

# **Grupo Español de Cáncer de Pulmón**

“Estudio aleatorizado de quimioterapia adyuvante individualizada según los niveles de ARNm de BRCA1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (estadios II-III A)”

**Estudio GECP-SCAT (EudraCT: 2007-000067-15)**

## **Resumen Informe final**

**Versión 1.0 de 20 de Agosto de 2020**



## 1. TÍTULO

Título: "Estudio aleatorizado de quimioterapia adyuvante individualizada según los niveles de ARNm de BRCA1 en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (estadios II-III A)" **GECP-SCAT**

## 2. RESUMEN DEL ESTUDIO

Estudio aleatorizado, fase III farmacogenómico predictivo, abierto, prospectivo, y multicéntrico en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) tras resección completa y con invasión N1 (estadio II) o N2 (estadio III A).

Los pacientes se aleatorizarán a brazo control o experimental y en el brazo experimental se tratarán en los diferentes esquemas de quimioterapia en función de los valores de BRCA1.

### Grupo control (A):

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos el día 1, cada 21 días. Total ciclos: 4.

**Grupo experimental (B):** Dentro de este grupo y según los niveles de BRCA1 del tejido tumoral, se asignarán uno de los siguientes tratamientos:

- Baja expresión de BRCA1 → Gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8, y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días. Total ciclos: 4
- Niveles de expresión intermedia de BRCA1 → Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos administrados el día 1, cada 21 días. Total ciclos: 4.
- Niveles de expresión elevada de BRCA1 → Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días. Total ciclos: 4.

En caso de enfermedad ganglionar N2 los pacientes recibirán tratamiento de Radioterapia torácica que comenzarán a los 20-30 días de haber recibido el último ciclo de quimioterapia.

## 3. GUÍAS ÉTICAS DEL ESTUDIO

Real Decreto de ensayos clínicos 223/2004, Directiva Europea de Ensayos clínicos Directiva 2001/20/CE, Declaración de Helsinki y Guías de Buena Práctica clínica.



#### 4. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

CI Versión 2, 25 de Junio de 2007  
HIP Versión 2, 25 de Junio de 2007

#### 5. INVESTIGADORES Y ESTRUCTURA ADMINISTRATIVA DEL ESTUDIO

Ensayo clínico gestionado íntegramente desde la sede central del promotor, GECP, Grupo Español de Cáncer de Pulmón.

El laboratorio que realizó las determinaciones de BRCA1 fue: Laboratorio de Biología Molecular del Hospital Germans Trias i Pujol para el análisis de la expresión del ARNm del gen BRCA1, cuyo responsable era el Dr. Miquel Tarón y el Dr. Rafael Rosell.

Investigadores participantes:

HOSPITAL	ONCÓLOGO	CIRUJANO TORÁCICO
H. General de Alicante	Dr. B. Massutí	Dr. Rodríguez Paniagua
H. Carlos Haya	Dr. M. Cobo Dols	Dr. R. Arrabal/Dr. Benítez
H. de la Princesa	Dr. A. I. Ballesteros	Dr. Yat Wah Pun
ICO-H. Germans Trias i Pujol	Dr. Rosell/Dra. Morán Dr. Carcereny	Dr. P. López de Castro
H. Clínico San Carlos	Dr. JL González Larriba	Dr.A.Torres/ Dr.F.Hernando
H. Reina Sofía	Dr. I. Barneto	Dr. C. Baamonde
H. la Paz	Dr. J. de Castro	Dr. P. Díaz Agero
H. 12 de Octubre	Dra. Lara Iglesias	Dr. JL.Martín de Nicolàs
IVO Valencia	Dr. MA. Muñoz	Dr. J.C Peñalver
H. de Cruces	Dr. G. López Vivanco	Dr. J. Pac
H. Lozano Blesa	Dra. D. Isla	Dr. JJ. Rivas de Andrés
H. Clin. Univ Santiago Comp.	Dr. López/Dra. Vázquez	Dr. JM Prim
H. Provincial de Castellón	Dr. R. de las Peñas	Dr. G. Sales
H. Insular de Gran Canaria	Dr.Murias/Dr.Rodríguez	Dr. S. Quevedo
H. Miguel Servet	Dr. A.Artal/Dr. A.Antón	Dr. JJ. Rivas de Andrés
H. Central Asturias	Dr. E. Esteban	Dr. J. Rodríguez
H. Puerta de Hierro	Dr. M. Provencio	Dr.J. Moradiellos/Dr. Varela
H. Virgen de las Nieves	Dr. J. Valdivia	Dr. A. Sánchez Palencia
H. Univ. de Elche	Dra. N. Martínez	Dr. Rodríguez Paniagua
H. Arnau de Vilanova Valencia	Dr. Javier Garde	Dr. J.C. Peñalver
ICO-Girona	Dra.R. Porta/Dr. J. Bosch	Dr. Sebastián
H. Provincial Zamora	Dra. T. de Portugal	Dr. M. Jiménez
H. de Jaén	Dr. M. A. Moreno	Dr. C. Baamonde
H. General de Valencia	Dr. C. Camps	Dr. R. Guijarro/Dr. A. Arnau
H. de Basurto	Dra. M. A Sala	Dr. J. Pac
H. de León	Dra. P. Diz	Dr. M. Jiménez
H. Son Llàtzer	Dra. I. Bover	Dr. JA.Torrecilla



