buenas tasas de respuesta (34-36). La ventaja de esta modalidad está en que no retrasa el potencial curativo de la radioterapia y minimiza el riesgo de resistencia cruzada entre los dos tratamientos, al no dejar intervalo de tiempo entre la administración de cada uno de ellos, aunque se tiene el riesgo de la suma de efectos tóxicos secundarios. Al administrar la quimioterapia en forma concomitante a la radioterapia se logra sincronizar las células en una fase radio-sensible del ciclo celular (G2,M), evita así el daño sub-letal de la radioterapia en otras fases del ciclo celular, reduce el número de células hipóxicas resistentes a la radioterapia y participa en la disminución del tamaño del tumor al tener un efecto citotóxico directo sobre el tumor y sobre las metástasis subclínicas (37-40).

Desde los años setenta se han realizado numerosos estudios retrospectivos donde han empleado diferentes agentes quimio-terapéuticos en el uso de la concomitancia tales como *Hidroxyurea*, *5-Fluoracilo*, *Mitomicina-C* y el *Cisplatino*, siendo el *Cisplatino* el agente citotóxico con mayor respuesta demostrada en cáncer de cervix (34,36-44).

En 1999 se publicaron los resultados preliminares de cinco estudios clínicos aleatorios y multi-céntricos, en los cuales se informaba una mejoría absoluta en la sobrevida de 9 a 18% en los grupos que recibieron quimio-radioterapia concomitantes como manejo del cáncer de cervix (6-10). A pesar que estos estudios difieren en sus criterios de inclusión y esquemas de quimioterapia y radioterapia, representaron el primer y principal avance en el tratamiento del cáncer de cuello uterino en los últimos años, lo que llevó al *Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos* (NCI), a considerar esta modalidad terapéutica como una alternativa de manejo del cáncer de cervix (45). Sin embargo, estos estudios presentan heterogeneidad en los grupos y publicación imprecisa del modo de asignación del tratamiento, de los resultados estadísticos de los grupos de comparación y de la magnitud de las pérdidas.

Uno de los 5 estudios (*SWOG #8797*) la concomitancia fue dada en adyuvancia a la cirugía (10). Los estudios de Keys y cols.; (*GOG #123*) y de Rose y cols.; (*GOG #120*) tuvieron como grupo de control radioterapia e *Hidroxyurea* con radioterapia a menor dosis y en tiempo sub-óptimo. Las deficiencias de la administración de la radioterapia magnificó el aparente beneficio de la quimioterapia (6,8).

El estudio de Morris y cols del RTOG #9001 difiere de los estudios anteriores, el grupo de control recibió radioterapia pélvica y para-aórtica, con dosis adecuada y en tiempo óptimo y en la concomitancia se utilizó un régimen de quimioterapia más agresiva. A los 43 meses de seguimiento se observó una mayor supervivencia global y periodo libre de enfermedad pero el 70% de las pacientes eran de estadio IB y IIB (7). En octubre de 2002, la ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology and Oncology*) publican los resultados a un seguimiento de 5.8 años del estudio de Morris y cols, la supervivencia global para estadios IB-IIB fue de 78% para el brazo de quimio-radioterapia vs 55% para el brazo de radioterapia ($p < 0.0001$), sin embargo, para los estadios III-IVA las tasas fueron menos significativas (59% vs 47%, $p = 0.066$).

Los estudios incluyeron un total de 1894 mujeres con diversos estados clínicos, criterios de inclusión y esquemas de tratamiento, en forma global se demostró una reducción del riesgo relativo de recaída o muerte en 30-50% según se informó en el primer análisis a los treinta y seis meses de seguimiento (46).

En septiembre de 2001, se publica una revisión sistemática y meta-análisis de los estudios aleatorios controlados hasta el 2000 sobre quimio-radiación en cáncer de cervix e incluyeron 3656 pacientes en el análisis. Hubo una mejoría absoluta en la supervivencia de 12% (95% CI 8-16) y de supervivencia libre de progresión de 13% (95% CI 13-19). El 68% de las pacientes estaban en estadios I y II, por lo que los autores cuidadosamente extrapolan los resultados a pacientes con estadios localmente avanzados con factores adversos sin enfermedad extra-pélvica (47).

En contraposición, el Instituto Nacional de Cáncer del Canadá (NCIC), publicó en febrero de 2002 (48), los resultados de un estudio clínico multi-institucional y aleatorio de 253 pacientes con cáncer de cervix estadio IB bulky-IVA que comparó radioterapia estándar con quimioterapia concomitante (Cisplatino 40mg/m²). No hubo diferencias significativas en la supervivencia a 5 años entre los dos grupos, quimio-radioterapia (59%) y radioterapia estándar (56%, $p = 0.43$), pero optimizando el tiempo de administración de la radioterapia y corrigiendo la anemia.

A pesar de los resultados negativos del estudio del NCIC, los estudios clínicos avalados por el GOG dan una evidencia de peso a considerar la terapia multimodal en el manejo del cáncer de cervix.

Estas controversias hacen necesario llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados, que determinen si existe un verdadero impacto en el control local y la supervivencia global del cáncer localmente avanzado de cervix al tratarlo con esquemas de quimio-radioterapia concomitante, y si estas diferencias existen, verificar si también son aplicables a los estados IIIB y IVA, ya que el bajo número de pacientes con estos estados clínicos que han sido incluidas en los diferentes estudios no permiten llegar a una conclusión al respecto.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la sobrevida global y la recurrencia local a diciembre del 2003 de las pacientes del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E que ingresaron al ensayo clínico fase III, denominado "Quimio-Radioterapia comparada con Radioterapia en pacientes con cáncer de Cervix IIIB y IV A", entre septiembre de 2.000 a septiembre de 2.001.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir las características sociodemográficas
2. Identificar las características clínico- patológicas de la población estudio
3. Determinar los sitios de recurrencia local y a distancia
4. Describir los diferentes tipos de tratamiento recibidos por las pacientes
5. Identificar el grado de toxicidad a corto y largo plazo de los tratamientos
6. Establecer el tiempo promedio requerido desde el diagnóstico de las pacientes hasta el inicio de su tratamiento
7. Calcular la sobrevida global y libre de enfermedad

5. VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO	NIVEL OPERATIVO
EDAD	Años cumplidos en el momento del inicio tratamiento basados en fecha de nacimiento	Razón	
LUGAR DE PROCEDENCIA	Residencia habitual de la paciente Municipio/Departamento.	Nominal	
TIPO DE PROCEDENCIA	Rural o Urbana	Nominal	
ESTRATO	Clasificación Socio-económica según trabajo social o régimen subsidiado	Ordinal	1, 2, 3, 4, 5, 6
INDICE DE KARNOFSKY	Estado funcional del enfermo según anexo	Ordinal	Categorías descritas en el anexo No1
GRUPO DE ESTUDIO	Esquema asignado de acuerdo al proceso de Aleatorización	Nominal	1. Quimio-radiación 2. Radioterapia
DIAMETRO TUMORAL	Diámetro mayor del tumor en centímetros obtenida por tacto rectovaginal	Razón	
PARAMETRIOS	Compromiso tumoral de los parametrios	Ordinal	1. Unilateral 2. Bilateral
PARAMETRIO IZQUIERDO	Compromiso tumoral del parametrio izquierdo dividido en tercios	Ordinal	0. Sin compromiso 1. Tercio interno 2. Hasta tercio medio 3. Hasta pared pélvica
PARAMETRIO DERECHO	Compromiso tumoral del parametrio derecho dividido en tercios	Ordinal	0 Sin compromiso 1. Tercio interno 2. Hasta tercio medio 3. Hasta pared pélvica

TABIQUE RECTOVAGINAL	Compromiso tumoral del tabique rectovaginal por tacto vagino-rectal	Nominal	0 No 1 Si
VEJIGA	Compromiso vesical por tumor confirmado por biopsia dirigida por cistoscopia	Nominal	0 No 1 Si
RECTO	Compromiso rectal por tumor confirmado por biopsia dirigida por recto-sigmoidoscopia	Nominal	0 No 1 Si
ESTADO FIGO	Estadio clínico de la enfermedad según la clasificación FIGO	Ordinal	1. IIIB 2. IVA Ver anexo No 2
TIPO HISTOLOGICO	Variedad histológica tomado del reporte histopatológico del INC o extrainstitucional	Nominal	0. Sin información 1. Escamocelular 2. Adenocarcinoma 3. Adenoescamoso
GRADO DE DIFERENCIACION	Grado de atipias y mitosis que presenta el tejido tomado del reporte de patología del INC o extrainstitucional	Ordinal	0. Sin información 1 Bien diferenciado 2 Moderadamente diferenciado 3 Mal diferenciado 4 Indiferenciado
FECHA DE DIAGNOSTICO	Fecha de confirmación patológica extrainstitucional (biopsia) o fecha de la remisión hasta la consulta del INC medida en día, mes y año o en su defecto en mes y año	Razón	
FECHA DIAGNOSTICO INC	Fecha de la primera consulta de ginecología del INC medida en día, mes, año	Razón	
FECHA ALEATORIZACION	Fecha de la junta del protocolo en la cual se hizo la asignación aleatoria al tratamiento	Razón	

GRUPO DE ESTUDIO	Esquema de tratamiento asignado de acuerdo al proceso de aleatorización	Nominal	1 Quimio-radiación 2 Radioterapia
QUIMIOTERAPIA INCOMPLETA	No culminación de los 6 ciclos de quimioterapia	Nominal	0 No 1 Si
CONCOMITANCIA	Esquema de quimioterapia y radioterapia, según definición en anexo	Ordinal	1 Ideal 2 Subóptima 3 Pérdida
TIEMPO DE DURACION QUIMIOTERAPIA	Tiempo medido en días entre el primer ciclo de quimioterapia y el último ciclo	Razón	
FECHA PRIMER CICLO	Fecha de iniciación de la quimioterapia medida en día, mes , año	Razón	
FECHA SEGUNDO CICLO	Fecha de aplicación del segundo ciclo	Razón	
FECHA TERCER CICLO	Fecha de aplicación del tercer ciclo	Razón	
FECHA CUARTO CICLO	Fecha de aplicación del cuarto ciclo	Razón	
FECHA QUINTO CICLO	Fecha de aplicación del quinto ciclo	Razón	
FECHA SEXTO CICLO	Fecha de aplicación del sexto ciclo	Razón	
TOXICIDAD RENAL	Efectos adversos de la terapia medidos por depuración de creatinina, menor de 60.	Nominal	0 No 1 Si
TOXICIDAD HEMATOLOGICA	Efectos adversos de la terapia medidos por cuadro hemático	Nominal	0 No 1 Si
TOXICIDAD GASTROINTESTINAL	Efectos adversos de la terapia según síntomas descritos en la historia clínica	Nominal	0 No 1 Si
INICIO TELETERAPIA	Día mes y año de inicio de la teleterapia	Fecha	
FINALIZACION DE TELETERAPIA SIN	Día mes y año de finalización de	Fecha	

REFUERZO	teleterapia sin refuerzo		
FINALIZACION DE TELETERAPIA CON REFUERZO	Dia, mes y año de finalización de teleterapia con refuerzo	Fecha	
INICIO DE BRAQUITERAPIA	Dia, mes y año de inicio braquiterapia	Fecha	
FINALIZACION DE BRAQUITERAPIA	Dia, mes y año de finalización de la braquiterapia	Fecha	
DURACION BRAQUITERAPIA	Duración en semanas de la braquiterapia	Razón	
TIEMPO TOTAL DE TELETERAPIA	Tiempo entre inicio de teleterapia y terminación de la teleterapia con refuerzo medido en días	Razón	
TIEMPO TOTAL DE TRATAMIENTO DE RADIOTERAPIA	Tiempo medido en días desde el inicio de la teleterapia hasta la última dosis de radioterapia recibida (dada por Braquiterapia de baja o alta tasa o por teleterapia).	Razón	
INTERVALO DE DIAS ENTRE INICIO TELE Y APLICACIÓN BRAQUITERAPIA	Tiempo medido en días entre el inicio de la teleterapia y la primera aplicación de Braquiterapia.	Razón	
DOSIS TOTAL TELETERAPIA	Dosis total recibida por teleterapia en los 4 campos medida en Gy	Razón	
NUMERO DE CAMPOS	Número de campos AP, PA y laterales	Ordinal	1. Dos campos 2. Cuatro campos
ENERGIA	Tipo de energía utilizada	Nominal	1. Cobaltoterapia 2. 6 MEV
DOSIS POR FRACCION	Dosis de fraccionamiento de teleterapia medida en cGy / día	Ordinal	1. 180 cGy 2. 200 cgy
DOSIS TOTAL PUNTO A	Total de dosis recibida a puntos A por teleterapia y Braquiterapia medida en cGy	Razón	
DOSIS PUNTO B	Total de dosis recibida a	Razón	

