



premios y becas

INFORME FINAL BECA SEOM 2005 DE APOYO A PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Estudio prospectivo de los patrones de participación de pacientes en ensayos clínicos en cáncer en un centro monográfico

“Patterns of participation in clinical trials among cancer patients at a cancer centre: a prospective study”

Margarita García Martín¹, Xavier Pérez¹, Cristina Camiña¹, Montserrat Rey², Juana Saldaña³, Josep Ramón Germà³

Unidad de Investigación Clínica¹, Servicio de Farmacia², Servicio de Oncología Médica³

Instituto Catalán de Oncología L'Hospitalet, Avda Gran Vía s/n, km 2.7, 08907 Barcelona. Fax: 93 2607741. e.mail: mgarciamartin@iconcologia.net

Introducción y objetivos:

La participación de pacientes en ensayos clínicos es muy importante para el desarrollo de nuevos tratamientos, pero en realidad sólo una pequeña parte de los pacientes son incluidos en ellos. El conocimiento de los obstáculos para la inclusión en EC en nuestro medio puede ayudar a mejorar los niveles de participación. El objetivo del estudio es determinar el patrón de reclutamiento de nuevos pacientes en EC en un centro monográfico de cáncer.

Material y métodos:

Este es un estudio prospectivo de prevalencia en un corte transversal en pacientes con cáncer que acuden a consultas externas de Oncología para comenzar un tratamiento neoadyuvante, adyuvante o paliativo. Mediante un muestreo aleatorio simple se seleccionan los casos, completando la información con la historia clínica utilizando los datos de forma disociada.

Resultados:

Entre diciembre de 2006 y abril de 2007 había 43 estudios

abiertos. Hubo 730 pacientes que iniciaron tratamiento en el mismo periodo de tiempo. El 9.6 % se incluyeron en EC. De entre los 660 que no fueron incluidos en EC, se seleccionaron aleatoriamente 226 pacientes. El 51.3% son hombres; el 98.3 % presentan performance status (PS) entre 0 y 2. La mediana de edad es de 59.7 años (20-91). Los tumores primarios más frecuentes fueron: mama 32.7%, pulmón 21.7% y colon 18.6%.

Los motivos de no inclusión en EC fueron: no estudio disponible 58.8 %, no cumple criterios 24.6 %, criterio del investigador 3 %, deterioro del paciente 2.7%, edad 2.2% y urgencia de tratamiento 1.8%. Sólo un 1.1% de los pacientes rechazó los estudios propuestos.

Conclusión:

La tasa de inclusión de pacientes en EC es reducida. El principal motivo es la falta de estudios abiertos en situaciones con tratamiento no satisfactorio. Deben establecerse medidas para incrementar la oferta de EC a los pacientes con cáncer.

Palabras clave:

Ensayos clínicos. Cáncer. Reclutamiento

Introducción:

Entre la comunidad científica existe el convencimiento del beneficio potencial de la participación de pacientes en ensayos clínicos (EC). La existencia real de este beneficio, denominado "efecto ensayo", es controvertida,¹ aunque nuestros propios datos muestran que los pacientes que participan en ensayos clínicos podrían sobrevivir más². Junto con este beneficio potencial existe la exigencia de hacer investigación clínica para poder mejorar el tratamiento del cáncer³. Es por ello que los grupos cooperativos, centros de cáncer y organizaciones internacionales como la EORTC (European Organization of Research and Treatment of Cancer) en Europa o el NCI (National Cancer Institute) americano, abogan por la participación de pacientes con cáncer en ensayos clínicos. Sin embargo, cuando estos mismos grupos analizan la participación real de

pacientes, los resultados no son satisfactorios. El NCI reporta que anualmente menos del 3% de los pacientes con cáncer son incluidos en ensayos clínicos⁴. Este hecho tiene un impacto claramente negativo, tanto en el enlentecimiento de la investigación como en la escasa representatividad de la población real. Además de esto, la falta de representación de mujeres, personas de edad avanzada y minorías étnicas ha sido extensamente explorada en especial, aunque no únicamente, en la población norteamericana⁵⁻¹². A consecuencia de lo anterior, numerosos estudios han examinado las barreras que impiden esta participación en los ensayos clínicos, con el objetivo de poner en práctica medidas de corrección. En el trabajo de Jenkins y Fallowfield¹³ de los 204 pacientes vistos en un hospital y elegibles para algún ensayo clínico, el 72.1% aceptaron ser incluidos, el 25% no aceptaron y 2.9% no sabían qué hacer. En el estudio de Comis et al.¹⁴ de una muestra de 1000 adultos americanos el 32% estarían dispuestos a participar en un ensayo clínico de cáncer y el 38% lo estarían con reservas. Estos autores concluyen que los problemas de ausencia de reclutamiento subyacen sobre todo en la falta de estudios disponibles y en la descalificación de muchos pacientes para ser seleccionados en los ensayos.