H. Clínic de Barcelona	Dra. Viñolas/Dra.Reguart	Dr. J. Gimferrer
Clínica Rotger	Dr. C. Rolfo	Dr. C. Montero
H. Univ de Canarias	Dra. J. Oramas	Dra. N. Mañés
H. Fundación Alcorcón	Dra. S. Hernando	Dr.A.Torres/ Dra. A. Gómez
H. Morales Messeguer	Dr. J. A. Macías	Dr. J. Torres
H. Clínic de Salamanca	Dr. G. Martín	Dr. M. Jiménez
H. de Mataró	Dra. P. Lianés	Dr. J. Astudillo
Fundación Jiménez Díaz	Dr. M. Dómine	-
H. de la Ribera	Dr. C. Gaspar	Dr. J. Galbis
H. Santa Creu i Sant Pau	Dra. M. Majem	Dra. E. Martínez
H. Son Espases	Dra. J. Terrassa	Dr. A. Carvajal
H. Severo Ochoa	Dra. A. López	Dr. JL. Martín de Nicolás
Onkologikoa	Dr. J. Alfaro	Dr. JM. Izquierdo
H. Univ. Sagrat Cor	Dr. I. Manchengs	Dr. L. Molins
MD Anderson Internacional	Dr. JM. Sánchez	Dr. J. Lago/Dr. Muguza
H. San Pedro	Dra. I. Manrique	Dr. Mariñán/Dr. Miguélez
Instituto Univ. Dexeus	Dr. S. Viteri	Dr. Maestre/Dr. Molins
H. d'Althaia	Dra. S. Catot	Dr. Rami Porta/Dr. Belda
H. de Donosita	Dr. A. Paredes	Dr. Izquierdo/Dr.Hernández
H. Arnau Vilanova de Lleida	Dr. D. Márquez	-

## 6. OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### Objetivo primario:

- Evaluar y comparar la supervivencia global entre el grupo de quimioterapia adyuvante estándar no individualizada y los 3 subgrupos de quimioterapia individualizada.

### Objetivos secundarios:

- Evaluar la supervivencia libre de enfermedad de ambos grupos de tratamiento.
- Estudiar el patrón de recurrencias de los pacientes incluidos en el estudio, en función de sus localizaciones.
- Evaluar perfil de toxicidad de los pacientes incluidos en el estudio.
- Estudiar de forma exploratoria potenciales marcadores genéticos de respuesta o de resistencia a quimioterapia.
- Evaluar el efecto de la radioterapia post-operatoria sobre la supervivencia global



## 7. PLAN DE INVESTIGACIÓN

### 7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO-DESCRIPCIÓN

Estudio aleatorizado, fase III farmacogenómico predictivo, abierto, prospectivo, y multicéntrico en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) tras resección completa y con invasión N1 (estadio II) o N2 (estadio IIIA).

### 7.2 DISCUSIÓN SOBRE EL DISEÑO DEL ESTUDIO, INCLUYENDO LA ELECCIÓN DE LOS GRUPOS CONTROL

Aproximadamente el 75% de los pacientes con estadios II-III A de cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) operables con resección quirúrgica, recaerán. En este contexto, la quimioterapia adyuvante ha demostrado recientemente que aporta un beneficio de 10-15% a este subgrupo concreto de pacientes<sup>1-3</sup>. Diversos centros del Grupo Español de Cáncer de Pulmón participaron en el ensayo clínico internacional aleatorizado, ANITA<sup>3</sup>; el beneficio de la quimioterapia adyuvante en el estadio IB resultó nulo, pero en el estadio II, la supervivencia aumentó de 36% en el grupo control a 52% en el grupo de quimioterapia adyuvante. Cabe resaltar, que la supervivencia a 5 años en estadio IIIA fue 19% en el grupo control y 40% en el grupo de quimioterapia adyuvante. A pesar de que este beneficio es más evidente en el estadio IIIA que en el estadio II, más de un 50% de los pacientes fallece.

Existen distintos niveles de evidencia que indican que la quimioterapia individualizada puede mejorar la supervivencia, tal y como se explica más adelante. Se han publicado diversos datos acerca de distintos marcadores moleculares predictores de la supervivencia e independientes de la clasificación TNM (*Tabla 37.3, Choy et al*). A pesar de ello, ningún marcador ha sido utilizado hasta la fecha de forma rutinaria para el pronóstico de pacientes con cáncer de pulmón no microcítico reseccionado. Las técnicas de microarray de cADN resultan prometedoras en este campo<sup>4</sup>. No obstante, los perfiles de microarray obtenidos de múltiples muestras tumorales están afectados por una serie de factores de confusión, entre los que están la heterogeneidad celular, la variabilidad de la calidad de extracción de ARNm, y las diferencias en la expresión genética basal debido a la variabilidad genética individual<sup>5</sup>.