	puntos B por teleterapia y braquiterapia medida en cGy		
BRAQUITERAPIA	Tipo de radioterapia intracavitaria recibida	Nominal	1 Alta tasa de dosis 2 Baja tasa de dosis
NUMERO DE APLICACIONES DE BRAQUITERAPIA Y DOSIS	Incluye las variables: Número de aplicaciones y fracción de braquiterapia. Por ejemplo, para braquiterapia de alta tasa se podrá anotar 4 fracciones de 7Gy cada una y para braquiterapia 1 fracción de 40 Gy.	Razón	
NUMERO DE APLICACIONES	Numero de aplicaciones recibida de braquiterapia de baja o de alta tasa de dosis	Razón	
FRACCION BRAQUITERAPIA	Dosis medida en Gy de radiación recibida por aplicación	Razón	
DOSIS EQUIVALENTE	Dosis teórica en cGy obtenida de fórmula matemática que compara alta tasa de dosis con baja tasa de dosis	Razón	
FASE DE RADIOTERAPIA OPTIMA	El inicio de la quimioterapia coincida con el inicio de la teleterapia (la fecha es igual), 5 dosis seguidas de teleterapia semanal hasta completar 4500 cGy o 5040 cGy (dosis total de teleterapia 1 fase y fecha) en un tiempo no mayor de 45 días en sesiones continuas o discontinuas		

		(fecha de inicio de teleterapia hasta la terminación de la teleterapia) que no exceda los 45 días que es el tiempo ideal		
RESPUESTA AL FINALIZAR EL TRATAMIENTO	AL EL	Evaluación de la respuesta al finalizar el tratamiento por el grupo de radioterapia Ver anexo 5	Ordinal	0. Sin información 1. Completa 2. Parcial 3. Persistencia 4. Progresión
FECHA DE RESPUESTA TUMORAL AL FINALIZAR RADIOTERAPIA	DE AL	Día, mes y año	Fecha	
RESPUESTA TUMORAL PRIMER CONTROL POR GINECOLOGIA	AL POR	Evaluación clínica de la respuesta al tratamiento por el grupo de ginecología	Ordinal	0. Sin información 1. Respuesta completa 2. Respuesta parcial 3. Persistencia 4. Progresión
FECHA DEL PRIMER CONTROL POR GINECOLOGIA	DEL POR	Día, mes y año del primer control de tratamiento en ginecología	Razón	
NUMERO DE CONTROLES EN EL PRIMER AÑO	DE EN	Numero de consultas por ginecología en el primer año	Razón	
NUMERO DE CONTROLES EN EL SEGUNDO AÑO	DE EN	Numero de consultas por ginecología en el segundo año	Razón	
NUMERO DE CONTROLES EN EL TERCER AÑO	DE EN	Numero de consultas por ginecología en el tercer año	Razón	
LOCALIZACION DE LA RECURRENCIA	DE LA	Ubicación anatómica del sitio de recurrencia	Nominal	1 Campo pélvico 2 Fuera del campo pélvico
FECHA ULTIMO CONTROL	ULTIMO	Día, mes y año última cita en el INC	Razón	

GINECOLOGIA			
SOBREVIDA GLOBAL	Tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y fecha del ultimo control o muerte	Razón	
SOBREVIDA AL DIAGNOSTICO	Tiempo entre la finalización del tratamiento en la cual esta libre de enfermedad y el ultimo control en el cual permanece libre de enfermedad	Razón	
MUERTE	Fallecimiento de la paciente consignado por historia clínica o copia del certificado de defunción	Nominal	SI NO
PERDIDA	Falta de asistencia a controles periódicos o en los últimos 4 meses	Nominal	SI NO
SITIOS DE RECURRENCIA	Ubicación anatómica de la recurrencia	Nominal	0. Sin recaída 1. Local 2. Regional 3. Distancia 4. Loco-regional y a distancia
PROGRESION	Aumento de por lo menos el 25% del producto de los diámetros mayores del tumor o aparición de nuevas lesiones Ver anexo No 4	Nominal	SI NO
PERSISTENCIA	Aumento menor del 25% o menor del 50% del producto de los dos diámetros mayores ver anexo No 4	Nominal	SI NO

RECURRENCIA	Aparición de la enfermedad después de 6 meses de finalizado el tratamiento en el que hubo respuesta completa	Nominal	1. Si 2. No
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------	----------------

6. DISEÑO METODOLOGICO

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo observacional retrospectivo.

6.2 DISEÑO DE LA MUESTRA

Se tomaron todas las historias clínicas de las pacientes que habían sido aleatorizadas en el ensayo clínico del INC, realizado entre septiembre 2001 a 2002.

6.2.1 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Son 105 historias clínicas correspondientes a las pacientes que lograron reclutarse en el estudio, de las cuales se lograron tener acceso a 100 historias.

6.2.2 TECNICAS DE MUESTRO

Muestreo por conveniencia.

6.2.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Ser mayor de 18 años
2. Pacientes con diagnostico de cáncer de cervix confirmado histológicamente y clasificado clínicamente en estado IIIB y IVA según clasificación de la FIGO por un ginecólogo oncólogo.
3. No tener tratamiento previo, quirúrgico, radioterapéutico ni quimioterapéutico.
4. Índice de Karnofsky mayor de 70% o un índice de ECOG menor ó igual 2.
5. Sin neoplasia previa o concomitante, excepto tumores de piel no melanoma.

6.2.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con carcinoma recurrente invasivo del cervix
2. Evidencia de infección activa y no controlada al momento de la asignación del tratamiento.

3. Depuración de creatinina menor de 50 ml/min
4. Hemograma con leucocitos menor de 1500/ml
5. Pacientes con cáncer de cervix del muñón cervical.
6. Pacientes embarazadas.
7. Registro interno que no coincida con la historia clínica asignada

6.3. PROCEDIMIENTOS

Se diseña el protocolo descriptivo-retrospectivo del estudio clínico del INC: "Quimioterapia mas radioterapia concomitante comparado con radioterapia en pacientes con cáncer de cervix estadio IIIB y IVA" que se habían reclutado entre septiembre de 2000 y septiembre de 2001. Por medio de reuniones interdisciplinarias entre especialistas de los Servicios de Investigaciones Clínicas, Radioterapia, Ginecología Oncológica y Oncología Clínica) y especialistas en entrenamiento de ginecología Oncológica y residentes de radioterapia del INC. Se hace un cronograma de actividades que comprende desde agosto de 2003 hasta abril de 2004, se inicia las reuniones con una intensidad de 4 horas semanales los días jueves y viernes de 7 a 9 a.m.