En resumen, alrededor de un 70% de pacientes estarían dispuestos a participar en una investigación clínica, pero por diversas razones

sólo son incluidos un 15% en el mejor de los casos. Nuestro grupo ha reportado previamente una tasa general de reclutamiento en ensayos clínicos de 6.64% en un centro monográfico de cáncer en nuestro país, donde no hay prácticamente estudios al respecto¹⁵. En este contexto, el análisis de los obstáculos para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos puede ser de gran utilidad. Algunos motivos pueden ser de índole cultural o social, lo que puede hacer pensar que en nuestro país las tasas de reclutamiento y las razones de ausencia de participación de los pacientes puedan ser distintas. Tampoco sabemos, por tanto, qué medidas se tendrían que poner en marcha para promover dicha participación.

El Instituto Catalán de Oncología (ICO), como institución monográfica de cáncer, está implicado en múltiples protocolos de ensayo clínico, propios, con sociedades científicas y con compañías farmacéuticas. Por este motivo, representa un buen escenario para explorar los patrones de inclusión de pacientes en ensayos clínicos desde la perspectiva de un centro académico. El presente trabajo pretende averiguar de forma prospectiva el patrón de reclutamiento de pacientes con cáncer en ensayos clínicos.

Material y métodos

Este estudio se diseñó como un estudio prospectivo de prevalencia en un corte transversal de 5 meses.

Selección de los casos:

Se seleccionaron a priori las diferentes subpoblaciones de pacientes con distintos tipos de tumores según sus pautas de tratamiento estándar, con el resultado de 66 diferentes poblaciones posibles. Se excluyeron en un principio aquellos grupos cuyo tratamiento estándar se considera óptimo y no es objeto de estudios terapéuticos. Se estableció un listado de los principales criterios generales de inclusión y exclusión para entrar en un EC (figura 1). De forma rutinaria, aquellos casos sin tratamiento óptimo fueron siendo considerados para ser valorados para su inclusión en uno de los estudios abiertos. En caso de ser incluidos en un EC, se excluyeron del presente estudio. Siguiendo un algoritmo de trabajo (figura 2) si no eran incluidos, se estableció el motivo de su no inclusión, de entre los siguientes:

- estudio no ofrecido por el médico responsable.
- negativa del paciente a participar y motivo.
- ausencia de estudio disponible.
- fallo de screening (paciente valorado para inclusión, previo consentimiento informado, que finalmente no cumplía algún criterio de elegibilidad).

Procedimiento y desarrollo del estudio:

Durante 5 meses consecutivos se revisaron los pacientes candidatos a recibir tratamiento oncológico que acudieron a la consulta

Figura 1: Criterios generales de elegibilidad.

1. Cáncer confirmado:	Histología				Citología
	I	II	III	IV	
2. Estadio					
3. TNM					
4. ECOG:	0	1	2	>2	
5. Esperanza de vida < a 12 semanas					SI NO
6. Incapacidad para tragar o retener la medicación oral					SI NO
7. Comorbilidad:					
a) Alteraciones GI que afecten a la absorción					SI NO
b) Hª enfermedad maligna					SI NO
c) Enfermedad concomitante grave					SI NO
d) Infección activa no controlada					SI NO
e) VIH +					SI NO
f) Estado cognitivo alterado					SI NO
g) Patología coronaria no controlada					SI NO
h) Dx o evidencia de C. leptomeníngea					SI NO
i) Alteraciones SNC					SI NO
j) Neuropatía periférica					SI NO
Grado: <2				>/=2	
k) Pérdida de peso: %					
8. Hemograma:					
a) N < a 1500 cel/l					SI NO
b) Hb < a 10 gr/dl					SI NO
c) Plaquetas < a 100.000 cel/l					SI NO
Bioquímica:					
a) Albúmina > 1.5 veces al límite superior normal					SI NO
b) Bilirrubina > 1.5 veces al límite superior normal					SI NO
c) Fosfatasa alcalina					SI NO
d) AST >1,5-2 veces al límite superior normal					SI NO
e) ALT >1,5-2 veces al límite superior normal					SI NO
f) Creatinina sérica > 1.5 mg/dl					SI NO
g) Presencia aclaración de creatinina					SI NO
9. Mujeres gestantes o en período de lactancia					SI NO
10. Al iniciar el ensayo, hará menos de un mes que tome otro fármaco de investigación?					SI NO
11. En curso con tratamiento antineoplásico					SI NO
12. Incapacidad para el cumplimiento del protocolo					SI NO

