



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**Impacto de la Trombocitopenia inducida por Quimioterapia en la dosis
y esquema de tratamiento en pacientes con
cáncer ginecológico o digestivo**

Alumno: Andrés Varela Argent

Tutor: Patricio Más Serrano

Curso: 2018/19

INDICE

| | |
|--|-----------|
| 1. Listado de Abreviaturas | 4 |
| 2. Resumen del Protocolo | 5 |
| 3. Título del estudio | 7 |
| 4. Investigador / Coordinador | 7 |
| 5. Procedimiento y programa del estudio | 7 |
| 6. Introducción | 8 |
| a. Información general | 8 |
| b. Hipótesis | 11 |
| c. Justificación del estudio | 11 |
| 7. Diseño del estudio | 12 |
| 8. Cronograma del estudio | 13 |
| 9. Objetivos | 13 |
| a. Objetivo primario | 13 |
| b. Objetivos secundarios | 13 |
| 10. Criterios de valoración | 13 |
| a. Variables descriptivas | 13 |
| b. Variables de resultados | 14 |
| 11. Métodos | 15 |
| a. Población a estudio | 15 |
| b. Criterios de selección | 15 |
| i. Criterios de inclusión | 15 |
| ii. Criterios de exclusión | 15 |

| | |
|---|-----------|
| c. Criterios de validez del CRD | 16 |
| d. Tratamiento | 16 |
| e. Recursos de información | 17 |
| f. Justificación del tamaño de la muestra | 18 |
| g. Métodos para la obtención de datos | 20 |
| i. Gestión de datos | 20 |
| ii. Análisis estadístico | 22 |
| 12. Aspectos Éticos | 23 |
| 13. Seguimiento de información de eventos adversos | 24 |
| 14. Plan publicación resultados | 24 |
| 15. Enmiendas al protocolo | 25 |
| 16. Conservación de los registros | 25 |
| 17. Limitaciones del estudio | 26 |
| 18. Referencias | 26 |
| 19. Anexos | 30 |
| I. Instrucciones de cumplimentación del CRD | 31 |
| II. Cuaderno de recogida de datos (CRD) | 38 |
| III. Compromiso y acuerdo de confidencialidad | 46 |
| IV. Conformidad del CEIC | 46 |
| V. Clasificación de la AEMPS | 46 |

1. Listado de abreviaturas

| | |
|-------|---|
| AA | Acontecimiento Adverso |
| AAG | Acontecimiento Adverso Grave |
| AEMPS | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios |
| ALT | Alanina Aminotransferasa |
| AST | Aspartato Aminotransferasa |
| BPC | Buena Práctica Clínica |
| CEIC | Comité Ético de Investigación Clínica |
| CRD | Cuaderno de Recogida de Datos |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group (estado funcional) |
| ESA | Erythropoiesi-stimulating agents |
| ESMO | European Society for Medical Oncology |
| EMA | European Medicine Agency |
| FIGO | Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique |
| G-CSF | Granulocyte-colony stimulating factor |
| ICH | International Conference of Harmonization |
| IP | Investigador Principal |
| LLC | Leucemia Linfocítica Crónica |
| MPE | Manual de procedimiento del estudio |
| NCI | National Cancer Institute |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PTI | Trombocitopenia Inmune Primaria |
| RR | Riesgo Relativo |
| SEFH | Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria |
| SEOM | Sociedad Española de Medicina Oncológica |
| TNM | "T" Tumor, "N" Ganglio, "M" Metástasis |
| TPO | Trombopoyetina |
| TRA | Agonista del Receptor de Trombopoyetina |

2. Resumen del Protocolo

Título del protocolo.

Impacto de la Trombocitopenia inducida por Quimioterapia en la dosis y esquema de tratamiento en pacientes con cáncer ginecológico o digestivo.

Investigador.

Andrés Varela Argent

Departamento Médico Onco-Hematología

C/ Serrano Galvache, 23 Madrid

andres.varela@goumh.umh.es

Introducción

La trombocitopenia es una patología o afección en la que se produce un recuento bajo de plaquetas provocado por distintas causas. Las cifras plaquetarias consideradas dentro de la normalidad en sangre periférica se sitúan por encima de las $150 \times 10^9/L$. Los tratamientos quimioterápicos pueden producir trombocitopenia por distintas causas; Induciendo una mielosupresión en médula ósea provocando una destrucción de los megacariocitos con la consiguiente reducción de la producción de plaquetas, destrucción de las plaquetas en sangre periférica³ o por toxicidad hepática provocando una disminución de la producción de Trombopoyetina (TPO) lo que conlleva a una menor producción de plaquetas.

Las trombocitopenias grado 2-4 (cifras de plaquetas inferiores a $75 \times 10^9/L$) son las que pueden conllevar retraso en los ciclos, reducción de las dosis de quimioterapia o incluso la necesidad de transfusiones de plaquetas. La trombocitopenia en cáncer se produce principalmente en aquellos regímenes basados en inhibidores de la síntesis del DNA como los Platinos o antimetabolitos como la Gemcitabina. Alrededor del 70% de los pacientes con cáncer colorectal u cáncer de ovario entre otros, tratados con Oxaliplatino sufre trombocitopenia de algún grado⁸.

Las citopenias inducidas por quimioterapia se traducen en una reducción de la dosis de quimioterapia pautada o en el retraso del ciclo de quimioterapia programado¹⁶ donde la trombocitopenia o anemia puede generar un retraso de los ciclos de quimioterapia en el 8,2% de los ciclos programados alcanzándose una mediana de retraso de 17 días para los pacientes tratados con la dosis completa pautada¹⁷.

Hipótesis

La hipótesis en base a la cual se plantea este estudio es que el tratamiento quimioterápico y con los nuevos tratamientos de terapia dirigida se produce una trombocitopenia \geq Grado 2 ($\leq 75 \times 10^9/L$ plaquetas) en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer ginecológico o digestivo lo que se

traduce en que el 5-10% de los pacientes sufren una reducción de la dosis de quimioterapia programada o un retraso en el esquema de tratamiento.

Objetivos

Objetivo principal.

Frecuencia y Riesgo Relativo (RR) de padecer trombocitopenia grado ≥ 2 en pacientes tratados con quimioterapia.

Objetivos secundarios.

RR de padecer un retraso en el tiempo para recibir el siguiente ciclo de quimioterapia o reducción de la dosis de quimioterapia programada. Tiempo medio en producirse el nadir (cifra de plaquetas mas baja). Tiempo medio en recuperar la cifra de $100 \times 10^9/L$ plaquetas tras el nadir.

Diseño

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, para valorar la repercusión de la trombocitopenia inducida por quimioterapia (incluidos regímenes basados en antraciclinas, taxanos, platinos, antimetabolitos, etc.) y tratamientos de última generación como las terapias dirigidas en pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico o digestivo.

Población a estudio y tamaño de la muestra

La población a estudio consiste en todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años diagnosticados de Cáncer Ginecológico o Digestivo que hayan iniciado tratamiento quimioterápico entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018.

Según estudios y publicaciones anteriores, se estima que la trombocitopenia grado 2-4 inducida por quimioterapia se sitúa entre un 5-10% de los pacientes tratados con cáncer ginecológico o digestivo. Por ello se calcula el tamaño de la muestra con un intervalo de confianza del 95%, una precisión del 2% y una proporción de trombocitopenia inducida por quimioterapia esperada del 7%.

Cronograma y recogida de datos

Se espera realizar el registro de los datos de cada paciente a lo largo de todo el periodo de tratamiento hasta el hemograma posterior al último ciclo de quimioterapia.

La recogida de datos se realizará con un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) autocopiativo por paciente diseñado específicamente para este estudio.

3. Título del estudio

Impacto de la Trombocitopenia inducida por Quimioterapia en la dosis y esquema de tratamiento en pacientes con cáncer ginecológico o digestivo.

Código. CGD19

4. Investigador / Coordinador

Andrés Varela Argent

Departamento Médico Onco-Hematología

C/ Serrano Galvache, 23 Madrid

andres.varela@goumh.umh.es

5. Procedimiento y Programa de trabajo del estudio

El procedimiento a seguir del presente protocolo de estudio observacional desde sus inicios hasta la publicación de resultados será el siguiente.

Una vez consensuado y confirmado el protocolo del estudio por un especialista en la materia, se contactará con el sponsor para la financiación del estudio. Se abrirá un periodo de 3 meses donde el sponsor puede corregir, añadir o eliminar partes del protocolo siempre con el acuerdo de todas las partes implicadas. Se procederá a realizar todos los trámites correspondientes siempre de acuerdo con lo establecido por La Declaración de Helsinki y el Código de buenas prácticas (CBP) y cumpliendo con las normativas locales que regulan los aspectos éticos y legales de la investigación.

1. Envío a la Agencia Española para su clasificación

Se considera que al ser un estudio observacional retrospectivo se clasificará con Estudio No EPA

2. Aprobación CEIC

Al ser un estudio observacional solo será necesario y se espera la aprobación por parte del CEIC del hospital del Investigador Principal (IP)

3. Envío para el Registro Español de Ensayos Clínicos

Previo al inicio del estudio se registrará el estudio en la web oficial de la AEMPS
<https://reec.aemps.es>

4. Se procede a la firma de contrato con las distintas entidades participantes una vez recogida toda la documentación necesaria del investigador y co-investigador si lo hubiese.
5. Información a las Comunidades Autónomas sobre el inicio del estudio y entrega de la documentación pertinente en aquellas Comunidades donde sea un requisito específico.
6. Se establece un periodo de trabajo de recogida de datos de 4 meses desde el inicio del estudio en cada centro de manera individual. Al ser un estudio retrospectivo de recogida de datos de las historias clínicas, se decide que el periodo para incluir pacientes no sea demasiado extenso para no demorar los resultados.
7. Una vez finalizado se informará a las autoridades competentes el cierre del estudio.
8. El Investigador Principal realizará el informe final de los resultados y conclusiones y se lo enviará a los diferentes investigadores de cada centro y al sponsor si por contrato así queda acordado.
9. Publicación y divulgación de resultados.