Se presenta el protocolo descriptivo-retrospectivo en mención al Comité de Investigaciones del Instituto Nacional de Cancerología para su respectiva aprobación.

Una vez aprobado el protocolo por parte del Comité de Investigaciones, se solicitara a este comité la autorización que permita la revisión de todas las historias clínicas de las pacientes que fueron incluidas en el protocolo del estudio clínico del 2001.

Se obtendrán los registros internos de las historias clínicas de las pacientes que fueron incluidas entre septiembre de 2000 a septiembre de 2001 en el estudio clínico de "Quimioterapia más radioterapia comparada con radioterapia en cáncer de cervix estado IIIB-IVA del Instituto Nacional de Cancerología". El listado se obtiene del cuaderno de recolección de datos- CRD y se conseguirán las historias clínicas originales en el Servicio de Archivos de Historias del INC donde se encuentran almacenadas y se hará la programación de manera que se revisen 5 historias clínicas diarias.

Se diseñara una sabana con todas las variables agrupadas previamente revisadas y organizadas en un formulario por los integrantes del grupo investigador, para así facilitar la recolección de los datos de las historias clínicas. Se realizara una base de datos diseñada en ACCES por parte de personal profesional del servicio de Investigación clínica del INC quienes a la vez supervisarán el adecuado diligenciamiento de la base de datos y la calidad de la

información para así facilitar la tabulación, el análisis y el cruce de la información respectiva. Se establecerá como responsables de la recolección del dato a dos especialistas en Entrenamiento en Ginecología Oncológica del INC en conjunto con los residentes de radioterapia de la institución, se hará una programación que logre revisar las 105 historias clínicas correspondientes a las pacientes que fueron incluidas en el estudio clínico. Se revisarán 5 historias clínicas por día, en horarios que no interfieran con las actividades académicas (después de las 4 p.m. en días hábiles y los fines de semanas) y dentro de las instalaciones del servicio de Archivo de historias clínicas del INC.

Se pasaran los datos obtenidos de las historias clínicas a la oficina de investigación clínica para dar inicio a la digitación de la información a la base de datos. Se iniciará la recopilación de 15 historias clínicas diarias como parte de una prueba piloto, para analizar y hacer una evaluación crítica de las dificultades e inconvenientes que puedan surgir durante el proceso de la recolección de datos y así poder corregir los inconvenientes y fallas e inclusive rediseñar y formular nuevas variables con el fin de perfeccionar el estudio.

Se realizara filtro de calidad de la información almacenada en la base de datos por parte de un auditor, elegido por la oficina de investigaciones clínicas que es ajeno al grupo investigador.

El manejo estadístico de la información se hará por parte del grupo investigador que según el cronograma de actividades se realizará en febrero de 2004 tanto la tabulación y el análisis de los datos. En marzo de 2004 se redactará el informe final y se espera publicar las conclusiones del estudio descriptivo- retrospectivo de acuerdo a las directrices del Instituto Nacional de Cancerología en El Congreso nacional de Ginecología y Obstetricia.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Cronograma de actividades



Diseño del estudio descriptivo-retrospectivo



Presentación del protocolo al Comité de Investigaciones del INC



Obtención del listado de historias clínicas del cuaderno de recolección del dato- CRD



Programación y selección de las historias clínicas



Recolección de la información por medio de un formulario de variables con diligenciamiento manual



Prueba piloto con 15 historias clínicas
Digitación en base de datos



Traslado a programa estadístico Stata 9.0



Realización del proceso por el Estadista



Análisis por el grupo investigador



Redacción e informe final por el grupo investigador



Presentación del estudio en El Congreso Nacional de Ginecología y Obstetricia



Publicación como artículo en la revista del INC

7. PLAN DE TABULACION Y ANÁLISIS

Se realizará descripción de las variables relacionadas con las características clínicas de las pacientes, utilizando frecuencias absolutas y frecuencias relativas. Para las variables numéricas se obtendrán medidas de tendencia central y de dispersión. La información obtenida se presentara en gráficos y tablas de frecuencias. Las variables categóricas se presentaran como proporciones y las variables continuas como promedio y desviación estándar o medianas. La comparación entre las variables categóricas se realizara con la prueba de chi cuadrado o el test exacto de Fisher. La comparación entre variables continuas con distribución normal se establecerá mediante la prueba t de student y se utilizara la prueba Mann-Whitney para variables con distribución diferente a la normal. La normalidad de las variables se calculara con la prueba de shapiro-wilks. El análisis de sobrevida y período libre de enfermedad se hará por el método de Kaplan Meier.

Toda la información será consignada en una base de datos diseñada ACCES, y posteriormente analizada en este paquete estadístico STATA 9.0

8. ANALISIS DE IMPLICACIONES ETICAS

Este es un estudio retrospectivo en el cual se va a revisar 105 historias clínicas de un protocolo que se inició en el Instituto Nacional de Cancerología con el nombre de quimioterapia más radioterapia concomitante en el cáncer de cérvix estadio IIIB y IVA el cual se suspendió por problemas metodológicos.

Es indispensable obtener esa información para identificar los errores cometidos en el protocolo y evitar inconvenientes con el nuevo protocolo.

El presente trabajo se adecua a las recomendaciones para investigación biomédica de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial y la resolución del Ministerio Nacional de Salud 8430 de 1993.

Según esta resolución en el título II capítulo 1 artículo 11 este estudio se clasifica como una investigación sin riesgo porque emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva, no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participen en el estudio.

Los procedimientos de la investigación serán efectuados por personas calificadas y competentes desde el punto de vista clínico, ético y morales.

La responsabilidad del estudio recae en el investigador principal, quien cuenta con los recursos técnicos y científicos para hacerlo clínicamente competente.

En todo momento de la investigación se tomarán las medidas necesarias para respetar la privacidad del paciente.

Se espera que la presente investigación beneficie a los pacientes al poder definir pautas de manejo más claras para el cáncer de cérvix en Colombia y el mundo. Cualquier condición médica adicional detectada durante la evaluación será tratada conforme a los protocolos establecidos en el Instituto Nacional de Cancerología.

La información recogida en esta investigación será confidencial. Los resultados serán publicados en revistas de índole académicas y científicas, preservando la exactitud de los mismos y haciendo referencia a datos globales y no a pacientes particulares.

9. ADMINISTRACIÓN

9.1 Cronograma

Las actividades se discriminarán y se cumplirán de acuerdo con el cronograma que aparece en el anexo 5.

9.2 Recursos Institucionales

Servicios de Ginecología, Radioterapia, Oncología Clínica e Investigación clínica del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E.