externa de Oncología Médica mediante muestreo aleatorio simple en cada una de las consultas según los diferentes tipos de cáncer. Se facilitó a los médicos la información del estudio y sus

objetivos, pero no supieron a priori qué pacientes iban a ser estudiados. La información fue recogida en esas visitas de forma anonimizada. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de

Investigación Clínica del Hospital Universitario de Bellvitge.

Tamaño muestral:

El cálculo del tamaño muestral estuvo basado en el cálculo de la prevalencia junto con su intervalo de confianza con una determinada precisión impuesta a priori. Se utilizó la siguiente información para este cálculo: N = total de la población (cálculo de 500 pacientes vistos durante 3 meses en consultas externas de Oncología Médica); alfa = 0.05 (seguridad del 95%); p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.5); q = 1 - p (en este caso 1 - 0.5 = 0.5); d = precisión (en este caso deseamos un 3%). Al no conocer ninguna estimación acerca de la frecuencia de la prevalencia, utilizamos el valor del 50%, que es la peor condición para los efectos de cálculo del tamaño muestral en cuanto a su magnitud. Con estos datos se calculó a priori una muestra de 218 pacientes.

Procedimientos estadísticos:

El análisis de los datos se efectuó mediante un paquete estadístico adecuado. La descripción de las variables categóricas o dicotómicas se realizó con el cálculo de las frecuencias absolutas y relativas más intervalo de confianza al 95%. Las variables continuas se han descrito mediante el cálculo de un valor central, media o mediana y el rango de valores o intervalo de confianza al 95% correspondiente.

RESULTADOS

Descripción de la muestra:

En el periodo comprendido entre diciembre de 2006 y abril de 2007 había 43 estudios no competitivos

entre sí en fase de reclutamiento en el centro, en los diferentes tipos de cáncer y subgrupos de tratamiento. Según datos facilitados por el Servicio de Farmacia del Centro, 730 pacientes iniciaron tratamiento con quimioterapia en ese mismo periodo de tiempo. De ellos, 70 lo hicieron dentro de un ensayo clínico, lo que representa un 9.6 % de los pacientes candidatos a tratamiento médico oncológico. De entre los restantes 660, se seleccionaron 226 de manera aleatoria. (Figura 3).

El 51.3% (116) de estos 226 eran varones. La mediana de edad fue de 59.7 años (rango 20-91). Un 23% del total (52/226) eran mayores de 70 años. Sólo un 10.2% (23/226) eran mayores de 75 años. La distribución por tipos de tumores se describe en la tabla 1.

El 35.1% de los pacientes recibió tratamiento con carácter paliativo; un 33.8% en contexto de adyuvancia, un 18.2% en neoadyuvancia, y un 12.9% de los pacientes fueron tratados con intención radical. El 39.1 % de los pacientes tenían una enfermedad en estadio IV, el 27.7 % III, el 23.2 % II y el 10 %, I.

La mayor parte de los pacientes presentaban un buen estado general: 94 tenían ECOG = 0 (41.6%), 71 ECOG = 1 (31.4%), 5 ECOG = 2 (2.2%) y sólo 3 ECOG > de 2 (1.3%). En la tabla 2 se describe el grado de cumplimiento de los criterios generales de inclusión y exclusión.

Motivos de no inclusión:

El principal motivo fue la ausencia de estudio disponible, en

Figura 2: Algoritmo de trabajo.

