

CONSULTA EN SALA

TESIS DE DOCTORADO

TEMA: ENSAYOS CLINICOS EN CANCER

AUTOR: EDUARDO L. CAZAP

PADRINO DE TESIS: PROF.DR. ROBERTO A. ESTEVEZ

-1987-

USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR



[Handwritten signature]

Universidad del Salvador
Sala de Lectura
de Medicina



F11

I N D I C E

INTRODUCCION	
PRINCIPIQ DE LOS ENSAYOS CLINICOS	1
CONCEPTOS BASICOS EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL	4
INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER DE LOS ESTADOS UNIDOS	6
EL PROTOCOLO	16
ESTADISTICA APLICADA A LOS ENSAYOS CLINICOS EN CANCER	23
NORMAS SUGERIDAS PARA REALIZAR PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA	35
MODELO DE UN PROTOCOLO RESUMIDO	38
MODELO DE UN PROTOCOLO COMPLETO	47
CARPETA DE PROTOCOLOS	60
MODELO DE PROTOCOLO PARA CARPETA	61
CONSIDERACIONES PRACTICAS PARA LA REALIZACION DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACION	64
MODELO DE PLANILLAS DE PROTOCOLOS	68
CONCLUSIONES	66
BIBLIOGRAFIA GENERAL	74
BIBLIOGRAFIA BASE DE DATOS CANCERLINE	86
BIBLIOGRAFIA BASE DE DATOS DIALOG	100

INTRODUCCION

Los avances en la nueva terapia del cáncer pueden obtenerse solo a partir del ensayo de nuevas terapéuticas.

Estos tratamientos comprenden el estudio de nuevas drogas, nuevas combinaciones de tratamientos, nuevas técnicas o nuevos métodos de aplicación. Antes que una terapéutica novedosa sea probada en el hombre, deben ser llevadas a cabo todas las investigaciones necesarias de laboratorio, ya sea "in vitro" o en animales. Esto se hace en base a la investigación preclínica. A pesar de que esta etapa es esencial, solo podemos esperar que nos provea una idea general de la efectividad cuantitativa y la toxicidad del tratamiento en seres humanos.

Más adelante se lleva a cabo la investigación clínica en cáncer en seres humanos. El objetivo de la investigación clínica en Oncología es mejorar tanto la sobrevida como la calidad de vida en los pacientes con cáncer. La metodología que utiliza la investigación clínica para cumplir sus objetivos son los estudios clínicos. Todo estudio clínico comprende tres elementos humanos principales: el paciente, el médico, y el estadígrafo. El paciente es el elemento básico del ensayo clínico y continuamente éste debe entregar al paciente los mejores cuidados que podrán ser de valor a los pacientes de cáncer en el futuro.

El desarrollo que ha tomado la investigación clínica en cáncer en las últimas décadas ha sido exponencial. Sin embargo aún carecemos de una homogeneidad metodológica que haga universalmente comparable los resultados obtenidos por los diferentes investigadores. Definiremos los conceptos generales de la metodología investigativa y la estadística aplica-

da para concluir con una propuesta a fin de hacer más confiables y extrapolables los resultados obtenidos de la investigación a los pacientes, en última instancia los beneficiarios finales de todo el esfuerzo.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

FUENTES DEL CONOCIMIENTO TERAPEUTICO

1.- Casos anecdóticos: son reportes de un caso infrecuente o problema, y sólo poseen valor de casuística.

2.- Registros de población: son estadísticas de ciudades o países a partir de nacimientos o defunciones.

3.- Registros de hospitales: son estadísticas hospitalarias por patología, ingresos, egresos, tiempo promedio de internación, etc.

4.- Estudios retrospectivos: son análisis a posteriori de pacientes anteriormente tratados.

5.- Estudios de dosis y esquemas de administración: son los estudios de fase I.

6.- Estudios prospectivos de eficacia: son los estudios de fase II.

7.- Estudios prospectivos con controles randomizados: son los estudios de fase III.

8.- Estudios de post venta: son los estudios de fase IV.

9.- Bases de datos: son la recopilación de diferentes investigadores que se incluyen en una base de datos común computada.

INVESTIGACION CLINICA

La investigación clínica se basa en un óptimo cuidado del paciente junto a la bioestadística, la recopilación de los datos y las consideraciones de la ética.