9.3 Presupuesto

- Recursos Humanos

Investigadores científicos e Investigadores Metodológicos del Instituto Nacional de Cancerología E.S.E, la nómina es discriminada en el Anexo 6.

- Los costos de los materiales e Insumos están discriminados en el anexo 6.

BIBLIOGRAFIA

1. Morris M, Tortolero G, Malpica A, et al. Neoplasia intraepitelial y cáncer cervicouterinos. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23 : 315-73.
2. Martínez G, Grupo de Ginecología oncológica INC. Manual de normas de manejo del Cáncer genital femenino. *Rev Col Obstet Ginecol Supl.* 1993.
3. González M. Cáncer Ginecológico. Bogotá : Servigraphic Ltda. ; 1999.
4. Lanciano R, Thomas G, Eifel P. Over 20 years of progress in radiation oncology. Cervical cancer. *Semin Radiat Oncol* 199 ; 7 :121-128.
5. Jampolis S, Andras E, Fletcher G. Analysis of sites and causes of failures of irradiation in invasive squamous cell carcinoma of the intact uterine cervix. *Radiology* 195 ; 115 : 681-85.
6. Keys H, Bundy B, Stedman F, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 1154- 61.
7. Morris M, Eifel P, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy, compared with pelvic and paraaortic radiation for high risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 : 1137-43.
8. Rose P, Bundy B, Watkins E, et al. Concurrent Cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 : 1144-53.
9. Whitney Ch, Sause W, Bundy B, et al. Randomised comparison of Fluouracil plus cisplatin versus hidroxyurea as adjunct to radiatio therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes. Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17 : 1339- 48.
10. Peters III WA, Liu PY, Barret RJ et al: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after redical surgery in high- risk early stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1606-1613.
11. Disaia P, Creasman W. *Clinical Gynecologic Oncology*. 5th ed. St louis, Missouri : Mosby ; 1997.

12. Creasman W. New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1996; 103 :405-409.
13. Coppleson M. *Gynecologic Oncology*. 2nd ed. New York : Churchill Livingstone ; 1992.
14. Shingleton H, Orr J. *Cancer of the Cervix*. Philadelphia : J.B. Lippincott; 1995.
15. Homesley H, Raben M, Blake D, et al. Relation of lesion size to survival in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix uterin treated by radiation therapy. *Surg Gynecol Obstet* 1989 ;150 : 529-31.
16. Pérez C, Grigsby P, Hene S el al. Effect of the tumor size on the Prognosis of the carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone. *Cancer* 1992 ; 69 : 2796-2806.
17. Eifel J, Morris M, Wharton J, et al. The influence of tumor size and morphology on the outcome of patients with FIGO stage IB squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 9-11.
18. Benda J. Pathology of cervical carcinoma and its prognostic implications. *Semin Oncol* 1994 ; 21 : 3-14.
19. Lanciano R, Pajak T, Martz K, et al. The influence of treatment time on outcome for squamous cell cancer of the uterine cervix treated with radiation: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 391-9.
20. Pérez C, Grigsby P, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachithery on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 32 : 1275-88.
21. Pérez C, Camel H, Kuske R, et al. Radiation therapy alone in the Treatment of the carcinoma of the uterine cervix : a 20 years experience. *Gynecol Oncol* 1986; 23 : 127-40.
22. Stehman F, Bundy B, Disaia P, et al. Carcinoma of the cervix treated with radioterapy. A multi- variate analysis of prognosis variable in the Gynecologic Oncology Group. *Cancer* 1991; 67 : 2776-85.
23. Jones W. New approaches to high-risk cervical cancer. *Cancer* 1993; 71: 1451-1463.

24. ewhirst M, Prosnitz L, Thrall D, et al. Hipertermic treatment of malignant disease: current status and view toward the future. *Sem Oncol* 1997; 24: 616-625.
25. Van der Zee J, González D, Van Rhoon G, et al. The adition of hipertermia to standard radiotherapy improve both local control and survival in inoperable pelvic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39 : 207-15.
26. Friedlander M, Atkinson K, Coppleson J, et al, The integration of chemotherapy in to the management of locally advanced cervical cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 1984 ; 19 : 1-2.
27. Benedetti P, Scambia G, Baiocchi G, et al. Neoadyuvant chemotherapy and radical surgery in locally advanced cervical cancer. *Cancer* 1991; 6:372-79
28. Benedetti P, Greggi S, Scambia G, et al. Advanced cervical adenocarcinoma. Is there a place for chemo-surgical treatment? *Gynecol Oncol* 1996 ; 61 : 44-48.
29. Bolis G, Van I, Scarfone G, et al. Determinants of response to a cisplatin based regimen as neoadyuvant chemotherapy in stage IB - IIB, invasive cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1996 ; 63 : 62-65.
30. Edelmann D, Anteby S. Neoadyuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer. Where does it stand? A review. *Obstet Gynecol Survey* 1996; 51 : 305-13.
31. Sundor K, Troné C, Hösberg T et al. Radiotherapy and neoadyuvant chemotherapy for cervical carcinoma. *Cancer* 1996; 77: 2371- 78.
32. Thomas G. Improved treatment for cervical cancer. Concurrent chemotherapy and Radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340: 1198-1199.
33. Zanetta G, Lissoni A, Pellegrino A, et al. Neoadyuvant chemotherapy with cisplatin, ifosfamide and paclitaxel for locally advanced squamous cell cervical cancer. *Ann Oncol* 1998 ; 9 : 977- 80.
34. Steel G, Peckman M. Exploitable mechanisms combined radiotherapy-chemotherapy : the concept of additivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1979; 5 : 85-91.
35. Fu K. Biological basis for the interaction of chemotherapeutic agents and radiation therapy. *Cancer* 1985; 55 supl : 2123-30.