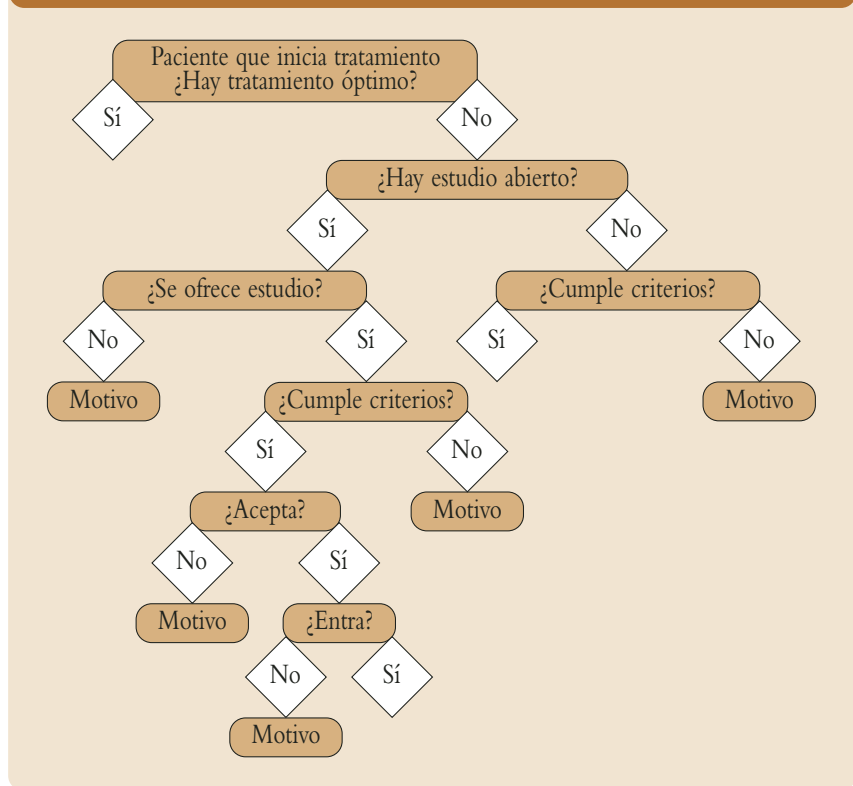


Figura 3: Distribución de los pacientes.

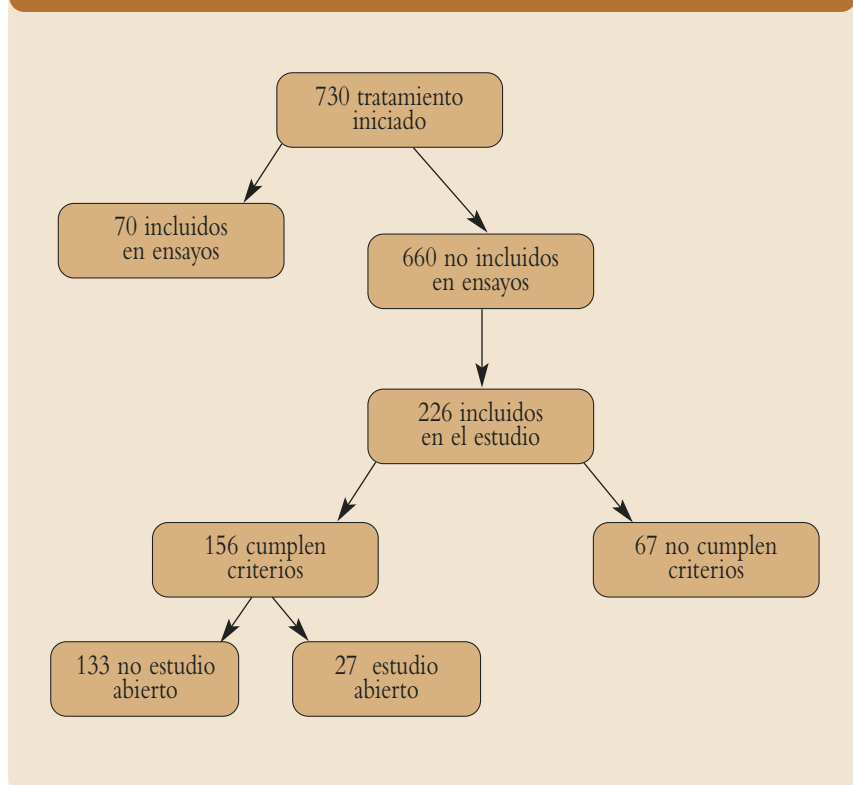


Tabla 1: Localización del tumor primario.