6. Introducción

a. Información general

La trombocitopenia es una patología o afección en la que se produce un recuento bajo de plaquetas provocado por distintas causas. Las cifras plaquetarias consideradas dentro de la normalidad en sangre periférica son aquellas que se sitúan por encima de las $150 \times 10^9/L$. Según la clasificación del National Cancer Institute (NCI)¹, la trombocitopenia puede ser Grado 1 cuando el recuento de plaquetas se sitúa entre $150 \times 10^9/L$ y $75 \times 10^9/L$, Grado 2 cuando las cifras de plaquetas se sitúan entre $75 \times 10^9/L$ y $50 \times 10^9/L$, Grado 3 cuando el recuento de plaquetas está entre $50 \times 10^9/L$ y $25 \times 10^9/L$ y Grado 4 cuando la cifra de plaquetas es inferior a $25 \times 10^9/L$. La trombocitopenia puede aparecer como un hallazgo casual en el hemograma o en el con manifestaciones hemorrágicas espontaneas cutáneo-mucosas y/o de órganos internos. La trombocitopenia puede ser de origen inmune, debido

a infecciones, exposición a radiación o producida por agentes externos como heparina o quimioterapia.

La trombocitopenia en el cáncer se puede producir debido a diferentes causas; trombocitopenia por efecto directo del cáncer en aquellos casos en los que hay afectación de la médula, esplenomegalia debido al tumor, trombocitopenia como consecuencia de microangiopatía como la vasculitis, desórdenes inmunes como la PTI o la LLC o debido a la toxicidad producida por fármacos como la quimioterapia o los nuevos tratamientos de terapia dirigida en cáncer². Los tratamientos quimioterápicos pueden producir trombocitopenia por distintas causas; Induciendo una mielosupresión a nivel de la médula ósea provocando una destrucción de los megacariocitos con la consiguiente reducción de la producción de plaquetas, a nivel de sangre periférica provocando de forma directa la destrucción de las plaquetas³ o incluso por toxicidad hepática provocando una disminución de la producción de Trombopoyetina (TPO) lo que conlleva a una menor producción de plaquetas.

Las trombocitopenias grado 2-4 (cifras de plaquetas inferiores a $75 \times 10^9/L$) son las que pueden conllevar retraso en los ciclos, reducción de las dosis de quimioterapia o incluso la necesidad de transfusiones de plaquetas. Normalmente las trombocitopenias ocurren entre el día 3 y 7 posterior al inicio del ciclo de quimioterapia alcanzando el nadir el día +14 y produciéndose la recuperación de las cifras de plaquetas alrededor de 28 días tras el inicio del ciclo de quimioterapia⁴.

Diferentes publicaciones han mostrado que la incidencia de la trombocitopenia inducida por quimioterapia varía según la quimioterapia y dosis utilizada alcanzando cifras de 64,2% para los pacientes tratados con regímenes de Gemcitabina o del 21,9% en pacientes tratados con regímenes que incluyen taxanos mientras que dependiendo del tipo de cáncer se pueden alcanzar cifras de 61,7% de trombocitopenia en pacientes con cáncer colorrectal o en el caso del cáncer de mama cifras del 37,6%⁵. Los nuevos fármacos de terapia dirigida en monoterapia o añadidos a la quimioterapia también muestran unos porcentajes de trombocitopenia que imposibilita el seguimiento del tratamiento de estos, la reducción de dosis o la parada temporal de la pauta establecida.

Las Guías de diagnóstico y tratamiento publicadas por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)⁶ o por la European Society for Medical Oncology (ESMO)⁷

proponen el abordaje de los diferentes tipos de Cáncer ginecológico o digestivo con procedimientos quirúrgicos para la extirpación del tumor existente (normalmente en estadios iniciales), radioterapia localizada sobre la zona afectada y/o quimioterapia y terapia dirigida. En estadios más avanzados, los tratamientos quimioterápicos indicados suelen estar basados en platinos, taxanos y antimetabolitos a los que en los últimos años se han sumado diversidad de nuevos tratamientos de terapia dirigida.

La trombocitopenia en cáncer se produce principalmente en aquellos regímenes basados en inhibidores de la síntesis del DNA como los Platinos o antimetabolitos como la Gemcitabina. Alrededor del 70% de los pacientes con cáncer colorectal u cáncer de ovario entre otros, tratados con Oxaliplatino (compuesto basado en platino de 3ª generación) sufre trombocitopenia de algún grado⁸. En un estudio retrospectivo del University Medical Center of Utrecht mostraron que las combinaciones de tratamiento de tumores sólidos que incluyen Gemcitabina o Paclitaxel son regímenes que provocan trombocitopenia ($\leq 100 \times 10^9/L$) en el 64,4% y 59,3% respectivamente y en menor medida combinaciones que incluyen etopósido. Las trombocitopenias grado 2-4 que son las que se mostraron clínicamente relevantes se produjeron en el 54% de los pacientes⁹.

En una revisión de Mitchell S y Cairo MD¹⁰ sobre las limitaciones de la quimioterapia mielosupresiva en pacientes con cáncer de ovario o testículo muestran que la trombocitopenia inducida por la quimioterapia conlleva que un 20-25% de pacientes sufren un nadir por debajo de $50 \times 10^9/L$ y alrededor del 10-15% un nadir por debajo de $20 \times 10^9/L$.

Diversas publicaciones ofrecen cifras que varían entre el 9-10% en pacientes tratados con regímenes quimioterápicos que incluyen platino o Gemcitabina, el 5.0% aquellos que incluyen antraciclinas o 1,9% en aquellos tratamientos que incluyen taxanos¹¹. Estas cifras aumentan hasta alcanzar trombocitopenias grado ≥ 3 en el 34% de los pacientes con cáncer gástrico metastásico tratados con la combinación Docetaxel-Cisplatino a los que se le añade el 5-Fluorouracilo¹²

En los últimos años han surgido nuevos fármacos de terapia dirigida que actúan a nivel inmunológico como los inhibidores PD-1, anticuerpos monoclonales que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos como el Bevacizumab u otras terapias diana como los inhibidores de las proteínas PARP (Olaparib o Niraparib)¹³, etc. Estos nuevos tratamientos han demostrado ser eficaces y generalmente con menos efectos adversos,

aunque no exentos de ellos. Estudios publicados recientemente parece que muestran una mayor eficacia en líneas más tempranas de tratamiento en pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad ya sea en monoterapia o como agentes coadyuvantes de la quimioterapia, pero también se muestran toxicidad hematológica donde la trombocitopenia grado 3 y 4 se puede observar en el 12% y 6% de los pacientes respectivamente¹⁴.

Recientes publicaciones en el tratamiento de cáncer gástrico avanzado HER2-positivo con los nuevos fármacos como Trastuzumab emtansine muestran un 11% de pacientes que sufren trombocitopenia grado 3 o mas¹⁵.

Las citopenias inducidas por quimioterapia se traducen en una reducción de la dosis de quimioterapia pautaada o en el retraso del ciclo de quimioterapia programado¹⁶ donde la trombocitopenia o anemia puede generar un retraso de los ciclos de quimioterapia en el 8,2% de los ciclos programados alcanzándose una mediana de retraso de 17 días para los pacientes tratados con la dosis completa pautaada¹⁷.

b. Hipótesis

La hipótesis en base a la cual se plantea este estudio es que el tratamiento quimioterápico y con los nuevos tratamientos de terapia dirigida se produce una trombocitopenia \geq Grado 2 ($\leq 75 \times 10^9/L$ plaquetas) en alrededor del 10% de los pacientes con cáncer ginecológico o digestivo lo que se traduce en que el 5-10% de los pacientes sufren una reducción de la dosis de quimioterapia programada o un retraso en el esquema de tratamiento.

c. Justificación del estudio

Las poblaciones de pacientes incluidas en los ensayos clínicos son, por definición mas restringidas que los pacientes que reciben un tratamiento en un contexto clínico. Los ensayos clínicos proporcionan información esencial sobre la eficacia y seguridad de un fármaco, pero no siempre detallan de manera precisa la evolución y repercusión de las toxicidades hematológicas. Los datos observacionales pueden ampliar y aumentar los conocimientos existentes, lo que comprende la identificación de pautas y tratamientos óptimos para poblaciones de pacientes especiales (por ejemplo, ancianos, pacientes de riesgo desfavorable) que es improbable que estén suficientemente representados en los ensayos clínicos. Además, los datos reales pueden ayudar a definir que pacientes podrían beneficiarse de un tratamiento preventivo de los Acontecimientos Adversos (AAs),

trombocitopenia en este caso, y así mejorar el tratamiento pautado para la patología diagnosticada.

Aunque existen distintas publicaciones de estudios en la literatura científica sobre la repercusión de la toxicidad hematológica, estos se centran principalmente en la neutropenia y en menor medida en la anemia. Las publicaciones sobre la trombocitopenia inducida por quimioterapia y su implicación en posteriores ciclos de tratamiento o en la dosis, no son tantos o muy pocos al menos hasta donde alcanza nuestro conocimiento los estudios que incluyen los fármacos de nueva generación para estos tipos de cáncer.

7. Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico, para valorar la repercusión de la trombocitopenia inducida por quimioterapia (incluidos regímenes basados en antraciclinas, taxanos, platinos, antimetabolitos, etc.) y tratamientos de última generación como las terapias dirigidas en pacientes que reciben quimioterapia para el tratamiento del cáncer ginecológico o digestivo.

En base a la incidencia anual de estas patologías y el cálculo de la muestra necesario para demostrar el objetivo principal, se establece la participación de 4 centros del territorio nacional. Los pacientes se incluirán al estudio de forma consecutiva siempre cumpliendo con los criterios de inclusión/exclusión. Los centros deberán realizar un registro donde se documentará el modo en el que los pacientes son incluidos o excluidos del estudio para evaluar la representatividad de la población del estudio. En caso necesario, podrá aumentarse el número de centros durante el estudio para conseguir el objetivo del número de pacientes programado. De este modo evitamos así que un número de pacientes insuficiente nos alterase los resultados.

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se contemplan visitas ni procedimientos exigidos por el protocolo; No se impone una terapia por protocolo, procedimiento diagnóstico o terapéutico o programa de visitas. Los pacientes serán diagnosticados, tratados con la medicación y la frecuencia de visitas de acuerdo con la práctica clínica habitual. El normal seguimiento de visitas al paciente será el habitual para estos pacientes y no estará influenciado por el investigador.