36. Kuske R, Pérez C, Grigsby P, et al. Phase I/II study of definitive radiotherapy and chemotherapy (cisplatin and fluorouracil) for advanced and recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1989;12: 467-73.
37. Roberts W, Kavanagh J, Greenberg H, et al. Concomitant radiation Therapy and chemotherapy in the treatment of advanced squamous carcinoma of the lower female genital tract. *Gynecol Oncol* 1989; 34 : 183-86.
38. Wong L, Choo Y, Choy D. Long term follow-up of potentiation of radiotherapy by cisplatin in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1989; 35 : 159-63.
39. Thomas G, Dembo A, Fyles A, et al. Concurrent chemoradiation in advanced cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990 ; 38 : 446-51.
40. Rose P. Locally advanced cervical carcinoma: the role of chemoradiation. *Semin Oncol* 1994; 21 : 47-53.
41. Fields A, Anderson P, Goldberg G, et al. Mature results of a phase II trial Of concomitant cisplatin /pelvic radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 1996; 61: 416-22.
42. Grigsby P, Graham m, Pérez C, et al. Prospective phase I/II studies of definitive irradiation and chemotherapy for advanced gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 1996 ; 19 : 1-6.
43. Stehman F, Bundy B, Thomas G, et al. Hydroxyurea versus misonidazole with radiation in cervical carcinoma : long term follow up of a Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 1993; 11 : 1523- 28.
44. Stehman F, Bundy B, Kucera P, et al. Hydroxyurea, 5-fluorouracil infusion, And cisplatin adjunct to radiation therapy in cervical carcinoma : a phase I-II trial of the Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol* 1997 ; 66 : 262-67.
45. Lehman M. Thomas G. Is concurrent chemotherapy and radiotherapy the new standard of care for locally advanced cervical cancer?. *Int J Gynecol Cancer* 2001; 11: 87-99.
46. Rose PG. Combined-modality therapy of locally advanced cervical cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 : 211-217.

47. Green JA, Kirwamn JM, Tierney JF, Symonds P. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 781-86.
48. Pearcy R. Et al; Chemoradiation en locally advanced carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 2002 ; 20: Issue 11,966-972.

ANEXO No. 1

ESCALA FUNCIONAL SEGÚN ECOG O INDICE DE KARNOFSKY (IK)

Es un índice clínico y objetivo que evalúa el grado de compromiso general del enfermo como consecuencia de su enfermedad.

- 0 Normal, sin síntomas (IK 90-100 %).
- 1 Con restricciones para realizar tareas que requieran esfuerzo físico, pero en estado ambulatorio. Capacitado para realizar tareas de tipo sedentario, por ejemplo las tareas hogareñas, el trabajo de oficina .. (IK 70-80 %).
- 2 Ambulatorio y apto para cuidar de sí mismo pero incapacitado para realizar otro tipo de trabajo. Las horas de vigilia son iguales o mayores al 50%. (IK 50-60%)
- 3 Limitado solamente a su cuidado personal. Permanece acostado o sentado en más del 50% del tiempo en vigilia (IK 30-40 %).
- 4 Incapacidad total, imposibilidad para su cuidado personal. Debe permanecer en cama o sentado todo el tiempo (IK 10-20 %).

ANEXO No. 2

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE CERVIX. FIGO 1995

I. Carcinoma estrictamente limitado al cervix

IA carcinomas invasivos solo diagnosticados por microscopio. Todas las lesiones de gran magnitud aún con invasión superficial se consideran como cáncer en etapa IB. La invasión se limita a la invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y no más de 7 mm de extensión.

- IA1 Invasión del estroma de no más de 3mm de profundidad y una extensión no mayor de 7m
- IA2 Invasión del estroma de más de 3 mm pero no más de 5mm de profundidad y no más de 7mm de diámetro.

IB Lesiones clínicas limitadas al cuello uterino ó lesiones preclínicas mayores que la etapa IA2

- IB1 Lesiones clínicas de no más de 4 cm de diámetro.
- IB2 Lesiones clínicas mayores de 4 cm de diámetro.

II. El carcinoma se extiende más allá del cervix uterino, pero sin llegar a la pared pélvica. El carcinoma afecta la vagina, pero no llega al tercio inferior.

IIA No hay compromiso obvio del parametrio, pero la vagina se encuentra afectada hasta los 2/3 superiores.

IIIB Compromiso parametrial, pero sin llegar a la pared pélvica.

III. Implica que el carcinoma se ha extendido a la pared pélvica, ó el tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Se deben incluir todos los casos con hidronefrosis ó con insuficiencia renal, a menos que se deba a otras causas.

IIIA Sin extensión a la pared pélvica, pero si al tercio inferior de la vagina.

IIIB Extensión a la pared pélvica, hidronefrosis ó insuficiencia renal.

IV. Implica que el carcinoma ha afectado clínicamente la mucosa vesical y/o rectal, ó se ha extendido más allá de la pelvis.

IVA Extensión del tumor a la mucosa de vejiga y/o recto.

IVB Metástasis a distancia.

- La profundidad de invasión al estroma, se mide desde la base del epitelio.

ANEXO No. 3

CALIFICACIÓN DE LA TOXICIDAD

		Grado				
Toxicidad		0	1	2	3	4
Sangre/Medula ósea	Leucocitos	> 4.0	3.0-3.9	2.0-2.9	1.0-1.9	<1.0
	Plaquetas	Normal	75.0- N	50.0-74.9	25.0-49.9	<25.0
	Hemoglobina	Normal	10.0-N	8.0-10.0	6.5-7.9	<6.5
	Neutrófilos	> 2.0	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9	<0.5
	Infección	No	Leve	Mod	Severa	
Gastro Intestinal	Nausea	No	Ingesta razonable	Ingesta disminuida	No ingesta	-
	Vómito	No	1/24h	2-5/24h	6-10/24h	>10/24h
	Diarrea	No	2-3/día	4-6/día	7-9/día	>10/día
Hígado	Bilirrubina	Normal	-	<1.5xN	1.6-3.0xN	>3.0xN
	TGO/TGP	Normal	<2.5-N	2.6-5.0xN	5.1-20.0xN	>20.0xN
	Fosf. Alcal	Normal	<2.5xN	2.6-5.0xN	5.1-20.0xN	>20.0x
Riñón	Creatinina	Normal	<1.5xN	1.5-3.0xN	3.1-6.0xN	>6.0xN
Neurológica	Neuro-Sensorial	No	Parestesias leve	Parestesias moderada	Parestesias discapacitanta	
	Neuromotor	No	Debilidad subjetiva	Debilidad leve	Debilidad moderada	Parálisis

ANEXO No 4

CLASIFICACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA TUMORAL AL TRATAMIENTO

Respuesta completa	Desaparición del 100% del volumen tumoral.
Respuesta parcial	Disminución del 50 al 99% del producto de los dos diámetros mayores tumor.
Enfermedad estable	Aumento menor del 25% ó disminución menor del 50% del producto de los dos diámetros mayores.
Progresión de la enfermedad	Aumento de por lo menos el 25% del producto de Los dos diámetros mayores del tumor ó la aparición de nuevas lesiones.

ANEXO No 5.