Los niveles de ARNm de BRCA1 pueden predecir la recaída en pacientes con cáncer de mama esporádico y también la supervivencia en pacientes con estadio III de CPNM reseccionados tratados con quimioterapia neoadyuvante<sup>6</sup>

El BRCA1 juega múltiples papeles, no sólo en la reparación del ADN, sino también en la regulación del ciclo celular, control de la transcripción, ubiquitinación y apoptosis<sup>7,8</sup>. Las células



tumorales de mama deficientes para BRCA1 muestran hipersensibilidad a un amplio espectro de fármacos que dañan el ADN, como el cisplatino y la mitomicina C<sup>9</sup>. Este fenotipo de hipersensibilidad se puede revertir por la expresión wild-type de BRCA1. Por el contrario, la deficiencia de BRCA1 confiere resistencia a agentes antimicrotúbulos, como el paclitaxel y la vinorelbina<sup>10-12</sup>. Este fenotipo resistente está asociado a una respuesta apoptótica defectuosa frente a estos fármacos en células deficientes para BRCA1, sugiriendo que BRCA1 podría regular rutas de apoptosis<sup>11</sup>. Se requiere BRCA1 para la estimulación, inducida por paclitaxel, de la proteína quinasa activada por mitógeno (MEKK3), lo que refuerza la hipótesis de que BRCA1 ejerce un papel en la regulación de la apoptosis<sup>13</sup>. Curiosamente, la sobreexpresión de MEKK3 confiere resistencia a paclitaxel mediante la disminución de la respuesta apoptótica<sup>14</sup>.

El Grupo Español de Cáncer de Pulmón, ha realizado un estudio piloto de quimioterapia individualizada adyuvante en estadio II-IIIa, basada en los niveles de expresión de BRCA1 determinados en el tumor resecado. Ochenta y cuatro pacientes han sido incluidos, lo que demuestra la viabilidad de este enfoque individualizado para el tratamiento. Los pacientes con niveles bajos de BRCA1 recibieron gemcitabina/cisplatino; aquellos con niveles intermedios, docetaxel/cisplatino; y los que tenían niveles altos, docetaxel en monoterapia.

Basándonos en la relevante evidencia clínica del valor pronóstico<sup>15</sup> y predictivo<sup>6</sup> de BRCA1, se propone el presente estudio con el que se pretende demostrar que la quimioterapia adyuvante individualizada en función de la expresión de BRCA1, es más eficaz que la quimioterapia sin individualizar en pacientes con estadio II-IIIa de CPNM completamente resecado.

#### Referencias:

1. Arriagada R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 350:351-60, 2004
2. Winton T, Livingston R, Johnson D, et al: Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 352:2589-97, 2005
3. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al: Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 7:719-27, 2006
4. Choy H, Pass H, Rosell R, et al: Lung cancer, in Chang A, Ganz PA, Hayes DF, et al (eds): *Oncology: An Evidence-Based Approach*. New York, NY, Springer Science+Business Media, Inc, 2006, pp 545-621
5. Provenzani A, Fronza R, Loreni F, et al: Global alterations in mRNA polysomal recruitment in a cell model of colorectal cancer progression to metastasis. *Carcinogenesis* 27:1323-1333, 2006
6. Taron M, Rosell R, Felip E, et al: BRCA1 mRNA expression levels as an indicator of chemoresistance in lung cancer. *Hum Mol Genet* 13:2443-9, 2004
7. Kennedy RD, Quinn JE, Johnston PG, et al: BRCA1: mechanisms of inactivation and implications for management of patients. *Lancet* 360:1007-14, 2002
8. Mullan PB, Gorski JJ, Harkin DP: BRCA1-A good predictive marker of drug sensitivity in breast cancer treatment? *Biochim Biophys Acta*, 2006



9. Bhattacharyya A, Ear US, Koller BH, et al: The breast cancer susceptibility gene BRCA1 is required for subnuclear assembly of Rad51 and survival following treatment with the DNA cross-linking agent cisplatin. *J Biol Chem* 275:23899-903, 2000
10. Lafarge S, Sylvain V, Ferrara M, et al: Inhibition of BRCA1 leads to increased chemoresistance to microtubule-interfering agents, an effect that involves the JNK pathway. *Oncogene* 20:6597-606, 2001
11. Quinn JE, Kennedy RD, Mullan PB, et al: BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 63:6221-8, 2003
12. Tassone P, Tagliaferri P, Perricelli A, et al: BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA1-defective HCC1937 human breast cancer cells. *Br J Cancer* 88:1285-91, 2003
13. Gilmore PM, McCabe N, Quinn JE, et al: BRCA1 interacts with and is required for paclitaxel-induced activation of mitogen-activated protein kinase kinase 3. *Cancer Res* 64:4148-54, 2004
14. Samanta AK, Huang HJ, Bast RC, Jr., et al: Overexpression of MEKK3 confers resistance to apoptosis through activation of NFkappaB. *J Biol Chem* 279:7576-83, 2004
15. Skrzypski M, Mendez P, Chaib I, et al: Upregulation of BRCA1: an independent prognostic variable in completely resected chemonaive NSCLC patients. *AACR abstract*, 2007

## 8. SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

### 8.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón confirmado histológicamente.
- Resección quirúrgica completa de la enfermedad.
- Disponibilidad de tejido tumoral para el análisis molecular.
- Invasión ganglionar N1 (estadío II) o N2 (estadío IIIA) en el análisis de la pieza operatoria.
- Varones o mujeres de edad igual o superior a 18 años de edad.
- Pacientes con un estado funcional igual o inferior a 2 según la clasificación de ECOG
- Pacientes con los siguientes valores de laboratorio: RAN  $\geq 1.500/\mu\text{L}$ , Hb  $\geq 10$  g/dL, plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{L}$ , bilirrubina  $\leq 1.0$  mg/dL, AST y ALT  $< 1.5$  límite superior normal, aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  ml/min.
- Recuperación completa de la intervención quirúrgica en las 6 semanas posteriores.
- Pacientes que hayan otorgado el consentimiento informado por escrito antes de realizar cualquier procedimiento de selección específico del estudio.