8. Cronograma

Se espera realizar el registro de los datos de cada paciente a lo largo de todo el periodo de tratamiento hasta el hemograma posterior al último ciclo de quimioterapia.

| Día inicio ciclo nº: | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 ^a | | | | | |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Recogida datos | Datos 1 | Datos 2 | Datos 3 | Datos 4 | Datos 5 | Datos 6 | Datos 7 | | | | | |
| Criterio de Inclusion/Exclusion | X | | | | | | X ^b | | | | | |
| Datos demográficos | X | | | | | | | | | | | |
| Diagnóstico | X | | | | | | | | | | | |
| Hemograma | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Bioquímica | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Datos intermedios | Datos 1.2 | Datos 1.3 | Datos 2.2 | Datos 2.3 | Datos 3.2 | Datos 3.3 | | Datos 4.2 | Datos 4.3 | Datos 5.2 | Datos 5.3 | Datos 6.2 |
| Hemograma | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |
| Bioquímica | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x | x |

^a Datos 7 corresponde al siguiente analítica posterior al último ciclo de quimioterapia
^b Se recogerán solo los datos correspondientes al estado funcional

9. Objetivos

a. Objetivo primario

Frecuencia y Riesgo Relativo (RR) de padecer trombocitopenia grado ≥ 2 en pacientes tratados con quimioterapia.

b. Objetivos secundarios

b1 RR de padecer un retraso en el tiempo para recibir el siguiente ciclo de quimioterapia o reducción de la dosis de quimioterapia programada.

b2 Tiempo medio en producirse el nadir (cifra de plaquetas mas baja)

b3 Tiempo medio en recuperar la cifra de $100 \times 10^9/L$ plaquetas tras el nadir.

b4 Frecuencia de transfusiones de plaquetas y de Trombocitopenia grado 4 ($\leq 25 \times 10^9/L$) durante el periodo de tratamiento

b5 Describir factores de riesgo relacionados con la trombocitopenia

10. Criterios de valoración

a. Variables descriptivas

Las variables que se pretende obtener y que luego servirán para hacer un análisis descriptivo de la muestra son:

Demografía: *Edad, Sexo, talla, peso, IMC*

Estado funcional: *Estado funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) e Índice de Karnofsky*

Diagnóstico: *Tipo de cáncer y Subtipo, Clasificación por Estadio y/o TNM ("T" Tumor, "N" Ganglio, "M" Metástasis), Grado histológico, comorbilidades y antecedentes neoplásicos.*

Para la descripción de la población de estudio con las variables citadas en cursiva se utilizarán frecuencias, medias y desviaciones y medianas e intervalos.

b. Variables de resultado

I. Objetivo primario

Se define como el porcentaje de pacientes que padecen un recuento de plaquetas inferior a $75 \times 10^9/L$ en cualquier momento durante el periodo de tratamiento de la patología. La medición de los niveles se realiza con los análisis habituales programados según práctica clínica.

II. Objetivos secundarios

b1 El Riesgo Relativo de padecer un retraso en la dosis viene definido como el tiempo que pasa desde el día de inicio programado para el siguiente ciclo de quimioterapia y el día real de inicio de esta debido a un recuento bajo de plaquetas que le impide tratamiento según ficha técnica.

b2 Se considerará nadir el día en el que el hemograma documenta el recuento de plaquetas mas bajo entre dos ciclos de tratamiento. Por lo tanto, a efectos prácticos, el tiempo hasta el nadir será el tiempo transcurrido entre el día de inicio del ciclo de quimioterapia y el día en que se encuentra el recuento de plaquetas más bajo.

B3 El tiempo trascurrido hasta la recuperación de las cifras de plaquetas superior a $100 \times 10^9/L$ se define como el tiempo trascurrido desde el día que se obtiene la cifra más baja de plaquetas (nadir) y la fecha en que las cifras de plaquetas se sitúan por encima de $100 \times 10^9/L$.

b4 La frecuencia transfusional se valora en base al número de transfusiones necesarias semanalmente administradas por decisión del Clínico según práctica clínica. La Trombocitopenia Grado 4 se define como un recuento de plaquetas en sangre periférica inferior a $25 \times 10^9/L$

b5 Se analiza la relación entre los datos demográficos, diagnóstico y datos basales con el resultado de trombocitopenia de los pacientes.

11. Métodos

a. Población a estudio

La población a estudio consiste en todos los pacientes consecutivos mayores de 18 años diagnosticados de Cáncer Ginecológico o Digestivo que hayan iniciado tratamiento quimioterápico entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018. Los pacientes con cáncer digestivo incluidos serán aquellos pacientes diagnosticados de cáncer de esófago, cáncer de estómago, cáncer de colon y cáncer de colorrectal o del recto. Para el cáncer ginecológico serán aquellas mujeres con un diagnóstico de cáncer de cuello uterino, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer de vagina y cáncer de vulva. Debido a la alta incidencia y que se puede considerar como una entidad propia, no se incluye para este estudio el cáncer de mama dentro de los tipos de cáncer ginecológico.

Los pacientes serán incluidos siempre que cumplan los criterios de inclusión, no tengan ningún criterio de exclusión abajo especificado y cumplan con este periodo de selección. Los pacientes incluidos deben haber sido tratados al menos con una dosis de quimioterapia. El periodo de seguimiento de pacientes en el estudio se extiende hasta finalizar el último ciclo de quimioterapia y el consiguiente análisis hematológico.

Se decide por tanto un periodo de inclusión de 12 meses y la población estimada para demostrar una frecuencia de trombocitopenia del 7% de la población del estudio se sitúa en 695 pacientes que serán distribuidos por hospital según el número anual de pacientes diagnosticados con estos tipos de cáncer y con un mínimo de 175 pacientes por hospital y un máximo de 200 con el ánimo de disminuir, dentro de lo posible, el sesgo de selección que se pudiera producir debido a las diferentes características geográficas y poblacionales, protocolos internos del hospital, etc.

b. Criterios de selección

i. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años.

Diagnóstico confirmado de cáncer digestivo que requiere tratamiento quimioterápico.

- Cáncer de esófago (Incluidos los positivos para HER2)
- Cáncer de estómago
- Cáncer colorrectal
- Cáncer de colon
- Cáncer de recto

Diagnóstico confirmado de cáncer ginecológico que requiere tratamiento quimioterápico.

- Cáncer de cuello uterino
- Cáncer de ovario
- Cáncer de endometrio-útero
- Cáncer de vagina
- Cáncer de vulva

Pacientes que tengan al menos tres ciclos de quimioterapia programados

Pacientes que hayan recibido al menos una dosis de quimioterapia como tratamiento del cáncer diagnosticado.

Pacientes a los que se les pautó una terapia de mantenimiento con los nuevos fármacos tras el tratamiento quimioterápico con una duración máxima de 12 meses.

ii. Criterios de exclusión

Cirugía mayor 28 días previos o cirugía menor 3 días previos al ciclo de quimioterapia.

Transfusión de plaquetas 15 días previos al inicio de la inclusión en el estudio.

Pacientes con recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$, sin recuento de plaquetas o hemorragia activa al menos 10 días antes del inicio de la quimioterapia.

Evidencia documentada de infección 2 semanas previo al inicio de la inclusión en el estudio.

Pacientes que estén tomando fármacos inmunomoduladores.

Pacientes que hayan recibido radioterapia en los dos meses previos al inicio de la quimioterapia o que vayan a someterse a radioterapia durante el periodo de tratamiento.

Pacientes que continúen con el tratamiento quimioterápico inicialmente programado 9 meses posterior a la finalización del periodo de reclutamiento.

Pacientes con Enfermedad de Gaucher, Cirrosis hepática o Mielofibrosis.

c. Criterios de validez de datos

Se considerará como “No valido” aquel CRD que no haya registrado las tres hojas de obligada cumplimentación que incluyen los datos demográficos, datos de diagnóstico y hemograma. En el caso de que el paciente haya sufrido una trombocitopenia grado ≥ 1 y no tenga al menos registrado un hemograma por ciclo de tratamiento también será considerado como NO valido. El CRD No valido no será tenido en cuenta para los posteriores análisis estadísticos.

d. Tratamiento

Al ser un estudio observacional retrospectivo no se considera la intervención con fármacos fuera de la práctica clínica, cabe destacar que el uso de distintos tratamientos no es el factor principal de investigación. Los tratamientos aplicados para cada patología, así como los distintos tratamientos de soporte que se puedan utilizar durante el periodo a análisis estará siempre dentro de la práctica clínica habitual. El uso de cualquier fármaco de soporte destinado a combatir una eventual bajada del recuento de plaquetas o a

mejorar los niveles de plaquetas o que pueda interferir sobre el objetivo principal de este estudio deberá introducirse en el cuaderno de recogida de datos especificando la dosis que se le prescribe al paciente, la fecha de inicio, duración y esquema de tratamiento.

e. Recursos de información

Grados de toxicidad hematológica NCI – Citopenias

| | Hemoglobina | Neutrófilos | Plaquetas |
|----------------|--------------|-------------------------------|------------------------------|
| Grado 1 | 12 - 10g/dL | 2000 - 1500 / mm ³ | 150 - 75 x10 ⁹ /L |
| Grado 2 | 10 - 8 g/dL | 1500 - 1000 / mm ³ | 75 - 50 x10 ⁹ /L |
| Grado 3 | 8 - 6,5 g/dL | 1000 - 500 / mm ³ | 50 - 25 x10 ⁹ /L |
| Grado 4 | < 6,5 g/dL | < 500 / mm ³ | < 25 x10 ⁹ /L |

Escalas de estado funcional. ECOG y Karnofsky.