TABLAS DE PRESUPUESTO

	INVESTIGADORES	INC	ICETEX	TOTAL
1. Remuneraciones recursos humanos		21016424	987168	22003592
2. Arrendamientos		386416.66		386416.66
3. Recursos Bibliográficos	1444800			1444800
4. Gastos de Divulgación de resultados		6420000.00		6420000.00
5. Materiales y suministros		989200		989200
6. Servicios Públicos		17519.64		17519.64
TOTAL	1444800	28.829.560.3	987168	\$ 31.261.527.64

DISCRIMINACION DE COSTOS

1. RECURSOS HUMANOS DEL PROYECTO

	Hora / mes	Valor unitario	Valor mes	Valor total (8 meses)	Fuente de financiamiento	
					INC	ICETEX
INVESTIGADOR PRINCIPAL						
Dr. Mauricio Gonzalez Ginecólogo Oncólogo	12 horas	27864	334368	2674944	X	
COINVESTIGADORES						
Dra. Natasha Ortiz Ginecóloga Epidemióloga	12 horas	31154	373848	2990784	X	
Dra. Luisa Fernanda Neira Oncóloga Clínica	12 horas	27864	334368	2674944	X	
Dra. Rosalba Ospino Radioterapeuta	12 horas	27864	334368	2674944	X	
Dr. Alvaro Rosas Radioterapeuta	12 horas	27864	334368	2674944	X	
Dr. Ricardo Sanchez Psiquiatra Epidemiólogo	8 horas	30000	240000	1920000	X	

Dr. Marco Venegas Neurologo Ph D Epidemiologo	12 horas	31154	373848	2990784	X	
AUXILIARES DE INVESTIGACION						
Sonia Londoño Instructora Ginecología Oncologica	12 horas	5533.33	66396	531168	X	
Tania Urrieta Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Carlos Alfonso Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Jaime Triana Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Ricardo Sanchez Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Sandra Perea Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Beatriz Pineda Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
Ivan Hidalgo Residente Radioterapia	12 horas	4407	52884	141024		X
María Alejandra Palomino Instructora Ginecología Oncológica	12 horas	5533.33	66396	531168	X	
OTRO PERSONAL						
Profesional especializado	4 horas	16423	65692	394152		
Auxiliares de Archivo	3 horas	7621	22863	68589		
Trabajadora Social	12 horas	7621	91452	91452		
Asesor Presupuesto	2 horas	10000	20000	20000		
Mecanografa	1 hora	7621	7621	60968		
Digitador	4 horas	7621	30484	182904	X	
COMITÉ	1 hora	392744		392744		
Enrique Cadena	31154				X	
Mónica Arce	16423				X	
Néstor Veleño	31154				X	
Elvira Castro	27864				X	
Marco Grajales	27864				X	
Luisa F. Neira	27864				X	
Oswaldo Sánchez	27864				X	
Fernando Mejía	27864				X	
Martha Cote	27864				X	
Mauricio González	27864				X	
Natascha Ortiz	31154				X	
Teresa Martínez	16423				X	
Raúl Murillo	40230				X	
Pedro Ramos	31154				X	
TOTAL						22003592

2. ARRENDAMIENTOS

ARTICULO	VALOR HORA	VALOR MES	VALOR TOTAL 8 meses	RECURSOS	
				INC	Investigadores
COMPUTADOR	2000	24000	192000	X	X
AUDITORIO	416.66	416.66	416.66	X	
OFICINA	416.66	5000	30000	X	
SOFTWARE	500	6000	36000	X	
INTERNET HORA	2000	16000	128000	X	
TOTAL			386416.66		

3. MATERIALES

	VALOR UNITARIO	VALOR MES	VALOR TOTAL 8 MESES	FUENTE DE FINANCIAMIENTO	
				Investigadores	INC
PAPAEL IMPRESIÓN RESMA	8000	16000	96000		X
FOTOCOPIAS	100	120000	240000	X	X
DISKETTES	1000	10000	32000	X	X
CARPETAS Y MATERIALES DE ARCHIVO	15000		150000		X
GANCHOS LEGAJADORES	1400	2800	4200		X
LIBRO DE REGISTRO	10000		10000		X
	350	3500	7000		X
TONNER DE IMPRESIÓN	90000	90000	450000		X
TOTAL MATERIALES			989200		

4. SERVICIOS PUBLICOS

SERVICIO	VALOR MES	VALOR HORA	VALOR TOTAL 6 MESES	FUENTE DE FINANCIAMIENTO
AGUA	66125	91.84	8816.64	INC
LUZ	52163	72.44	6955	INC
TELEFONO0	13116.87	18.21	1748.9	INC
TOTAL SERVICIOS			17519.64	

5. RECURSOS BIBLIOGRAFICOS

LIBRO/REVISTA/BASE DE DATOS	COSTO EN DOLARES	COSTO EN PESOS	FUENTE DE FINANCIACION	
			GRUPO INVESTIGADOR	
15 Artículos	525	1444800	1444800	
SUBTOTAL	525	1444800		
TOTAL			1444800	

6. DIVULGACION EN CONGRESOS

CONGRESO	NUMERO PERSONAS	VALOR INSCRIPCION INDIVIDUAL	HOSPEDAJE 4 NOCHES PARA CADA PERSONA	ALIMENTACIÓN Y GASTOS DE TRANSPORTE LOCAL CADA PERSONA
GINECOLOGIA	2	200000.00	720000.00	150000.00
ONCOLOGIA	2	200000.00	720000.00	150000.00
RADIOTERAPIA	2	200000.00	720000.00	150000.00
SUBTOTAL	6	800000.00	2880000.00	600000.00
TOTAL DIVULGACION	6	6420000.00		

7. PRESUPUESTO DISCRIMINADO POR FUENTE FINANCIAMIENTO

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA	ICETEX	GRUPO INVESTIGADOR
\$28829560	\$987168	\$1444800

TOTAL PRESUPUESTO: \$ 31.261.527.64

**QUIMIOTERAPIA MAS RADIOTERAPIA CONCOMITANTE COMPARADA CON
RADIOTERAPIA EN CANCER DE CERVIX ESTADIO IIIB
INFORME DE GESTION**

**MARIA ALEJANDRA PALOMINO
ESPECIALISTA EN ENTRENAMIENTO
SEGUNDO AÑO
GINECOLOGIA ONCOLOGICA**

**BEATRIZ EUGENIA PINEDA ARRIETA
IVAN DARIO HIDALGO GARCÉS
RESIDENTES IV AÑO RADIOTERAPIA**

BOGOTA, JULIO DE 2004

INFORME DE GESTIÓN

Entre septiembre de 2000 y septiembre de 2001, en el Instituto Nacional de Cancerología E.S.E (INC) se inició la realización de un protocolo de Investigación denominado *Quimioterapia más Radioterapia concomitante versus Radioterapia en pacientes con cáncer de cuello uterino estadio IIIB y IVA*. El grupo de trabajo estuvo conformado por los servicios de Ginecología Oncológica (Dr. Mauricio González y Dra María Alejandra Palomino), Radioterapia (Dra. Rosalba Ospino, Dr. Alvaro Rosas, Dra. Beatriz Eugenia Pineda A y Dr. Iván Darío Hidalgo Garcés), Oncología Clínica (Dra. Luisa Fernanda Neira) y la Subdirección General de Investigación Clínica del INC (Dra. Natascha Ortiz, Dra. Deissy Vargas y Dr. Ricardo Cendales).