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Mama	74	32.7
Pulmón	49	21.7
Colon	42	18.6
Cabeza y cuello	26	11.5
Páncreas	6	2.7
Ovario	5	2.2
Otros *	24	10.6

* Próstata, riñón, vía biliar, cérvix, colangiocarcinoma, gástrico, germinal, origen desconocido, pleura, sarcoma, útero, intestino, vejiga.

Tabla 2: Cumplimiento de criterios generales de elegibilidad.

Criterio	N total *	No	% de fallos
Expectativa de vida > 12 semanas	226	0	0
Incapacidad para tragar	226	0	0
Alteraciones de la absorción	226	2	0.9
Historia de enfermedad maligna	226	13	5.8
Enfermedad concomitante grave	225	13	5.8
Infección activa no controlada	226	5	2.2
VIH +	226	0	0
Alteración del estado cognitivo	225	2	0.9
Patología coronaria no controlada	226	3	1.3
Afectación leptomeninges	226	0	0
Alteración del SNC	226	4	1.8
Neuropatía periférica	226	0	0
Pérdida de peso > 10%	108	57	52.8
Alteraciones hematológicas	226	20	8.8
Alteraciones bioquímicas	226	21	9.2
Gestación o lactancia	226	0	0
Otro fármaco en investigación	226	0	0
Otro tratamiento antineoplásico	226	0	0
Incapacidad para cumplir el protocolo	225	2	0.9

* Información no completa para algunos criterios.

133/226 casos (58.8 %), seguido de un 29.6% (67/226) de falta de cumplimiento de los criterios de elegibilidad. Sólo un 3.1% no fueron incluidos por decisión exclusiva del investigador (7/226). En 7

casos el motivo fue el deterioro del paciente (3 %); la edad fue el impedimento de forma exclusiva en un 2.2 % de los casos (5/226) y la necesidad urgente de tratamiento en un 1.8 % (4/226). Úni-

camente 3 pacientes rechazaron su inclusión en un ensayo clínico.

Se estudió la relación entre los principales motivos de no inclusión y los criterios de elegibilidad mediante tablas cruzadas. En el caso de los varones, el principal motivo es la ausencia de estudio disponible (45.2 %), seguido de la falta de cumplimiento de los criterios (38.3 %). Estos porcentajes son diferentes en las mujeres (73.6 % y 20.4 % [$p < 0.000$]). La falta de estudio predomina en el estadio I (90.9 %) y 9.1% no cumplen criterios, mientras que en el estadio IV los porcentajes son 43.5 y 37.6 respectivamente. En los casos con ECOG 0 y 1, la ausencia de ensayo representa un 67.0 y 38.6%, mientras que la falta de cumplimiento de criterios es de 24.5 y 47.1%, respectivamente.

Para los > 70 años, los resultados muestran que un 37.3% no cumplen otros criterios distintos, mientras que 5 casos son rechazados exclusivamente por la edad (9.8%). La falta de estudio abierto supone un 21%, el deterioro del paciente un 5.9%, el criterio del investigador un 3.9%, la urgencia de tratamiento un 2% y no hay ningún rechazo. La falta de estudio abierto supone el mayor porcentaje (85.1 %) en caso de cáncer de mama, seguido de cáncer de colon (54.8 %) y pulmón (18.8 %).

Discusión

La primera observación que aporta este estudio es el gran número de situaciones diferentes en el tratamiento del cáncer que son susceptibles de ser investigadas, añadiendo que 43 estudios no competitivos abiertos no consi-

guen cubrir las en su totalidad. El segundo dato de interés es el 9.6 % de los pacientes que son reclutados en ensayos clínicos, compatible con lo que aporta la literatura anglosajona. Este dato es muy consistente, al haberse extraído del cociente en el cual el denominador es el n° de pacientes que realmente inician tratamiento y no el n° de primeros casos vistos en la consulta ni tampoco datos epidemiológicos de incidencia. La descripción de la población de pacientes con cáncer que es tratada de forma cotidiana en un centro representa un patrón que coincide con lo esperable: el paciente con cáncer que recibe tratamiento es un hombre o mujer de unos 60 años, con buen estado general (sólo 8 pacientes tenían un ECOG \geq 2) que presenta una enfermedad avanzada o bien es tratado para complementar un tratamiento quirúrgico.