1. ECOG

El instrumento de valoración funcional del ECOG es un método generalmente aceptado y muy utilizado, basado en una escala de 5 puntos para valorar el estado funcional de los pacientes con cáncer y su capacidad para ocuparse de los cuidados personales (Oken, 1982; Buccheri, 1996)

| Grado | Estado funcional |
|-------|--|
| 0 | Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad sin limitaciones. |
| 1 | Tiene limitaciones de la actividad física intensa, pero puede caminar y realizar trabajos ligeros o sedentarios como tareas domésticas ligeras y trabajo de oficina. |
| 2 | Puede caminar y ocuparse de todos los cuidados personales, pero es incapaz de realizar actividades laborales. Pasa levantado mas del 50% de las horas despierto. |
| 3 | Solo puede ocuparse de los cuidados personales limitados, se encuentra postrado en cama o en un sillón mas del 50% de las horas que está despierto. |
| 4 | Totalmente discapacitado. No puede ocuparse de sus cuidados personales. Totalmente postrado en cama o en un sillón. |
| 5 | Muerto |

2. Escala funcional de Karnofsky

La escala funcional de Karnofsky es otro instrumento propuesto para ayudar a los médicos y a los cuidadores a determinar el estado funcional del paciente y su capacidad para realizar las actividades cotidianas.

| Porcentaje (%) | Descripción |
|----------------|---|
| 100 | Normal; Ninguna molestia; sin indicios de enfermedad |
| 90 | Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas leves de enfermedad |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad |
| 70 | Cuida de si mismo; incapaz de realizar actividades normales o trabajo activo. |
| 60 | Precisa ayuda ocasional, pero es capaz de ocuparse de la mayoría de las necesidades personales. |
| 50 | Precisa asistencia considerable y atención médica frecuente |
| 40 | Incapacitado; precisa cuidados y asistencia especiales |
| 30 | Gravemente incapacitado; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente. |
| 20 | Muy enfermo; es necesaria la hospitalización; se necesita tratamiento de apoyo activo. |
| 10 | Moribundo; procesos mortales que avanzan con rapidez. |

Índice de Masa Corporal (IMC)

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

f. Justificación del tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra se determina en base al cálculo del número de pacientes que sea necesario incluir para poder demostrar el objetivo primario.

Según estudios y publicaciones anteriores, se estima que la trombocitopenia grado 2-4 inducida por quimioterapia se sitúa entre un 5-10% de los pacientes tratados con cáncer ginecológico o digestivo. Por ello se calcula el tamaño de la muestra con un intervalo de

confianza del 95%, una precisión del 2% y una proporción de trombocitopenia inducida por quimioterapia esperada del 7%.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se ha utilizado principalmente la revisión de la Colaboración Cochrane sobre el uso de los TRAs (Fármacos Agonistas del receptor de la Trombopoyetina) en pacientes con tumores sólidos que sufren trombocitopenia inducida por quimioterapia¹¹ y las publicaciones a las que hace referencia.

El cálculo del tamaño de la muestra se realiza utilizando la calculadora Fistera* que utiliza la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \times p \times q}{d^2}$$

$Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$ (nivel de confianza, 95%)

$p = 0,07$ (proporción estimada, 7%)

$q = 1 - p$ (en este caso $q = 0,93$)

$d = 0,02$ (precisión, 2%)

Con estos parámetros se obtiene un tamaño de la muestra necesario para demostrar un porcentaje de trombocitopenia del 7% estimado en **625 pacientes**.

De manera consecutiva, asumiendo una posible pérdida de datos debido a diferentes causas (falta de datos, datos erróneos, etc), se calcula un tamaño de la muestra ajustado a pérdidas (n_2) donde R equivale al porcentaje de pérdida estimado. Se calcula según la fórmula:

$$n_2 = n \frac{1}{1 - R}$$

Por lo tanto, tras el cálculo de la muestra necesaria y su ajuste por las posibles pérdidas que se pudieran dar por ausencia de datos en el CRD, decidimos tomar como tamaño muestral **695 pacientes**.

g. Métodos para la obtención de datos

El presente estudio es una recogida retrospectiva de datos de historias clínicas de todos los pacientes con cáncer ginecológico o digestivo que han iniciado tratamiento quimioterápico entre el 1 de enero de 2018 y el 31 de diciembre de 2018 en aproximadamente 5 centros hospitalarios del territorio español. Se recogerán de manera consecutiva todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión/exclusión con un mínimo de 175 pacientes y hasta un máximo de 200 por Centro con el fin de obtener un número de datos registrados equilibrado por centro y poder así minimizar un posible sesgo de selección.

i. Gestión de datos

Recogida de datos

La recogida de datos se realizará con un Cuaderno de Recogida de Datos (CRD) autocopiativo por cada paciente. El CRD será completado por el investigador de cada centro o por la persona en la que delegue esta responsabilidad. El investigador de cada centro es el responsable de que se realice la total cumplimentación de datos y la exactitud de los datos registrados. Las instrucciones de cumplimentación del CRD se encuentran en el apéndice II.

Fechas y principales datos que se deben recoger.

Los datos se recogerán según el siguiente esquema de numeración. Día A.b donde A es el número correspondiente al número de ciclo de quimioterapia y seguido del punto, la b es el número de análisis intermedios entre cada ciclo de quimioterapia. A modo de ejemplo podemos decir que el Día 1 es el día de inicio de quimioterapia y Datos 1 son los datos correspondientes a ese día. Los Datos 1.2 serían los que corresponden al 2^a análisis hematológico tras el 1^{er} ciclo de quimioterapia; el Día 2 corresponde al segundo ciclo donde Datos 2.2 correspondería al 2^o análisis hematológico tras el 2^o ciclo de quimioterapia;

Día 1. Día de inicio de la Quimioterapia

Datos 1.

- Fecha del análisis hematológico
- Datos socio demográficos: Edad, sexo, talla, peso e IMC

- Historia Clínica: Estado Funcional ECOG, Índice de Karnofsky y Enfermedades concomitantes
- Diagnóstico diferencial: Tipo de cáncer, Líneas de tratamiento previo ciclos de tratamiento previstos inicialmente.
- Medicación quimioterápica y dosis pautada. En este apartado se incluirá toda medicación considerada históricamente como quimioterapia como es el caso de Gemcitabina, Platinos, amidas, análogos de las purinas, etc.
- Tratamiento No quimioterápico para el cáncer diagnosticado. En este apartado se incluirán los tratamientos de nueva generación de terapia dirigida no considerados como quimioterapia tradicional, pero si como tratamiento de la patología.
- Terapias relevantes recibidas previas al diagnóstico y concomitantes.
- Hemograma: Hemoglobina y recuento de Plaquetas, Neutrófilos y Reticulocitos.
- Análisis Bioquímico: AST, ALT, Bilirrubina, TSH

Datos 1.2:

Es considerado el día en que se realiza un segundo análisis hematológico comprendido entre dos ciclos. Pueden haber mas de un día en el que se realice análisis hematológico por lo que se añade un número mayor tras el punto.

Datos 1.2. Correspondiente al 2º análisis hematológico realizado tras el 1^{er} ciclo de quimioterapia. – Recogida de todas las variables

- Fecha del análisis hematológico
- Hemograma: Hemoglobina y recuento de Plaquetas, Neutrófilos y Reticulocitos.
- Bioquímica; AST, ALT, Bilirrubina
- Transfusión de plaquetas, Factores de crecimiento de colonias (G-CSF), Agentes estimulante de eritropoyesis (ESA)

Nota. En caso de haber más análisis hematológicos entre dos ciclos de quimioterapia, se recogerían los mismos datos que en el punto anterior.

Día 2. Día de inicio del segundo ciclo de quimioterapia.

Datos 2.

- Fecha de análisis hematológico
- Hemograma; Hemoglobina y Recuento de plaquetas, Neutrófilos y Reticulocitos
- Bioquímica; AST, ALT, Bilirrubina y TSH
- Medicación y dosis
- Transfusión de plaquetas, Factores de crecimiento de colonias (G-CSF), Agentes estimulante de eritropoyesis (ESA)

Datos 2.2. Es considerado el día en que se realiza un segundo examen hematológico comprendido entre dos ciclos. Pueden haber mas de un día con análisis hematológico por lo que se añade un número mayor al original.

Tanto en sucesivos ciclos como en análisis intermedios sigue la misma pauta.

Día 7. Correspondiente al último análisis posterior al último ciclo de quimioterapia.

- Fecha
- Razón de retirada de tratamiento
- Clasificación de la respuesta al tratamiento oncológico
- Estado general y funcional
- Hemograma (Hb, Recuento Neutrófilos, Reticulocitos y Plaquetas)
- Bioquímica; AST, ALT, Bilirrubina y TSH
- Transfusión de plaquetas, Factores de crecimiento de colonias (G-CSF), Agentes estimulante de eritropoyesis (ESA)

Los datos de los Hemogramas y Bioquímica del Datos 2 al Datos 6 se recogerán solo en el caso de que el paciente haya tenido una trombocitopenia grado ≥ 1 (plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$). Para cumplir con registro correcto de cada paciente, el CRD tendrá 3 de obligada cumplimentación donde habrá una cuestión específica sobre si el paciente ha experimentado trombocitopenia o no a lo largo del tratamiento.

ii. Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizará el programa SPSS informático donde se calcularán los correspondientes estadísticos para variables categóricas y continuas, así como realizar el correspondiente análisis multivariante para analizar la magnitud de la asociación o factores de confusión.

Se realizará una descripción general de las variables incluidas en el estudio. Para las variables cuantitativas, se realizará un primer análisis de ajuste de la normalidad donde las variables que sigan una distribución normal serán descritas mediante la media y desviación estándar (medida de dispersión) y las variables que no sigan una distribución normal serán descritas mediante la mediana y el rango intercuartílico (medida de dispersión). Las variables cualitativas se describirán mediante frecuencias y porcentajes. El intervalo de confianza del 95% será calculado para los resultados obtenidos del objetivo primario y los objetivos secundarios.

Para las variables que no sigan una distribución normal o paramétrica se utilizarán el test de Wilcoxon o la prueba de U de Mann-Whitney. El análisis de las tablas de contingencia y comparación de proporciones se realizará usando el test Chi-cuadrado o el Test de Fisher cuando sea necesario.

Para analizar las medidas de asociación entre las diferentes variables cuantitativas estudiadas se utilizará el coeficiente de correlación de Pearson. Para las variables no paramétricas se utilizará el coeficiente de correlación de Spearman (coeficiente ρ).

Finalmente, con el fin de investigar los diferentes factores de riesgo que pueden influir sobre el resultado del objetivo principal y objetivos secundarios, se realizará un análisis multivariante, para el análisis de tres variables o mas, se realizará una regresión lineal ajustando por variables confusoras.

12. Aspectos éticos

El estudio será llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Brasil 2013), los requerimientos de la International Conference of Harmonization (ICH) y el Código de Buenas Prácticas Clínicas.

El protocolo será enviado para la aprobación de un Comité Ético en Investigación Clínica (CEIC) como marca las normativas para estudios observacionales previo al inicio del estudio. Dicho CEIC será informado de cualquier cambio que se produzca en el protocolo.