### 8.2 Criterios de Exclusión

- Pacientes que hayan recibido quimioterapia o radioterapia previa para la enfermedad en estudio.
- Imposibilidad para cumplir el tratamiento quimioterápico por circunstancias culturales o geográficas.
- Pacientes con Infección activa, enfermedad cardíaca o cualquier otra enfermedad grave, según criterio del investigador.



- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Pacientes con diagnóstico previo de enfermedad maligna, a excepción de carcinoma de cérvix in situ o cáncer de piel distinto de melanoma, en los últimos cinco años.
- Pacientes en tratamiento con agentes en investigación.

### 8.3 Criterios de retirada de los pacientes del estudio

Cualquier paciente será retirado del tratamiento del estudio en estas circunstancias:

- Progresión de la enfermedad.
- A solicitud del paciente.
- Evento adverso grave o toxicidad inaceptable.
- Embarazo.
- Cuando el investigador considere que para mayor beneficio del paciente es necesario un cambio de tratamiento.

## 9 TRATAMIENTOS

### 9.1 Tratamientos administrados

#### Grupo control (A):

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos el día 1, cada 21 días. Total ciclos: 4.

**Grupo experimental (B)**, según los niveles de BRCA1 del tejido tumoral, se asignarán uno de los siguientes tratamientos:

- **Baja** expresión de BRCA1 → gemcitabina 1250 mg/m<sup>2</sup>, días 1 y 8, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días. Total ciclos: 4
- Niveles de expresión **intermedios** de BRCA1 → docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, y cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos administrados el día 1, cada 21 días. Total ciclos: 4.
- Niveles de expresión **elevados** de BRCA1 → docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup>, día 1. Ciclos cada 21 días. Total ciclos: 4.

Inicio del tratamiento: en un periodo máximo de 8 semanas desde la intervención quirúrgica.

### 9.2 Métodos para asignar a los pacientes a los grupos de tratamiento

Los pacientes tras la determinación del BRCA1 en el laboratorio central, se aleatorizarán en 2 grupos de tratamiento: Control vs Experimental. Dentro del experimental se



asignaban al grupo de tratamiento que les corresponda en función de los valores de BRCA1.

### **9.3 Tratamientos previos permitidos y prohibidos**

Se pudieron utilizar factores de crecimiento hematopoyético para tratar la neutropenia sintomática.

No estaba permitido el uso de otros agentes antineoplásicos o fármacos experimentales.

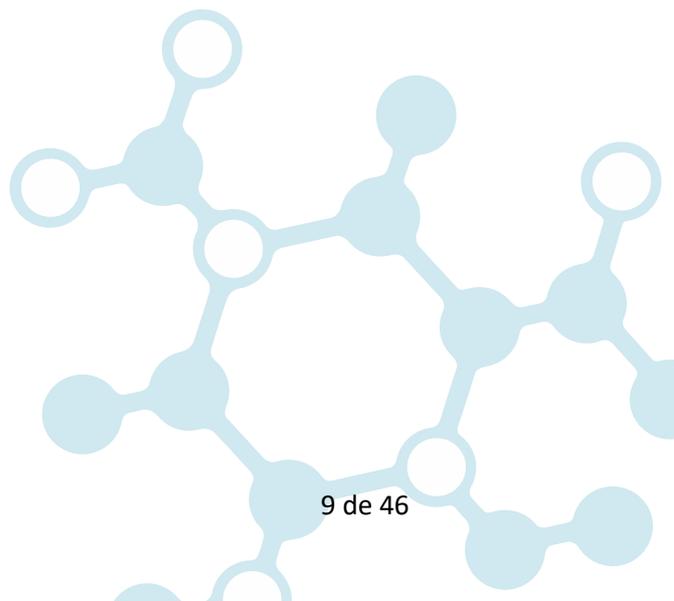
### **9.4. Cumplimiento del tratamiento**

En el ensayo clínico los pacientes deben realizar 4 ciclos de quimioterapia. Se analizarán los ciclos recibidos por cada paciente para saber el % de cumplimiento de los pacientes.