Sin embargo, la parte más importante del estudio es la descripción de los motivos reales de no inclusión. En cuanto a los impedimentos para participar en una investigación clínica, en un 30% fueron los criterios de elegibilidad. Los incumplidos con mayor frecuencia son la pérdida de peso y las alteraciones de la función orgánica. La co-morbilidad representa alrededor de un 6%. El resto de criterios tiene muy poco peso a la hora de excluir a los pacientes de los ensayos. Esto parece indicar que probablemente las restricciones más importantes impuestas por los criterios de selección son el tipo de tumor y estadio y el modo en que el tumor afecta al organismo.

En la literatura, las principales barreras para la participación están descritas de la siguiente forma: falta de elegibilidad, falta de disponibilidad de estudios, decisión de los médicos, problemas por parte de los pacientes, junto a la raza, el sexo, la edad e incluso el tipo de seguro médico. De acuerdo a nuestros datos, no hay diferencias por sexos. Tampoco influye el tipo de sistema sanitario ya que la atención médica y por tanto, el acceso a los ensayos en nuestro país es universal, y esto mismo parece producir que no existan diferencias en función de razas. En nuestro estudio sólo 3 pacientes declinaron participar en los ensayos. Este hecho sí contrasta con lo reportado: En el estudio de Jenkins y Fallowfield¹³ el 25 % de 204 encuestados no había aceptado un ensayo y los motivos de rechazo fueron: la confianza en el tratamiento propuesto por el médico (21.6%), la preocupación ante la randomización (19.6%) o el deseo de que fuera el médico quien decidiera el tratamiento (17.6%). Según Comis et al.¹⁴ el 68% de una muestra de 1000 adultos americanos no estarían dispuestos a participar en un ensayo clínico de cáncer. Ellis et al.¹⁶ reportan una tasa de 28% de pacientes no proclives a participar en ensayos entre una muestra de 60 pacientes oncológicos recibidos en un hospital en Sydney. Finalmente, Go et al.¹⁷ describen un 33% de pacientes que rechazaron participar en una investigación terapéutica. Parece clara la diferencia, que podríamos especular como achacable a razones culturales.

Cabe prestar especial atención al efecto de la edad, muy bien descrito. En nuestra muestra, el 23% del total de pacientes es mayor de 70 años y el 10% es mayor de 74 años. En un estudio previo sobre un periodo de 4 años, el 9% de los pacientes incluidos en ensayos en el centro tenían > 74 años. Solamente en un 2.2% de los casos la edad es el motivo exclusivo de la no participación.

Según nuestros resultados, el 60% de los pacientes no tienen un protocolo disponible. En el trabajo de Lara et al,¹⁸ en California, 276 pacientes son evaluados de forma prospectiva por primera vez en una consulta de Oncología. El 38% no fueron considerados por sus médicos para ser incluidos (por percepción de falta de protocolo disponible y afectación del estado general). El 62% fueron considerados válidos para participar en ensayos. De ellos, el 47% no tenían un protocolo disponible; 76 de ellos cumplieron los criterios de elegibilidad (84%), de los cuales 39 (un 51%) aceptaron. La tasa global de reclutamiento fue de 14% (39/276). Go et al¹⁷ describen una tasa global de reclutamiento en su centro de 4% (42/1012); en un 58% de los casos la razón de no ser incluidos fue la falta de estudio disponible. En este aspecto nuestros datos no discrepan de la literatura: bajo reclutamiento y ausencia de protocolos disponibles. Cabe preguntarse si este hecho representa falta de acceso a estudios, falta de apoyo a la investigación, falta de medios para hacer investigación clínica, falta de buenas cuestiones científicas, duplicidad de estudios o

estudios que evalúan cuestiones intrascendentes o inadecuadas. Merece la pena estudiar estos aspectos con más profundidad.