Las autoridades competentes y auditores tendrán acceso a toda la información necesaria y a los registros realizados durante el estudio y el tiempo que marca la ley siempre conservando los principios de confidencialidad bajo la Orden Ministerial SAS/3470/2009.

13. Seguimiento e información de eventos adversos

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo no se ha previsto realizar una hoja de información de eventos adversos. No obstante, se comunicará a la AEMPS cualquier sospecha de posible relación que se observase tras el análisis de datos entre medicación, patología y eventos que se produjesen no descritos con anterioridad.

14. Plan publicación de resultados

Una vez el estudio y todos los datos hayan sido registrados, se procederá al análisis de resultados y el Investigador Principal/Promotor será el encargado de hacer el informe pertinente. Este informe será enviado al resto de Investigadores participantes en el estudio y al Sponsor (si este lo requiriese). Al mismo tiempo, se notificará al CEIC que valoró el estudio y a la AEMP la finalización del estudio si así lo solicita.

Toda la información relacionada con el estudio es considerada confidencial y propiedad del IP/Promotor hasta la publicación. Los datos no deben ser revelados a un tercero sin el consentimiento por escrito del IP.

Los resultados del estudio serán publicados en una revista científica y/o a través de publicaciones de congresos.

Otras consideraciones.

1. Las publicación principal que se genere del presente estudio deberán seguir las recomendaciones de la Declaración STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) y cuya lista de comprobación de 22 elementos se puede encontrar en <http://www.strobe-statement.org/>
2. La mención del CEIC que aprueba el estudio se realizará en la publicación.
3. El anonimato de los casos incluidos debe mantenerse en todo momento.
4. El Sponsor del estudio no podrá hacer uso de esta información para generar publicaciones o difusión sin previo acuerdo con el IP/Promotor.
5. Previo a la comunicación a la audiencia no médica serán comunicados los resultados y conclusión del estudio en publicaciones científicas.

15. Enmiendas al protocolo

Cuando la enmienda afecte a aspectos fundamentales del protocolo del estudio (en particular a los apartados de objetivos, métodos o aspectos éticos) se someterá de nuevo a la evaluación del CEIC que informó favorablemente sobre el mismo y se solicitará autorización administrativa para dicha enmienda a quien corresponda en función del tipo de estudio. Para el resto de enmiendas bastará con que se informe de las modificaciones efectuadas, justificando por qué dicha enmienda no afecta a aspectos fundamentales del protocolo del estudio.

16. Conservación de los registros.

El Cuaderno de Recogida de datos se realizará con hojas autocopiativas donde la hoja original será enviada al Investigador Principal/Promotor que se encargará del análisis de datos y su posterior conservación en un lugar seguro y accesible destinado a ello. Por otro lado, el Investigador de cada Centro será el encargado de archivar y conservar la copia del registro en un lugar seguro y accesible del centro.

Una vez cerrado el estudio, el investigador de cada centro deberá conservar todos los registros realizados en un lugar seguro y protegido destinado a ello como marca la normativa. El acceso a estos registros, así como su consulta por parte del Investigador Principal, monitor si lo hubiese, auditoría, inspección sanitaria o revisión por parte del CEIC se podrá realizar sin dificultad cuando sea necesario.

Siempre que lo permita la normativa local o la política de cada centro, los registros podrán conservarse en formato digital siempre bajo la supervisión de dicha digitalización por el investigador de cada centro. El investigador deberá comprobar la calidad y legibilidad de los registros digitalizados para asegurar que se realiza una copia exacta al original. Así mismo, el investigador comprobará la posibilidad de reproducción de los registros digitalizados. Cualquier modificación que se realice de los registros deberá tener una buena trazabilidad de manera que permita conocer el dato inicial y el corregido, así como la fecha y firma del autor de la modificación.

Los documentos básicos para el estudio y todos los registros realizados se deberán conservar durante un periodo de al menos 5 años según marca la orden SAS/3470/2009 de 16 de diciembre para los estudios observacionales.

El investigador notificará al Investigador Principal/Promotor cualquier cambio que se diese en la protección y almacenaje de los documentos u asignación de un nuevo responsable en caso de que el investigador se diese de baja en el centro.

17. Limitaciones del diseño.

Los estudios observacionales tienen unas limitaciones generales conocidas como la de no permitir evaluar con exactitud la causalidad, puede haber información incompleta en los registros, es difícil o no se puede controlar el efecto de potenciales confundentes o no representan una evidencia sólida para alterar la práctica clínica.

Se ha confeccionado el presente protocolo con el ánimo de disminuir al máximo los posibles sesgos que se puedan dar en este tipo de estudios, no obstante cabe la posibilidad de que los resultados no representen una realidad fidedigna debido a una “n” limitada para dar viabilidad al proyecto y al número de diferentes tipos de cáncer que padecen esta trombocitopenia inducida por quimioterapia y que se han excluido de este estudio. Así como el hecho de que haya tal diversidad de tratamiento quimioterápicos que harán difícil concretar la causa efecto para un tipo de quimioterapia.

Lo que se pretende en el presente estudio es tener una imagen actual y lo más real posible sobre la trombocitopenia inducida por quimioterapia en este tipo de pacientes, describir el problema y las posibles causas con el ánimo de poder generar nuevas hipótesis para futuros estudios y así poder dar solución a dicha afección.

18. Referencias

1. 2014. NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0.
<http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronicapplications/docs/ctcae3.pdf>
2. [Thrombocytopenia in cancer patients](#)
Liebman, H.A. (2014) *Thrombosis Research*, 133 (SUPPL. 2), pp. S63-S69.
3. [Drug-induced thrombocytopenia: Focus on platelet apoptosis.](#)
De Silva E, Kim H; *Chem Biology Interaction* 2018 Mar 25;284:1-11
4. [Managing thrombocytopenia associated with cancer chemotherapy](#)
Kuter, D.J. (2015) *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 29 (4), pp. 282-294.

5. [Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007.](#)
Wu Y1, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L. *Clin Ther.* 2009;31 Pt 2:2416-32. doi:10.1016/j.clinthera.2009.11.020.
6. [Guías Clínicas Sociedad Española Oncología Médica \(SEOM\)](http://seom.org/publicaciones/guias-clinicas)
<http://seom.org/publicaciones/guias-clinicas>
7. [Guías European Society for Medical Oncology Clinical Recommendations \(ESMO\)](http://www.esmo.org/Guidelines)
<http://www.esmo.org/Guidelines>
8. [Oxaliplatin-related thrombocytopenia](#)
Jardim, D.L., Rodrigues, C.A., Novis, Y.A.S., Rocha, V.G., Hoff, P.M. (2012) *Annals of Oncology*, 23 (8), art. no. mds074, pp. 1937-1942
9. [Thrombocytopenia in adult cancer patients receiving cytotoxic chemotherapy: results from a retrospective hospital-based cohort study.](#)
Ten Berg MJ, van den Bemt PM, Shantakumar S, Bennett D, Voest EE, Huisman A, et al. *Drug Saf.* 2011 Dec 1;34(12):1151-60
10. [Dose reductions and delays: limitations of myelosuppressive chemotherapy.](#)
Mitchell S, Cairo MS. *Oncology (Williston Park).* 2000 Sep;14(9 Suppl 8):21-31. Review
11. [Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours](#)
Zhang, X., Chuai, Y., Nie, W., Wang, A., Dai, G. (2017) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017 (11), art. no. CD012035.
12. [Dose-dense chemotherapy in metastatic gastric cancer with a modified docetaxel-cisplatin-5-fluorouracil regimen.](#)
Tomasello G, Chiesa MD, Buti S, Brighenti M, Negri F, Rovere RK, et al. *Tumori.* 2010 Jan-Feb;96(1):48-53.
13. [Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer.](#)
Mirza MR¹, Monk BJ¹, Herrstedt J¹, Oza AM¹, Mahner S¹, Redondo A¹, et al. *N Engl J Med.* 2016 Dec 1;375(22):2154-2164.
14. [Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer \(AGO-OVAR 12\): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.](#)
du Bois A, Kristensen G, Ray-Coquard I, Reuss A, Pignata S, Colombo N, et al. *Lancet Oncol.* 2016 Jan;17(1):78-89. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00366-6.
15. [Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma \(GATSBY\): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study.](#)
Thuss-Patience PC
Lancet Oncol. 2017 May;18(5):640-653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0
16. [Evaluation of current practice: Management of chemotherapy-related toxicities](#)

Lheureux, S., Clarisse, B., Launay-Vacher, V., Gunzer, K., Delcambre-Lair, C., Bouhier-Leporrier, K., et al.
(2011) *Anti-Cancer Drugs*, 22 (9), pp. 919-925.

17. [Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007.](#)
Wu Y¹, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L.
Clin. Ther. 2009;31 Pt 2:2416-32. doi:10.1016/j.clinthera.2009.11.020.

BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

[Profiling chemotherapy-associated myelotoxicity among Chinese gastric cancer population receiving cytotoxic conventional regimens: Epidemiological features, timing, predictors and clinical impacts](#)
Zhu, C., Wang, Y., Wang, X., Bai, C., Su, D., Cao, B., Xu, J.
(2017) *Journal of Cancer*, 8 (13), pp. 2614-2625.

[Thrombocytopenia: Optimizing approaches in cancer patients](#)

Piatek, C., Akhtari, M.

(2015) *ONCOLOGY (United States)*, 29 (4), 3 p.

[Incidence and risk factors of clinically significant chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors](#)

Hitron, A., Steinke, D., Sutphin, S., Lawson, A., Talbert, J., Adams, V.

(2011) *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 17 (4), pp. 312-319.

[Consensus on clinical diagnosis, treatment and prevention management of chemotherapy induced thrombocytopenia in China \(2018\)](#)

(2018) *Zhonghua zhong liu za zhi [Chinese journal of oncology]*, 40 (9), pp. 714-720.

[The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes.](#)

Bhatia M, Davenport V, Cairo MS.

Leuk Lymphoma. 2007 Jan;48(1):9-15. Review.

PMID: 17325843 [PubMed - indexed for MEDLINE]

[Retrospective comparison of chemotherapy-induced myelotoxicity in patients with ovarian cancer under and over 60 years of age.](#)

Peintinger F, Georgoulopoulos A, Ralph G, Piswanger C.

J Chemother. 2006 Dec;18(6):656-61.

[Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia.](#)

Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, et al.

J Clin Oncol. 2001 Feb 15;19(4):1137-46.