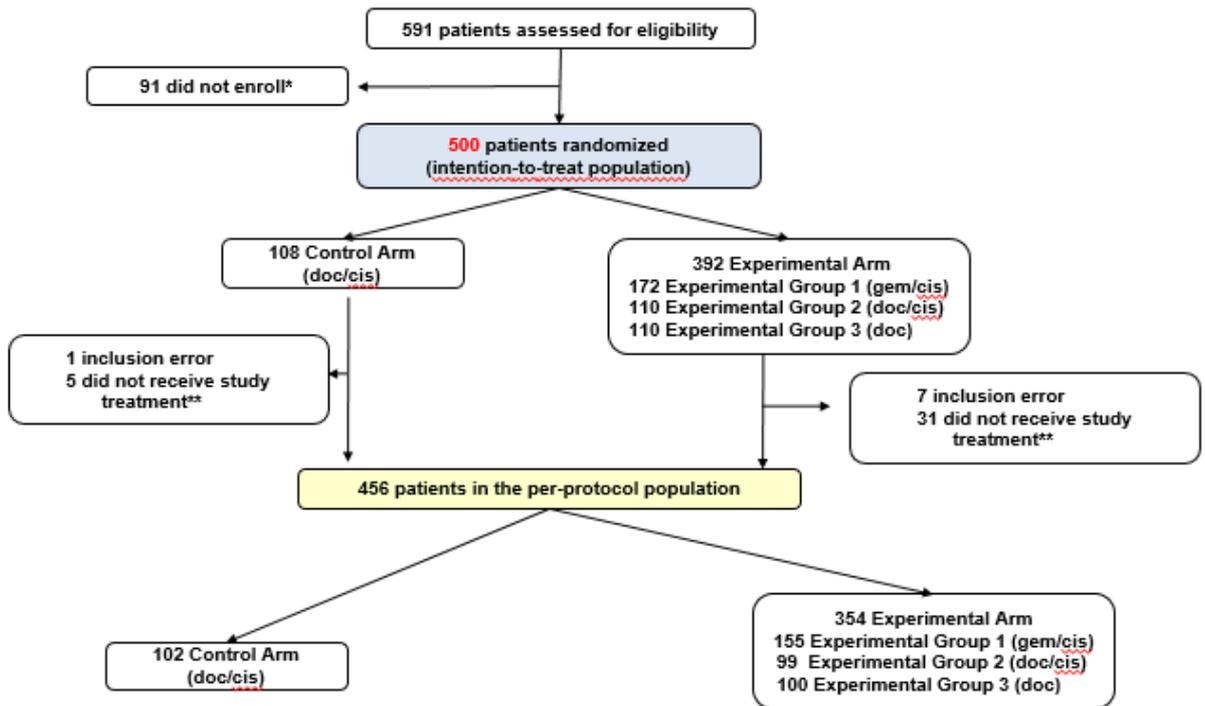
## **10. VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD**

### **10.1 Medidas de Eficacia y Seguridad tomadas y flow chart**

No se tomaron medidas extraordinarias durante el estudio en relación a la eficacia o seguridad del estudio.

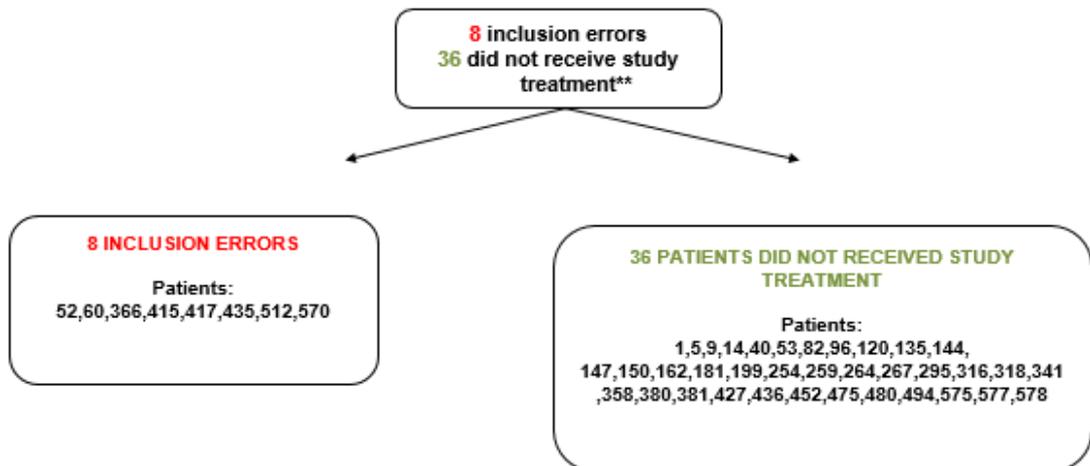


**Flow chart I:**



\* No BRCA1 expression, Insufficient tumor sample for mRNA expression analysis, patient decision, investigator criteria. \*\* Investigator criteria, patient decision, death, others

**Flow chart II:**





## **10.2 Criterio principal de valoración de la eficacia**

La eficacia del tratamiento se evaluará en términos de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de enfermedad (SLE):

- Supervivencia global: se medirá desde la fecha de inclusión hasta la fecha de fallecimiento por cualquier causa.
- Supervivencia libre de enfermedad: se calculará desde la fecha de la cirugía hasta que exista alguna evidencia clínica de progresión de la enfermedad o la fecha de muerte por causa de la enfermedad.

## **11. GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS DATOS**

Este informe se ha realizado conforme las guías de BPC, las PNT's del promotor y la normativa legal vigente. Los datos del estudio fueron monitorizados basándose en una monitorización a riesgo.

## **12. MÉTODOS ESTADÍSTICOS POR PROTOCOLO Y TAMAÑO MUESTRASL**

### **12.1 Plan estadístico y de análisis**

El análisis estadístico se realizará en dos etapas, la primera por intención de tratamiento. En dicha fase de análisis se incluirán todos los pacientes aleatorizados en el estudio. En una segunda fase se analizarán solamente aquellos pacientes validos por protocolo. Serán pacientes no validos por protocolo todos aquellos que habiendo dado su consentimiento informado no lleguen a recibir el tratamiento del estudio por cualquier motivo y/o aquellos pacientes que posteriormente al tratamiento con quimioterapia no tengan un mínimo de seis meses de seguimiento.