PRINCIPIO DE LOS ENSAYOS CLINICOS: definimos a los ensayos clínicos como experimentos en humanos a fin de evaluar potenciales drogas antitumorales.

Previamente se realizan los estudios preclínicos que comprenden las

pruebas de laboratorio en un panel animal de la droga en estudio a fin de rechazar drogas ineficaces.

ESTUDIO FASE I

Comprenden la relación entre las dosis, el esquema de administración y la toxicidad. Se define clásicamente como a la dosis máxima tolerada determinada en seres humanos para un esquema dado de un agente de demostrada actividad antitumoral en sistemas preclínicos. El objetivo de este estudio es determinar la naturaleza de los efectos colaterales de esta droga en forma cualitativa (cuales son los órganos o sistemas comprometidos) y cuantitativa (la extensión, duración y reversibilidad del daño para cada órgano o sistema). Además de la elección del esquema y de la selección de los pacientes los pasos básicos en los estudios de fase I incluyen la selección de una dosis inicial y un método de escalación de dosis. Forma práctica en los estudios clínicos actuales, se comienza como dosis inicial con el tercio de la dosis tóxica demostrada en los sistemas animales, perro o mono. Para realizar escalación de dosis suelen utilizarse esquemas tipo Fibonacci o modificaciones del mismo.

ESTUDIO FASE II

El objetivo es identificar tipos tumorales para los cuales un tratamiento nuevo parece tener eficacia.

En su definición clásica serían estudios en los cuales en base a la dosis recomendada y esquema de una droga que demostraron los estudios previos en fase I son probados en una variedad de tipos tumorales para deter-

minar el espectro de actividad. Uno de los cambios en los últimos años en la evaluación de este tipo de estudios es que ha variado desde estudios orientados hacia la drogas, hacia estudios orientados hacia modelos tumorales diferentes. Podemos realizar estudios fase II en tumores humanos sensibles o bien realizar estudios fase II en tumores clásicamente resistentes para los cuales se suele utilizar carcinoma de páncreas, carcinoma renal, carcinoma de esófago, tumores no pequeñas células de pulmón y melanoma maligno diseminado.

ESTUDIO FASE III:

Compara el nuevo tratamiento con el mejor tratamiento disponible con respecto a eficacia y toxicidad. Busca mejorar el índice terapéutico.

El estudio fase II de una nueva droga es un estudio en el cual se administra una droga o combinación de drogas a grandes números de pacientes a fin de contestar tres preguntas: 1 - Si se confirma la eficacia previamente vista en los estudios de fase II. 2 - Si algún nuevo hecho no esperado, como sea alguna nueva eficacia o algún nuevo efecto colateral no fue previamente determinado. 3 - Cual es el valor de la droga en comparación con otras terapias potenciales para el tumor dado.

Los estudios fase III son un desafío muy importante. Son mucho más que el solo hecho de confirmar los hallazgos de los estudios previos, sino que es un intento de una identificación completa de la eficacia y características de la droga o tratamiento. La mayoría de los estudios fase III son ensayos clínicos controlados.

ESTUDIOS FASE IV

Son estudios de nuevas dosis, vías o combinaciones. Asimismo puede detectar toxicidades menos frecuentes. Son estudios de post venta en la fase comercial de la droga.

CONCEPTOS BASICOS EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL

El punto más importante que marca el experimento exitoso y lo distingue del fracaso es aquel donde los datos del cual se derivan son interpretables. Este experimento es llevado a cabo cada vez que un médico trata a un paciente. Pero el experimento se transforma en un estudio clínico valedero solamente cuando este estudio es llevado a cabo bajo condiciones controladas en orden de descubrir un efecto desconocido, o reconocer la validez de una hipótesis. El término de condiciones controladas no siempre significa la comparación mediante estudios prospectivos, aunque muchas veces el término de ensayo controlado se usa en este sentido.

Los ensayos clínicos llevan a la ciencia médica la metodología aplicada en otras ciencias a partir del método científico. Recordamos que el método científico consta de las siguientes etapas: observación, hipótesis, verificación de la hipótesis y resolución sobre la hipótesis. Este, que es el método científico aplicado a la física, a la química o a la biología, está complementado por el método estadístico para el análisis de los datos. El método estadístico se planifica mediante una serie de etapas que consisten en un objetivo del estudio luego del cual se determina cual va a ser el universo sobre el cual ha de realizarse dicho estudio. Luego se determina cómo se efectuará la medición y se describe cual va a ser la información

necesaria a recoger. Más adelante se detalla donde se obtienen los datos y cómo se obtienen para arribar a una comparación entre los mismos, y elaborarlos más adelante en función del tiempo. Dentro del método estadístico se realiza la recolección de los datos y luego se los elabora mediante una revisión, clasificación, recuento, presentación y resumen de los datos incluidos en el estudio. Más adelante se realiza la descripción de los datos con su posterior análisis y una interpretación de los mismos arribando a las conclusiones.