[Treating chemotherapy-induced thrombocytopenia: Is it time for oncologists to use thrombopoietin agonists](#)

Hassan, M.N., Waller, E.K.(2015) *ONCOLOGY (United States)*, 29 (4), 3 p.

[Carboplatin and gemcitabine combination in metastatic triple-negative anthracycline-and taxane-pretreated breast cancer patients: A phase II study](#)

Maisano, R., Zavettieri, M., Azzarello, D., Raffaele, M., Maisano, M., Bottari, M., Nardi, M. (2011) *Journal of Chemotherapy*, 23 (1), pp. 40-43.

[Efficacy and safety of docetaxel in the elderly](#)

Mohile, S.G., Berenji, F., Sahasrabudhe, D., Morrow, G., Petrylak, D. (2008) *Aging Health*, 4 (2), pp. 113-127.

[Low dose Gemcitabine plus cisplatin in a weekly-based regimen as salvage therapy for relapsed breast cancer after taxane-anthracycline-containing regimens](#)

Sánchez-Escribano Morcuende, R., Alés-Martínez, J.E., Aramburo González, P.M. (2007) *Clinical and Translational Oncology*, 9 (7), pp. 459-464. Cited 10 times.

[Phase I/II trial of adjuvant dose-dense docetaxel/epirubicin/ cyclophosphamide \(TEC\) in stage II and III breast cancer](#)

Burdette-Radoux, S., Wood, M.E., Olin, J.J., Laughlin, R.S., Crocker, A.M., Ashikaga, T., Muss, H.B. (2007) *Breast Journal*, 13 (3), pp. 274-280.

[The role of interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors, lymphoma, acute myeloid leukemia and bone marrow failure syndromes](#)

Bhatia, M., Davenport, V., Cairo, M. (2007) *Leukemia and Lymphoma*, 48 (1), pp. 9-15.

[Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: Results from a randomized trial](#)

Venturini, M., Del Mastro, L., Aitini, E., Baldini, E., Caroti, C., Bruzzi, P., et al. (2005) *Journal of the National Cancer Institute*, 97 (23), pp. 1724-1733.

[Oxaliplatin plus high-dose leucovorin and 5-fluorouracil in pretreated advanced breast cancer: A phase II study](#)

Pectasides, D., Pectasides, M., Farmakis, D., Bountouroglou, N., Nikolaou, M., Koumpou, M., Mylonakis, N., Kosmas (2003) *Annals of Oncology*, 14 (4), pp. 537-542.

[Retrospective analysis of the impact of anthracycline dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of early breast cancer molecular subtypes.](#)

Liutkauskienė S, Grizas S, Jurenienė K, Suipyte J, Statnickaitė A, Juozaityte E. *BMC Cancer*. 2018 Apr 20;18(1):453. doi: 10.1186/s12885-018-4365-y

[Phase III, randomized study of trastuzumab emtansine \(T-DM1\) ± pertuzumab \(P\) vs trastuzumab + taxane \(HT\) for first-line treatment of HER2-positive MBC: Primary results from the MARIANNE study.](#)

Paul Anthony Ellis, Carlos H. Barrios, Wolfgang Eiermann, Masakazu Toi, Young-Hyuck Im, Pier Franco Conte, Edith A. Perez, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2015 33:15_suppl, 507-507

[Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents](#)

S Vadhan-Raj – *Seminars in hematology*, 2009 - Elsevier

[A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of Eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors.](#)

Kellum A¹, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko IN, Patwardhan R, Messam C, Mostafa Kamel Y.

Curr Med Res Opin. 2010 Oct;26(10):2339-46. doi: 10.1185/03007995.2010.510051.

[Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with advanced solid tumors receiving gemcitabine-based chemotherapy: a randomized, placebo-controlled phase 2 study.](#)

Winer ES, Safran H, Karaszewska B, Bauer S, Khan D, Forget F, et al.

Int J Hematol. 2017 Dec;106(6):765-776. doi: 10.1007/s12185-017-2319-9. Epub 2017 Sep 1

[Experience of off-label use of Eltrombopag in the treatment of thrombocytopenia associated with solid tumors.](#)

García Lagunar MH¹, Cerezuela Fuentes P², Martínez Penella M¹, Gutiérrez-Meca Maestre DP³, García Coronel M¹, Martínez Ortiz MJ².

Farm Hosp. 2015 May 1;39(3):157-60. doi: 10.7399/fh.2015.39.3.8580

[The use of romiplostim in treating chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumors.](#)

Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ.

Haematologica. 2018 Apr;103(4):e169-e172. doi: 10.3324/haematol.2017.180166.

[A single center experience with romiplostim for the management of chemotherapy-induced thrombocytopenia.](#)

Miao J, Leblebjian H, Scullion B, Parnes A.

Am J Hematol. 2018 Aug;93(4):E86-E88. doi: 10.1002/ajh.25022.

[Romiplostim for management of chemotherapy-induced thrombocytopenia.](#)

Parameswaran R¹, Lunning M, Mantha S, Devlin S, Hamilton A, Schwartz G, Soff G.

Support Care Cancer. 2014 May;22(5):1217-22. doi: 10.1007/s00520-013-2074-2.

[Fisterra. Calculadora de tamaño muestral; Fisterra; 2015](#)

<https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>

Medicamentos citostáticos 4ª edición electrónica de la SEFH

<http://www.sefh.es/libro/Wyeth/pdf/libro.pdf>

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

<https://www.aemps.gob.es>

19. Anexos

- I. Instrucciones de cumplimentación del CRD
- II. Cuaderno de recogida de datos (CRD)
- III. Compromiso y acuerdo de confidencialidad
- IV. Conformidad del CEIC
- V. Clasificación de la AEMPS

Andrés Varela Argent – Máster de Medicina Clínica

19 de Junio 2019

Anexo I

Instrucciones para la correcta cumplimentación del Cuaderno de Recogida de Datos (CRD)

Instrucciones Generales

- A cada Centro Hospitalario se le asigna un ID exclusivo de ese centro. Este ID deberá señalarse en todas las hojas del CRD.
- Los pacientes se identifican con un ID numérico consecutivo partiendo del 001.
- Se deben rellenar todas las hojas con el distintivo verde para cada paciente tanto si han padecido una trombocitopenia (grado 1) o no.
- Todo aquel registro de paciente que no haya padecido una trombocitopenia (Grado 1) a lo largo del tratamiento no será necesario cumplimentar las hojas de seguimiento.
- Solo se cumplimentarán las hojas con distintivo azul si el paciente ha padecido una trombocitopenia durante el periodo de tratamiento.
- Si el paciente se le pauta una terapia de mantenimiento, se cumplimentará solo la hoja de seguimiento en caso de que padezca una trombocitopenia grado 1 durante este periodo. En caso de que dicho paciente sufra una trombocitopenia, se cumplimentará la hoja de seguimiento correspondiente al hemograma previo y posterior a la trombocitopenia.
- Los datos no recogidos en la historia clínica se dejarán en blanco.

Instrucciones Hoja inclusión / exclusión

- Fecha de registro equivale a la fecha que se cumplimentan todos los datos del paciente.
- Cumplimentar con una el Diagnóstico, si ha padecido una trombocitopenia inducida por quimioterapia a lo largo del tratamiento y si cumple los criterios de inclusión/exclusión.

Instrucciones Datos demográficos / historia clínica

- Marcar con una **X** los datos correspondientes a sexo, talla y peso. Cumplimentar la fecha de nacimiento.
- El cálculo del Índice de Masa Corporal (IMC) se calculará con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso (Kg)}}{\text{Altura (m)}^2}$$

- La valoración ECOG se cumplimentará de acuerdo con el instrumento de valoración funcional del ECOG basado en una escala de 5 puntos para valorar el estado funcional de los pacientes con cáncer y su capacidad para ocuparse de los cuidados personales (Oken, 1982; Buccheri, 1996)

| Grado | Estado funcional |
|-------|--|
| 0 | Totalmente activo, capaz de llevar a cabo todas las actividades previas a la enfermedad sin limitaciones. |
| 1 | Tiene limitaciones de la actividad física intensa, pero puede caminar y realizar trabajos ligeros o sedentarios como tareas domésticas ligeras y trabajo de oficina. |
| 2 | Puede caminar y ocuparse de todos los cuidados personales pero es incapaz de realizar actividades laborales. Pasa levantado mas del 50% de las horas despierto. |
| 3 | Solo puede ocuparse de los cuidados personales limitados, se encuentra postrado en cama o en un sillón mas del 50% de las horas que está despierto. |
| 4 | Totalmente discapacitado. No puede ocuparse de sus cuidados personales. Totalmente postrado en cama o en un sillón. |
| 5 | Muerto |

- El Índice de Karnofsky se cumplimentará siguiendo las indicaciones de la siguiente tabla:

| Porcentaje (%) | Descripción |
|----------------|---|
| 100 | Normal; Ninguna molestia; sin indicios de enfermedad |
| 90 | Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas leves de enfermedad |
| 80 | Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad |
| 70 | Cuida de si mismo; incapaz de realizar actividades normales o trabajo activo. |
| 60 | Precisa ayuda ocasional, pero es capaz de ocuparse de la mayoría de las necesidades personales. |
| 50 | Precisa asistencia considerable y atención médica frecuente |
| 40 | Incapacitado; precisa cuidados y asistencia especiales |
| 30 | Gravemente incapacitado; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente. |
| 20 | Muy enfermo; es necesaria la hospitalización; se necesita tratamiento de apoyo activo. |
| 10 | Moribundo; procesos mortales que avanzan con rapidez. |

- Señalar si padece una enfermedad concomitante en la actualidad o si la ha padecido de las presentadas en la hoja.
- Señalar si se toma alguna medicación de las nombradas.

Instrucciones Diagnóstico Cáncer Ginecológico o digestivo.

Diagnóstico

- Señalar fecha inicio tratamiento, tipo de cáncer y subtipo.
- Marcar el grado histológico de la patología (No obligatorio)
- Se puede proporcionar el estadio de la patología por el método de estadiaje FIGO en base a las siguientes tablas de estadiaje que se proporcionan para cada tipo de cáncer o utilizando el estadiaje TNM del AJCC.