El tratamiento estadístico se llevará a cabo siguiendo las técnicas de estadística descriptiva calculando media, mediana, desviación típica y recorrido para variables cuantitativas. Para variables cualitativas se procederá al cálculo de distribuciones de frecuencias y porcentajes de las distintas modalidades.

Para confirmar la hipótesis del estudio, y comparar la mediana de supervivencia global, se utilizará la prueba de long-rank.



Las curvas de supervivencia y tiempo libre de enfermedad se realizarán con el método de Kaplan-Meier.

El nivel de significación será del 5% y la potencia de las pruebas estadísticas aplicadas será del 80%.

Todos los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS versión 13.

### **12.2 Determinación del tamaño muestral**

Si consideramos un porcentaje de supervivencia a 5 años del 45% en el grupo control (Grupo de tratamiento A) y estimamos que una mejoría absoluta del 20% en el grupo experimental (Grupo de tratamiento B: B1, B2 y B3), indicaría un beneficio del tratamiento individualizado, con una potencia del 80%, error tipo I (*two-sided*) del 5%, ratio de randomización 1:3 y el método log-rank test para la comparación entre grupos, serán necesarias observar 44 muertes, es decir, un total de 176 eventos entre los 4 grupos de tratamiento.

Teniendo en cuenta estas estimaciones y asumiendo que el reclutamiento de GEC CP es de aproximadamente 100 pacientes por año en este tipo de estudios, en un periodo de 2 años y un máximo de periodo de seguimiento de 3 años, calculamos que se necesitará incluir 98 pacientes por cada grupo de tratamiento (A, B1, B2 y B3).

Si estimamos un porcentaje de pérdidas del 10%, el número de pacientes a incluir en el estudio es de 108 pacientes por cada grupo de tratamiento (A, B1, B2 y B3), es decir, un total de 432 pacientes.

### **12.4 CAMBIOS EN LA REALIZACIÓN DEL ENSAYO O ANÁLISIS PLANEADOS**

No ha habido ningún cambio en la planificación de los análisis estadísticos planeados por protocolo.

En cuanto a la realización del ensayo se presentó la enmienda nº3 al protocolo para realizar algunos cambios y aclaraciones en el protocolo, pero el más relevante fue el aumento del tamaño muestral hasta alcanzar el número previsto de pacientes en cada grupo experimental. Se observó una elevada incidencia no prevista inicialmente de más pacientes con expresión baja de BRCA1 que descompensó los grupos por lo que se decidió mantener el reclutamiento abierto hasta que todos los grupos alcanzaran los pacientes necesarios. El reclutamiento total fue de 500 pacientes randomizados en vez de 432 inicialmente previstos.



### **13. PACIENTES DEL ESTUDIO**

#### **a. DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES POR CENTRO**

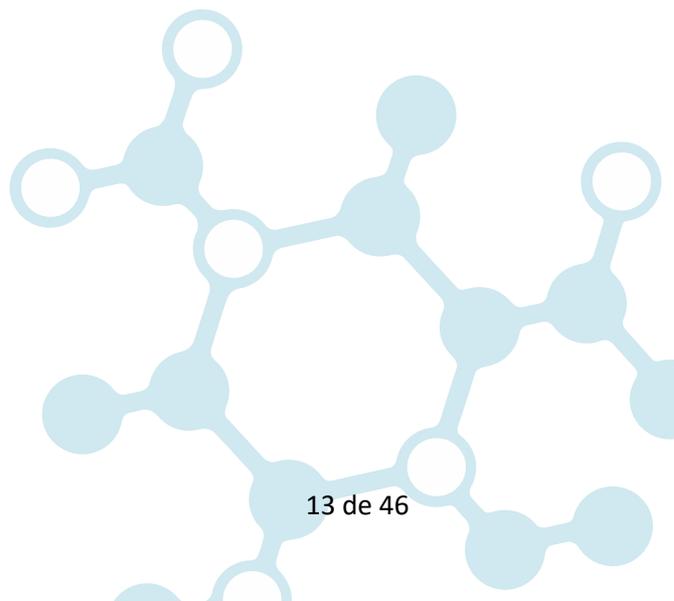
Se incluyeron 500 pacientes en 47 centros.

#### **b. DESVIACIONES DEL PROTOCOLO**

Todas las desviaciones notificadas en este protocolo fueron desviaciones menores de protocolo y se listan en la tabla que se muestra a continuación.

Los pacientes que la desviación tenía que ver con criterios de inclusión o exclusión o afectaban de forma grave a la consistencia de los datos se consideró al paciente inelegible y no ha entrado en la evaluación de resultados del estudio.

No hubo ninguna desviación que afectara a la seguridad del paciente.



## 14.EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

### 14.1 CONJUNTO DE DATOS ANALIZADOS

Inicialmente se analizó la información de 500 pacientes pertenecientes a 45 centros sanitarios. Estos pacientes fueron asignados aleatoriamente 108 a un tratamiento control y 392 a un tratamiento experimental. De ellos, se han seleccionado finalmente 456 pacientes, ya que 44 fueron eliminados del análisis al no recibir el tratamiento (7 del grupo control y 37 del grupo experimental).