Extrapolando este método científico ideal con su método estadístico a la biología y más específicamente al estudio de distintos medicamentos administrados a los seres humanos se arriba a los estudios clínicos controlados que aplican estos principios a la acción de las drogas antitumorales en los seres vivos.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR

INSTITUTO NACIONAL DEL CANCER DE LOS ESTADOS UNIDOS

El Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos tiene una división del tratamiento del cáncer con una rama que es el programa de evaluación de las terapias del cáncer. Este programa es el que desarrolla la investigación clínica dentro de los Estados Unidos y que por el valor y capacidad de esta Institución tiene normas que se proyectan a la investigación clínica en todo el mundo.

Esta Institución publica un Manual del Investigador para unificar los criterios al respecto por los investigadores de instituciones en otros países del mundo.

Además este Instituto ha desarrollado una clasificación de drogas antineoplásicas en estudio, potencialmente anticancerígenas en el hombre, dividiéndolas entre grupos: el grupo A incluye drogas que están en ensayo clínico temprano (fase I y fase II) en ciertos tumores específicos. La aceptación del protocolo de investigación y la distribución de las drogas están limitadas a investigadores clínicos. Las drogas del grupo B incluyen aquellas que ya han sido probadas en ensayos fase II y son de interés clínico. La aceptación del protocolo y la distribución de las drogas se extienden e incluyen grupos cooperativos de aquellos investigadores que tienen contrato con el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos y a distintos centros de cáncer. Las drogas del grupo C son aquellas que han demostrado eficacia en un tipo tumoral dado en más de un estudio clínico, que alteran la biología de la enfermedad en cuestión y que pueden ser administradas en forma segura por los médicos adecuadamente entrenados sin requerir soporte clínico especializado o instalación muy sofisticada. Este grupo incluye por ejemplo,

a drogas como la estreptozotocina en el caso del carcinoma insular de páncreas y de los tumores carcinoides o a las nitrosoureas para el carcinoma de colon y estómago o malanoma, a la azaticidina para ciertas leucemias mieloides agudas refractarias, etc. Estas drogas del grupo C están disponibles para ser usadas por médicos para indicaciones específicas. Existe un procedimiento para ser seguido en caso de solicitar la obtención de drogas del grupo C a través del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos para ensayos clínicos: 1 - El médico tiene que ser registrado por el Instituto Nacional del Cáncer como un investigador y haber completado el formulario FDA 1573.

2 - Una solicitud escrita de la droga indicando también la enfermedad a ser tratada que debe ser remitido a la Institución proveedora y

3 - el uso de las drogas estará limitado a las indicaciones descriptas en los lineamientos y protocolos que se le proveerán al investigador.

4 - Todas las reacciones adversas deben ser reportadas a la División de Drogas Investigativas del Instituto Nacional del Cáncer.

5 - Contrastando con los procedimientos usuales para obtener drogas del grupo C, algunas drogas como el tetrahidrocannabinol será distribuido a las farmacias de los hospitales registrados por el Instituto Nacional del Cáncer como guías habituales de distribución. En los últimos años más de 300 farmacias fueron registradas para participar en este programa, los médicos que requieren información sobre farmacias particulares en sus áreas deben ponerse en contacto con la oficina del Jefe de la División de Drogas Investigacionales del Instituto Nacional del Cáncer.

Las características principales del Instituto Nacional del Cáncer de

Los Estados Unidos incluyen la descripción de fondos que soportan estos programas (fondos propios o fondos de instituciones privadas), desarrollo de programas de investigación clínica, las normas que deben seguirse para los distintos tipos de estudios (fase I, fase II, fase III). Normas para la planificación y ejecución de los estudios clínicos incluyendo la normatización de los protocolos de investigación, la organización de los estudios clínicos y los formularios de drogas clasificadas por sus tipos según ya hemos visto previamente.



USAL
UNIVERSIDAD
DEL SALVADOR