Estadiaje FIGO 2009

(Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique)

OVARIO

| | |
|-------|---|
| I | Tumor limitado a los ovarios |
| IA | Tumor limitado al ovario sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta |
| IB | Tumor limitado a ambos ovarios sin ascitis, sin implantes en la superficie del ovario y con la cápsula del ovario intacta. |
| IC | Tumor limitado a uno o ambos ovarios pero que presenta ascitis con células malignas, tumor en la superficie del ovario. |
| II | El tumor afecta a uno o ambos ovarios con extensión a órganos o estructuras de la pelvis |
| IIA | Extensión al útero o a las trompas de falopio |
| IIB | Extensión a otros tejidos pélvicos |
| III | Tumor con implantes fuera de la pelvis o en los ganglios linfáticos |
| IIIA1 | Tumor localizado en la pelvis pero con afectación de ganglios retroperitoneales IIIA1(i) Ganglios de tamaño igual o inferior a 10mm IIIA1(ii) Ganglios con tamaño superior a 10mm |
| IIIA2 | Tumor localizado en la pelvis pero con implantes macroscópicos fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal), con o sin afectación ganglionar retroperitoneal |
| IIIB | Tumor localizado en la pelvis pero con implantes fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal) menores de 2 cm de tamaño o los ganglios están afectados. |
| IIIC | Tumor localizado en la pelvis con implantes fuera de la pelvis (en la cavidad abdominal) mayores de 2 cm de tamaño o los ganglios están afectados. |
| IV | Presencia de metástasis en órganos distantes |
| IVA | Presencia de derrame pleural con células neoplásicas |
| IVB | Extensión fuera de la cavidad abdominal (excepto derrame pleural) o en el parénquima hepático o bazo |

UTERO

| | |
|--|---|
| Estadio I | Tumor confinado al cuerpo del útero (a) |
| IA | No invasión del miometrio o inferior a la mitad |
| IB | Invasión del miometrio igual o superior a la mitad |
| Estadio II | Tumor que invade estroma cervical sin extenderse mas allá del útero (a) (b) |
| Estadio III | Extensión local y/o regional del tumor (c) |
| IIIA | Tumor que invade serosa del cuerpo uterino Y/o anejos |
| IIIB | Afectación vaginal y/o parametrial |
| IIIC | Metástasis en ganglios pélvicos y/o aórticos |
| IIIC1 | Ganglios pélvicos positivos |
| IIIC2 | Ganglios para-aórticos positivos con o sin ganglios pélvicos positivos |
| Estadio IV | Tumor que invade mucosa de vejiga y/o recto, y/o metástasis a distancia |
| IVA | Tumor que invade mucosa vesical y/o rectal |
| IVB | Metástasis a distancia, incluidas metástasis intraabdominales y/o ganglios inguinales |
| (a) Tanto G1,G2 como G3 | |
| (b) La afectación glandular endocervical debe considerarse como estadio I y no como estadio II | |
| (c) La citología positiva se debe informar de forma separada sin que modifique el estadio | |

VULVA

| | |
|-------------|---|
| Estadio I | Tumor limitado a la vulva. |
| IA | Lesiones ≤ 2 cm de tamaño, limitadas a la vulva y al pirineo y con invasión estromal $\leq 1,0$ mm ^a , sin metástasis ganglionar. |
| IB | Lesiones > 2 cm de tamaño o con invasión estromal $> 1,0$ mm ^a , limitado a la vulva o el pirineo, con ganglios negativos. |
| Estadio II | Tumor de cualquier tamaño de extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios negativos. |
| Estadio III | Tumor de cualquier tamaño de extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, ano) con ganglios linfáticos inguino-femorales positivos. |
| IIIA | (i) Con metástasis en un ganglio linfático (≥ 5 mm), o (ii) Con metástasis en 1-2 ganglios linfáticos (< 5 mm). |
| IIIB | (i) Con metástasis en dos o mas ganglios linfáticos (≥ 5 mm), o (ii) Con metástasis en tres o mas ganglios linfáticos (< 5 mm). |
| IIIC | Con ganglios positivos con diseminación extracapsular. |
| Estadio IV | El tumor invade otras estructuras regionales (2/3 de la parte superior de la uretra, 2/3 de la parte superior de la vagina) o distantes. |
| IVA | El tumor invade cualquiera de las siguientes: (i) mucosa de la uretra superior o la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico, o (ii) ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados. |
| IVB | Toda metástasis distante como ganglios linfáticos pélvicos. |

^aLa profundidad de la invasión se define como la medición del tumor desde la unión epitelial-estromal de la papila dérmica mas superficial adyacente al punto mas profundo de invasión

CUELLO UTERINO

| Estadio I | | Carcinoma cervical confinado al útero |
|-------------|---|--|
| IA | Carcinoma invasor diagnosticado solo mediante microscopía. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y una extensión horizontal ≤ a 7 mm de extensión horizontal. | |
| | IA1 | Invasión estromal ≤ 3 mm en profundidad y ≤ 7 mm de extensión horizontal |
| | IA2 | Invasión estromal > 3 mm y < 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal ≤ a 7 mm. |
| IB | Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor IA2 | |
| | IB1 | Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro. |
| | IB2 | Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro. |
| Estadio II | | Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina |
| IIA | Tumor sin invasión de parametrios | |
| | IIA1 | Lesión clínicamente visible ≤ 4 cm en su mayor diámetro. |
| | IIA2 | Lesión clínicamente visible > 4 cm en su mayor diámetro. |
| IIB | Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pelviana | |
| Estadio III | | Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal |
| IIIA | El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica | |
| IIIB | El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal | |
| Estadio IV | | |
| IVA | El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende mas allá de la pelvis (el edema buloso no es suficiente para clasificar el tumor como IVB) | |
| IVB | El tumor se propaga a órganos distantes | |

VAGINA

| | | |
|-------------|---|--|
| Estadio I | El carcinoma se limita a la pared de la vagina | |
| Estadio II | El carcinoma comprometió el tejido subvaginal pero no se extendió a la pared pélvica | |
| Estadio III | El carcinoma se extendió a la pared pélvica | |
| Estadio IV | El carcinoma se extendió mas allá de la pelvis verdadera o comprometió a la mucosa de la vejiga o el recto; los edemas ampulosos como tales no permiten la asignación de un caso al estadio IV. | |
| | IVa | El tumor invade la vejiga, o la mucosa rectal, o se extiende directamente más allá de la pelvis verdadera. |
| | IVb | Diseminación a órganos distantes |

Estadaje TNM

American Joint Committee on Cancer (AJCC)

TNM es un sistema ampliamente utilizado para estadiar el cáncer.

Este sistema clasifica los tumores de la siguiente forma:

- **T** se refiere al tamaño y extensión del tumor principal o tumor primario.
- **N** se refiere a la extensión del cáncer que se ha diseminado a los ganglios (nódulos) linfáticos cercanos.
- **M** se refiere a si el cáncer de ha metastatizado

| T Tumor primario | |
|------------------------------|---|
| TX | No puede medirse un tumor primario |
| T0 | No puede encontrarse un tumor primario |
| T1, T2, T3, T4 | Se refiere al tamaño y/o extensión del tumor principal. En cuanto mas grande es el número después de la T, mayor es el tumor o tanto mas ha crecido en los tejidos cercanos. Las T pueden dividirse todavía mas para proveer más detalle, como T3a y T3b. |
| N Ganglios linfáticos | |
| NX | No puede medirse el cáncer en los ganglios linfáticos cercanos |
| N0 | No hay cáncer en los ganglios linfáticos cercanos |
| N1, N2, N3 | Se refiere al numero y ubicación de los ganglios linfáticos que tienen cáncer. En cuanto más grande es el número después de la N, mas son los ganglios linfáticos que tienen cáncer. |
| M Metástasis distante | |
| MX | No puede medirse la metástasis |
| M0 | El cáncer no se ha diseminado a otras partes del cuerpo |
| M1 | El cáncer se ha diseminado a otras partes del cuerpo |

- Indicar si se trata de un cáncer primario o secundario a otro cáncer.
- En caso de tratarse de un cáncer secundario o mas, se registrará la neoplasia primaria.

Tratamiento

- Cumplimentar la línea de tratamiento que se inicia
- El/los fármacos utilizados para el tratamiento del cáncer se pueden registrar con el nombre completo o utilizando abreviaturas según la tabla que se proporciona.

| | | | | | |
|-----------|--------------|-------------|-----------------|-----------|---------------|
| A | Aflibercept | B | Bevacizumab | BI | Bleomicina |
| Cb | Carboplatino | Cp | Capecitabina | Cs | Cisplatino |
| Ct | Cetuximab | D | Docetaxel | Dx | Doxorubicina |
| E | Everolimus | G | Gemcitabina | H | Herceptin |
| I | Irinotecan | L | Leucovorín | M | Mitomicina |
| O | Oxaliplatino | P | Paclitaxel | Pb | Pembrolizumab |
| Pn | Panitumumab | R | Regorafenib | T | Trastuzumab |
| Tr | Trifluridina | 5-FU | 5-Fluorouracilo | | |

- Para la dosis se pueden utilizar las unidades habituales de cada fármaco.
- Cumplimentar el esquema de tratamiento según práctica habitual hospitalaria.
- Cumplimentar el nº de ciclos e intervalo entre ellos que se haya pautado al inicio para el tratamiento del cáncer.
- Señalar si se ha programado una terapia de mantenimiento y el fármaco utilizado para tal efecto.

Instrucciones Hemograma / Bioquímica

- El campo de momento de la analítica debe corresponder con el día de inicio de la quimioterapia. Si la respuesta al momento de la analítica es NO, indicar el número de días previo al inicio de la quimioterapia en el espacio destinado a ello marcado con "Otro"
- Los datos correspondientes al Hemograma y a la Bioquímica se rellenarán conforme a los datos del informe habitual de la analítica del hospital.
- Si el informe proporcionase los datos en otras unidades, se recomienda transformarlas a las unidades del CRD. En alguna excepción justificada se puede utilizar otras unidades siempre indicándolo en la hoja.

Instrucciones seguimiento

- Las hojas de seguimiento son iguales para todos los ciclos y número de analítica. Se entregan 12 copias de la hoja de seguimiento por paciente pudiéndose solicitar tantas como sea necesario al IP/Sponsor.
- La zona rosada se refiere a las posibles alteraciones relacionadas exclusivamente de las plaquetas.
- El nº de ciclo siempre equivale al Ciclo anterior a la analítica que se va a cumplimentar.
- El nº de análisis se numerará consecutivamente. Por ejemplo; para el ciclo 2 puede haber 1, 2 o 3 hemogramas (nº análisis) y así en cada ciclo.
- Los campos que marcan cambio de dosis o de fecha respecto a la programada se cumplimentarán si
- Se rellenan los campos del hemograma y Bioquímica conforme aparecen en la analítica.
- Si hubiese un retraso o cambio en la dosis del siguiente ciclo de quimioterapia debido a otra causa distinta de la trombocitopenia se marca al final de la hoja y se notifica la causa en el espacio entre paréntesis.