Agradecimientos:

Agradecemos a todo el personal

que ha colaborado durante el período de tiempo descrito en el desarrollo real de los ensayos clínicos (co-investigadores, médicos residentes, personal administrativo, personal de Farmacia) y

en especial al personal de Enfermería que ha desarrollado su actividad colaborando en investigación clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vist, G. E., Hagen, K. B., Devereaux, P. J., Bryant, D., Kristoffersen, D. T., and Oxman, A. D. Systematic review to determine whether participation in a trial influences outcome. *BMJ*, 330: 1175, 2005.
2. Jordi Rodon, Margarita García, F. Javier Pérez, Matilde Navarro, Laura Pareja, JR Germà-Lluch, "Tratamiento adyuvante del estadio III de cáncer de colon: efecto ensayo en una serie prospectiva". Congreso SEOM, Zaragoza, 2005.
3. John Harris. Scientific research is a moral duty. *J Med Ethics*, 31:242-248, 2005.
4. Lara, P. N., Jr., Paterniti, D. A., Chiechi, C., Turrell, C., Morain, C., Horan, N., et al. Evaluation of factors affecting awareness of and willingness to participate in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 23: 9282-9289, 2005.
5. Aapro, M. S., Kohne, C. H., Cohen, H. J., and Extermann, M. Never too old? Age should not be a barrier to enrollment in cancer clinical trials. *Oncologist*, 10: 198-204, 2005.
6. Hutchins, L. F., Unger, J. M., Crowley, J. J., Coltman, C. A., Jr., and Albain, K. S. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med*, 341: 2061-2067, 1999.
7. Jatoi, A., Hillman, S., Stella, P., Green, E., Adjei, A., Nair, S., et al. Should elderly non-small-cell lung cancer patients be offered elderly-specific trials? Results of a pooled analysis from the North Central Cancer Treatment Group. *J Clin Oncol*, 23: 9113-9119, 2005.
8. Murthy, V. H., Krumholz, H. M., and Gross, C. P. Participation in cancer clinical trials: race-, sex-, and age-based disparities. *JAMA*, 291: 2720-2726, 2004.
9. Talarico, L., Chen, G., and Pazdur, R. Enrollment of elderly patients in clinical trials for cancer drug registration: a 7-year experience by the US Food and Drug Administration. *J Clin Oncol*, 22: 4626-4631, 2004.
10. Yee, K. W., Pater, J. L., Pho, L., Zee, B., and Siu, L. L. Enrollment of older patients in cancer treatment trials in Canada: why is age a barrier? *J Clin Oncol*, 21: 1618-1623, 2003.
11. Monfardini, S., Sorio, R., Boes, G. H., Kaye, S., and Serraino, D. Entry and evaluation of elderly patients in European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) new-drug-development studies. *Cancer*, 76: 333-338, 1995.
12. Gridelli, C., Perrone, F., Gallo, C., Cigolari, S., Rossi, A., Piantedosi, F., et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 95: 362-372, 2003.
13. Jenkins, V. and Fallowfield, L. Reasons for accepting or declining to participate in randomized clinical trials for cancer therapy. *Br J Cancer*, 82: 1783-1788, 2000.
14. Comis, R. L., Miller, J. D., Aldige, C. R., Krebs, L., and Stoval, E. Public attitudes toward participation in cancer clinical trials. *J Clin Oncol*, 21: 830-835, 2003.
15. García, M., Germà Lluch, JR., Serra, C., Pérez, X., Berenguer, G., Borràs JM. Evaluación de los proyectos de investigación clínica en un centro monográfico de cáncer. *Medicina Clínica (Barc)* 122; 212-5, 2004.
16. Ellis, P. M., Dowsett, S. M., Butow, P. N., and Tattersall, M. H. Attitudes to randomized clinical trials amongst out-patients attending a medical oncology clinic. *Health Expect*, 2: 33-43, 1999.
17. Go, R. S., Frisby, K. A., Lee, J. A., Mathiason, M. A., Meyer, C. M., Ostern, J. L., et al. Clinical trial accrual among new cancer patients at a community-based cancer center. *Cancer*, 106: 426-433, 2006.
18. Lara, P. N., Jr., Higdon, R., Lim, N., Kwan, K., Tanaka, M., Lau, D. H., et al. Prospective evaluation of cancer clinical trial accrual patterns: identifying potential barriers to enrollment. *J Clin Oncol*, 19: 1728-1733, 2001.