### 14.2 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

De los 456 pacientes que recibieron tratamiento, 101 (22,1%) pertenecían al grupo control y 355 (77,9%) pertenecían al grupo experimental. Los pacientes del grupo control fueron todos tratados con Docetaxel/Cisplatino, mientras que de los pacientes en el grupo experimental fueron tratados con un fármaco distinto en función de los niveles de BRCA1 analizados:155 (34,0%) fueron tratados con Gemcitabine/Cisplatino, 99 (21,7%) fueron tratados con Docetaxel / Cisplatino y 101 (22,1%) fueron tratados con Docetaxel.

Nota: Los tratamientos del grupo experimental se han asignado según el nivel de BRCA1 en base a unos límites basados en unos terciles teóricos. El problema es que estos límites han ido cambiando a lo largo de la asignación, por lo que en los extremos hay solapamiento de ambos tratamientos.

Tabla 0. Valores de BRCA1

	Total	Control	Experimental		Docetaxel
			Gemcitabine / Cisplatino	Docetaxel / Cisplatino	
Valor BRCA1		101	155	99	101
<6,25		26	119	0	0
6,25-9,65		15	36	20	0
9,66-17,75		26	0	63	0
17,76-23,84		15	0	16	15
>=23,85		19	0	0	86

En la Tabla 1 se resumen los niveles de BRCA observados sobre los 456 pacientes incluidos en el estudio. También se muestran los valores observados para cada uno de los tres niveles establecidos, y que han permitido asignar el tipo de tratamiento experimental sobre los pacientes.

En la Figura 1 podemos ver un diagrama de cajas de los valores de BRCA1 observados sobre estos pacientes.

	Total	Control	Experimental
Total	456 (100%)	101 (100%)	355 (100%)
<b>BRCA1</b>			
Mínimo	0,73	0,73	0,81
Primer cuartil	5,27	5,73	5,20
Primer tercil	6,46	7,95	6,20
Mediana	11,38	12,09	10,80
Segundo tercil	17,77	17,77	17,31
Tercer cuartil	22,87	20,29	23,27
Máximo	132,00	125,89	132,00

BRCA1	Gemcitabine / Cisplatino Bajo	Docetaxel / Cisplatino Medio	Docetaxel Alto
Total	155 (100%)	99 (100%)	101 (100%)
<b>BRCA1</b>			
Mínimo	0,81	6,26	18,16
Primer cuartil	3,29	11,37	25,32
Primer tercil	3,82	11,70	26,92
Mediana	4,84	13,16	30,75
Segundo tercil	5,7	15,17	37,97
Tercer cuartil	6,15	16,33	43,46
Máximo	9,59	23,44	132,00

Tabla 1. Niveles de BRCA1 para los diferentes grupos de pacientes.

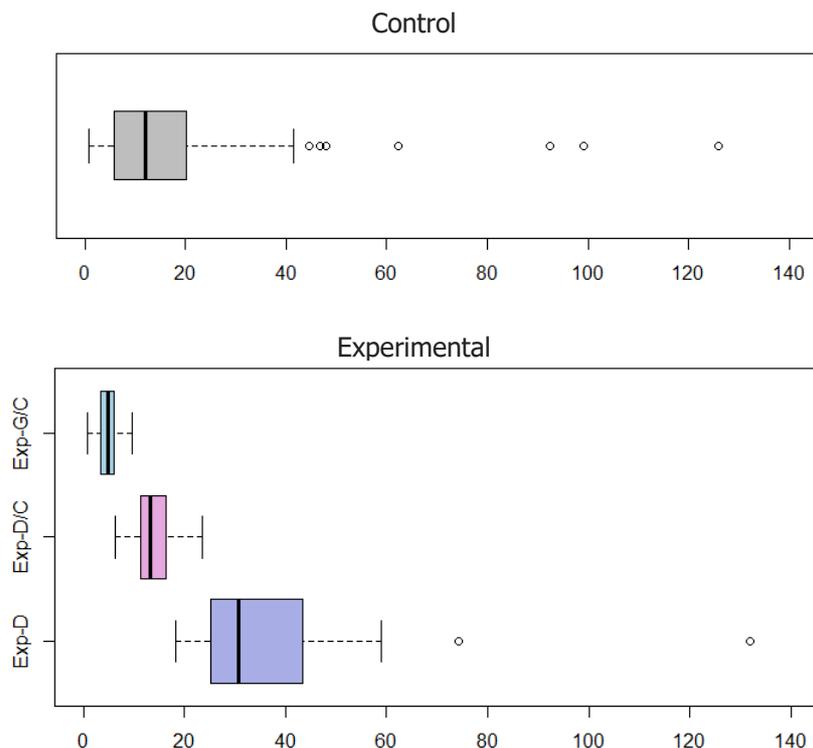


Figura 1. Distribución del BRCA1 para los diferentes grupos de pacientes.

En la Tabla 2 se resumen los niveles de BRCA según diferentes características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio. Podemos ver que no existen diferencias entre los pacientes del grupo control y experimental respecto a la edad, sexo o tabaquismo. En cambio, dentro de los pacientes del grupo experimental, si se observan diferencias significativas en la composición por sexo y relación con el tabaquismo entre los tres tratamientos definidos en función del valor del BRCA1, con un porcentaje significativamente mayor de mujeres y de no fumadores en el grupo con un nivel más bajo de BRCA1.