Instrucciones Cierre

- La hoja de cierre está compuesta por los mismos campos a rellenar que la hoja de seguimiento. Se utilizará solo para el último análisis que se realiza una vez terminada la quimioterapia.
- Si el paciente continúa con un tratamiento de mantenimiento, esta hoja se utilizará para el último análisis que se realice tras terminar el mantenimiento o si continúa mas allá de 1 año, la analítica corresponderá con el mes 12.

Anexo II

Cuaderno de recogida de datos (CRD)

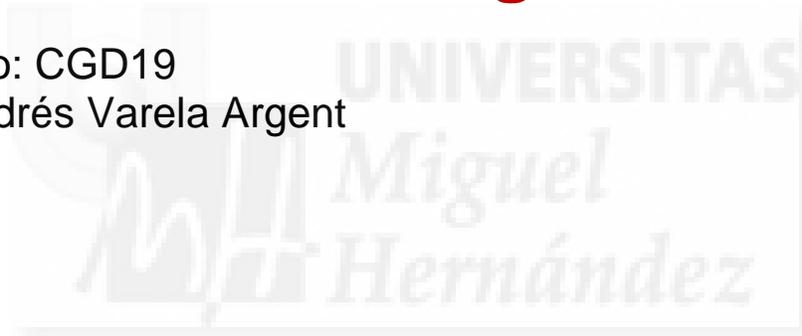
Estudio observacional Retrospectivo No - EPA

Impacto de la Trombocitopenia inducida por quimioterapia en la dosis y esquema de tratamiento en pacientes con cáncer ginecológico o digestivo

Cuaderno de recogida de datos

Código: CGD19

IP: Andrés Varela Argent



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



Criterios

Inclusión / Exclusión

ID Centro

ID Paciente

Fecha de Registro

| | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
| Día | | | mes | | | año | | | |

Diagnóstico: Cáncer Ginecológico

Cáncer Digestivo

Trombocitopenia inducida por Quimioterapia

Si

No

Cumplimiento con criterios de inclusión / exclusión

Si

No

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico confirmado de cáncer digestivo que requiere tratamiento quimioterápico (esófago, estómago, colorectal, colon y recto)
- Diagnóstico confirmado de cáncer ginecológico que requiere tratamiento quimioterápico (Cuello uterino, ovario, útero, vagina y vulva)
- Pacientes que tengan al menos tres ciclos de quimioterapia programada
- Pacientes que hayan recibido al menos una dosis de quimioterapia como tratamiento del cáncer diagnosticado
- Pacientes a los que se les pautó una terapia de mantenimiento con los nuevos fármacos tras el tratamiento quimioterápico con una duración máxima de 12 meses.

Criterios de exclusión

- Cirugía mayor 28 días previos o cirugía menor 3 días previos al ciclo de quimioterapia
- Transfusión de plaquetas 15 días previos al inicio de la inclusión del estudio
- Pacientes con recuento de plaquetas $\leq 150 \times 10^9/L$, sin recuento de plaquetas o hemorragia activa al menos 10 días antes del inicio de la quimioterapia.
- Evidencia documentada de infección 2 semanas previo al inicio de la inclusión en el estudio.
- Pacientes que estén tomando inmunomoduladores
- Pacientes que hayan recibido radioterapia en los dos meses previos al inicio de la quimioterapia o que vayan a someterse a radioterapia durante el periodo de tratamiento
- Pacientes que continúen con el tratamiento quimioterápico inicialmente programado 12 meses posterior a la finalización del periodo de reclutamiento.
- Paciente con cáncer de mama.

Datos Demográficos

ID Centro ID Paciente

Fecha inicio tratamiento
--

Fecha de nacimiento --

Sexo: Hombre Mujer

Talla: cm Peso: Kg IMC:

Estado de salud / Historia clínica

ECOG: Índice de Karnofsky:

Hipertensión Antigua Actual No

Enfermedad coronaria Antigua Actual No

Enfermedad arterial cerebral Antigua Actual No

Diabetes Antigua Actual No

Afectación hepática Antigua Actual No

Infección grave Antigua Actual No

Citopenias Antigua Actual No

Otras () Antigua Actual No

Otras situación/patología reseñable ()

Medicación Concomitante

Analgésicos SI NO

Heparina SI NO

Anticoagulantes orales SI NO

Sintrom SI NO

Antibióticos SI NO

Consumo excesivo de alcohol SI NO

Diagnóstico
Cáncer Ginecológico

ID Centro ID Paciente

Fecha Inicio Tratamiento

| | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

Diagnóstico

Tipo de cáncer

Subtipo

Hist./Grado

Estadio FIGO T N M

Neoplasia primaria SI NO

Tratamientos

Tratamiento de: 1ª línea 2ª línea 3ª línea o mas

Fármaco

Dosis

| Fármaco | Dosis |
|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Esquema de tratamiento

Nº de Ciclos programado Ciclos cada días

Mantenimiento NO SI

Diagnóstico
Cáncer Digestivo

ID Centro ID Paciente

Fecha Inicio Tratamiento

| | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

Diagnóstico

Tipo de cáncer

Subtipo

Especific.

Estadio T N M

Neoplasia primaria SI NO

Tratamientos

Tratamiento de: 1ª línea 2ª línea 3ª línea o mas

Fármaco

Dosis

| Fármaco | Dosis |
|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> |

Esquema de tratamiento

Nº de Ciclos programado Ciclos cada días

Mantenimiento NO SI

Hemograma Bioquímica

ID Centro ID Paciente

Fecha Extracción Muestra

| | | | | | | | | | |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | - | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> | <input type="text"/> |
|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|---|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|

Momento de la Analítica - Datos 1 - Si No Otro¹

1. Si la analítica no corresponde al inicio de la quimioterapia, señalar en otro el nº de días previo al inicio del tratamiento

HEMOGRAMA

Hemoglobina gr

Hematocrito %

Plaquetas x10⁹/L

Neutrófilos x10⁹/L

Sodio mmol/L

Potasio mmol/L

Calcio mmol/L

Fosfato mmol/L

Urea mmol/L

Creatinina mmol/L

LDH (Lactato Deshidrogenasa) ukat/L

Fosfatasa alcalina ukat/L

Proteínas totales g/L

Albumina g/L

Proteína C-Reactiva µmol/L

BIOQUÍMICA

AST (Aspartato Aminotransferasa) ukat/L

ALT (Alanina Aminotransferasa) ukat/L

Bilirubina total µmol/L

TSH (Hormona estimulante de tiroides) mU/L

Seguimiento
Hemograma - Bioquímica
Dosis - ciclos

ID Centro ID Paciente

Fecha Extracción Muestra

- -

Seguimiento

Momento de la analítica Ciclo

Nº análisis

Mantiene la dosis pautada Si No

Nueva dosis

Nueva dosis

Nueva dosis

Mantiene la fecha programada Si No

Nº de días de retraso del ciclo

Ha recibido transfusiones de plaquetas Si No

Nº de transfusiones / ciclo

HEMOGRAMA

| | | | | | |
|------------------------------|----------------------|---------------------|-------------------|----------------------|---------------------|
| Hemoglobina | <input type="text"/> | gr | Hematocrito | <input type="text"/> | % |
| Plaquetas | <input type="text"/> | x10 ⁹ /L | Neutrófilos | <input type="text"/> | x10 ⁹ /L |
| Sodio | <input type="text"/> | mmol/L | Potasio | <input type="text"/> | mmol/L |
| Calcio | <input type="text"/> | mmol/L | Fosfato | <input type="text"/> | mmol/L |
| Urea | <input type="text"/> | mmol/L | Creatinina | <input type="text"/> | mmol/L |
| LDH (Lactato Deshidrogenasa) | <input type="text"/> | ukat/L | | | |
| Fosfatasa alcalina | <input type="text"/> | ukat/L | Proteínas totales | <input type="text"/> | g/L |
| Proteína C-Reactiva | <input type="text"/> | µmol/L | Albúmina | <input type="text"/> | g/L |

BIOQUÍMICA

| | | | | | |
|-----|----------------------|--------|------------------|----------------------|--------|
| AST | <input type="text"/> | ukat/L | TSH | <input type="text"/> | mU/L |
| ALT | <input type="text"/> | ukat/L | Bilirubina total | <input type="text"/> | µmol/L |

Modificación de fecha o dosis debido a otra causa () Si No

Cierre

Hemograma - Bioquímica
Dosis - ciclos

ID Centro

ID Paciente

Fecha Extracción Muestra

Seguimiento

Momento de la analítica

Ciclo

Nº análisis

Mantiene la dosis pautada

Si

No

Nueva dosis

Nueva dosis

Nueva dosis

Mantiene la fecha programada

Si

No

Nº de días de retraso del ciclo

Ha recibido transfusiones de plaquetas

Si

No

Nº de transfusiones / ciclo

HEMOGRAMA

Hemoglobina

gr

Hematocrito

%

Plaquetas

x10⁹/L

Neutrófilos

x10⁹/L

Sodio

mmol/L

Potasio

mmol/L

Calcio

mmol/L

Fosfato

mmol/L

Urea

mmol/L

Creatinina

mmol/L

LDH (Lactato Deshidrogenasa)

ukat/L

Fosfatasa alcalina

ukat/L

Proteínas totales

g/L

Proteína C-Reactiva

µmol/L

Albúmina

g/L

BIOQUÍMICA

AST

ukat/L

TSH

mU/L

ALT

ukat/L

Bilirubina total

µmol/L

Modificación de fecha o dosis debido a otra causa* (

)

Si

No

* Durante el mantenimiento

Anexo III

Compromiso y acuerdo de confidencialidad

Incluir acuerdo de confidencialidad
del IP/Sponsor

Anexo IV

Conformidad del CEIC



Anexo V

Clasificación de la AEMPS

Incluir documento de Clasificación
otorgado por la AEMPS

Andrés Varela Argent
19 Junio 2019