El total de la muestra recolectada fue de 105 pacientes de las 220 calculadas en la muestra del estudio, correspondiendo a un indicador del 47.72% del cumplimiento de la muestra. El protocolo fue suspendido en septiembre de 2001 debido a la detección de fallas metodológicas y administrativas en su ejecución, las cuales detectadas y analizadas en el informe de gestión a cargo de la Dra. Lina María Trujillo en enero de 2002.

En agosto de 2003 se realizó un cronograma de actividades con la participación del grupo de trabajo anteriormente mencionado con el fin de realizar un nuevo diseño del protocolo de investigación. La estructura funcional implicada en la elaboración del nuevo protocolo constó de:

- Recurso humano: Investigadores del área de Ginecología, Radioterapia, Oncología y Epidemiología Clínica.
- Recurso físico: La planta física utilizada fue la oficina de Subdirección de Investigación Clínica y Archivo de Historias Clínicas.
- Recurso financiero: Se tomó como el presupuesto detallado dentro del protocolo de investigación y los gastos adicionales fueron cubiertos por los investigadores.

En enero de 2004 la Dra. Sonia Londoño Giraldo presentó un segundo informe de gestión donde se incluyó:

- Revisión actualizada de la literatura médica, la cual sirvió como base para la elaboración del marco teórico.
- Nueva definición del planteamiento del problema.
- Formulación de variables.
- Reestructuración del diseño metodológico.

A partir de febrero 5 de 2004 se programaron reuniones semanales para la Junta de Protocolo las cuales se llevaron a cabo todos los jueves de 7 a 9 AM y a partir

del 18 de mayo del año en curso se continuaron los martes de 11 AM a 1 PM; esto con el fin de discutir los avances realizados y fijar tareas individuales para su discusión en la próxima reunión. En cada una de dichas reuniones se levantó el acta correspondiente.

De acuerdo a lo establecido, procederemos a informar los avances obtenidos en las juntas de protocolo hasta la fecha:

- Enero de 2004: el Doctor Ricardo Cendales revisó la base de datos digitada previamente encontrando inconsistencias, lo que llevó a realizar una nueva revisión de la sábana de recolección de datos. El grupo de trabajo se percató que las sábanas se habían extraviado y se procedió a redefinir las variables.
- Febrero de 2004: se establecieron las variables de confusión y dentro de ellas fueron aprobadas la edad, el subtipo histológico, tiempo transcurrido entre la sospecha diagnóstica y el inicio del tratamiento, estado funcional, volumen tumoral, compromiso de parámetros, hemoglobina al inicio del tratamiento, número de ciclos de quimioterapia y tiempo total de tratamiento con radioterapia. Durante este mes el grupo de trabajo asistió a un taller teórico práctico acerca del manejo de EPI 6 el cual fue dictado por el Dr. Ricardo Cendales.
- Marzo de 2004: una vez redefinidas las variables, se dividió el grupo de trabajo en 5 subgrupos y se inició la revisión de las 105 historias clínicas. Esta labor fue llevada a cabo en horario extra a las juntas de protocolo incluyendo los fines de semana. Dentro de las juntas de protocolo de este mes se discutieron los problemas relacionados con la recolección de datos de las historias clínicas hasta completar en totalidad la revisión de éstas.
- Abril de 2004: después de revisar y realizar las correcciones pertinentes en la base de datos, se digitó la información en el programa EPI 6.
- Mayo de 2004: se trabajó en la validación de datos para lo cual fue necesario revisar nuevamente 30 historias clínicas debido a no correlación de datos en historias revisadas por más de un investigador y por inconsistencias encontradas en datos como: causa de muerte, dosis de radioterapia, tiempo de aplicación de la teleterapia, razones de no aplicación de quimioterapia en pacientes que entraron en el brazo de quimio radiación.
- Junio de 2004: una vez discutidos los datos obtenidos de las historias clínicas que presentaban inconsistencias, fueron excluidas 4 del análisis final por los siguientes motivos: una paciente rechazó el tratamiento ofrecido; dos pacientes por motivos administrativos no recibieron el tratamiento en la fecha adecuada y reingresaron al INC tiempo después con franca progresión de su enfermedad y finalmente una paciente quien había sido aleatorizada en el brazo de quimioradiación presentó exclusión renal por lo que no fue apta para recibir la quimioterapia. Se analizaron cada una de las historias para determinar en forma individual la respuesta al tratamiento, el estado de la enfermedad en el último control y la recurrencia de la enfermedad.

- Julio de 2004: se realizó una revisión de tema por parte de la Dra. Natascha Ortiz a cerca de "Cómo escribir y publicar trabajos científicos?" con base en el texto del Dr R. Day y se revisaron las normas de Vancouver. Se inició la elaboración de un artículo con el fin de exponer nuestra experiencia al elaborar este protocolo de investigación y recolectar los datos. Se revisó el borrador de la introducción del artículo y la consecución de las palabras claves.

Finalmente el grupo de trabajo definió las fallas detectadas en la realización de este protocolo las cuales deben ser tomadas en cuenta para la posterior realización del ensayo clínico:

- Errores en la digitación
- Pérdida de la información recolectada en el semestre anterior.
- Carencia de personal disponible para la digitación de la información.
- Falta de coordinación por parte del asesor metodológico y los especialistas involucrados en el estudio piloto lo que llevo a errores en el diseño del estudio e identificación y definición de variables , con pérdida de tiempo para todos los integrantes.
- Deficiencia en precisar en algunas variables y datos de importancia para el estudio lo cual hace necesario otra revisión de las historias clínicas e impide un análisis oportuno de los datos.

Dentro de los planes a seguir está el análisis de los resultados obtenidos en la base de datos, el cual será realizado por el Dr. Ricardo Cendales. Una vez se tenga el análisis de los resultados se continuará con la realización del artículo para posteriormente presentarlo en el Comité Editorial y publicarlo en la revista del Instituto Nacional de Cancerología.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002756