	Total	Control	Experimental	p-valor
Total	456 (100%)	101 (100%)	355 (100%)	
Sexo				0,890
Masculino	360 (78,9%)	79 (78,2%)	281 (79,2%)	
Femenino	96 (21,1%)	22 (21,8%)	74 (20,8%)	
Edad				0,354
Media (DT)	61,7 (8,45)	62,4 (8,76)	61,5 (8,37)	
Mediana (RI)	62 (56-68)	63 (57-68)	61 (56-68)	
Tabaquismo				0,847
No fumador	43 (9,4%)	11 (10,9%)	32 (9,0%)	
Exfumador	283 (62,1%)	62 (61,4%)	221 (62,3%)	
Fumador	130 (28,5%)	28 (27,7%)	102 (28,7%)	

BRCA1	Gemcitabine / Cisplatino Bajo	Docetaxel / Cisplatino Medio	Docetaxel Alto	p-valor
Total	155 (100%)	99 (100%)	101 (100%)	
Sexo				<0,001
Masculino	106 (68,4%)	84 (84,8%)	91 (90,1%)	
Femenino	49 (31,6%)	15 (15,2%)	10 (9,9%)	
Edad				0,365
Media (DT)	61,4 (8,78)	60,7 (7,32)	62,4 (8,66)	
Mediana (RI)	61 (56-68)	61 (56-66)	63 (57-69)	
Tabaquismo				0,001
No fumador	25 (16,1%)	4 (4,0%)	3 (3,0%)	
Exfumador	89 (57,4%)	69 (69,7%)	63 (62,4%)	
Fumador	41 (26,3%)	26 (26,3%)	35 (34,7%)	

Tabla 2. Niveles de BRCA1 según características demográficas de los pacientes.

En la Tabla 3 se resumen los niveles de BRCA1 según diferentes características asociadas a la histología. De los 456 pacientes incluidos en el estudio, tenemos 222 (48,7%) adenocarcinomas, 201 (44,1%) carcinomas escamosos y 33 (7,2%) carcinomas de otro tipo (4 adenoescamosos, 3 BAC, 2 carcinomas pleomórficos, 10 de células grandes, 1 sarcomatoide tipo pleomorfo y 13 indiferenciables). Se observa una relación significativa entre el tipo de histología y el nivel de BRCA1, ya que el porcentaje de adenocarcinomas es mucho



mayor en el grupo de pacientes con niveles bajos de BRCA1, mientras que en los del grupo con niveles altos predominan los carcinomas escamosos, observándose un equilibrio en los pacientes con niveles medios. El resto de las características resumidas en las tablas son similares entre los grupos de pacientes considerados.

	Total	Control	Experimental	p-valor
Total	456 (100%)	101 (100%)	355 (100%)	
Histología				0,874
Adenocarcinomas	222 (48,7%)	47 (46,5%)	175 (49,3%)	
Escamosos	201 (44,1%)	46 (45,5%)	155 (43,7%)	
Otros	33 (7,2%)	8 (7,9%)	25 (7,0%)	
Estadificación T				0,830
T1	90 (19,7%)	22 (21,8%)	68 (19,2%)	
T2	294 (64,5%)	64 (63,4%)	230 (64,8%)	
T3	72 (15,8%)	15 (14,9%)	57 (16,1%)	
Estadificación N				0,909
N1	277 (60,7%)	62 (61,4%)	215 (60,6%)	
N2	179 (39,3%)	39 (38,6%)	140 (39,4%)	
Estadio				0,633
IIA	52 (11,4%)	14 (13,9%)	38 (10,7%)	
IIB	179 (39,3%)	37 (36,6%)	142 (40,0%)	
IIIA	225 (49,3%)	50 (49,5%)	175 (49,3%)	

BRCA1	Gemcitabine / Cisplatino Bajo	Docetaxel / Cisplatino Medio	Docetaxel Alto	p-valor
Total	155 (100%)	99 (100%)	101 (100%)	
Histología				<0,001
Adenocarcinomas	115 (74,2%)	42 (42,4%)	18 (17,8%)	
Escamosos	27 (17,4%)	47 (47,5%)	81 (80,2%)	
Otros	13 (8,4%)	10 (10,1%)	2 (2,0%)	
Estadificación T				0,363
T1	34 (21,9%)	21 (21,2%)	13 (12,9%)	
T2	99 (63,9%)	63 (63,6%)	68 (67,3%)	
T3	22 (14,2%)	15 (15,2%)	20 (19,8%)	
Estadificación N				0,602
N1	90 (58,1%)	60 (60,6%)	65 (64,4%)	
N2	65 (41,9%)	39 (39,4%)	36 (35,6%)	
Estadio				0,826
IIA	18 (11,6%)	12 (12,1%)	8 (7,9%)	
IIB	60 (38,7%)	38 (38,4%)	44 (43,6%)	
IIIA	77 (49,7%)	49 (49,5%)	49 (48,5%)	

Tabla 3. Niveles de BRCA1 según características histológicas de los pacientes.



### 14.3 DATOS SOBRE EL CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

El cumplimiento del tratamiento se ha calculado como el porcentaje de pacientes que han completado los cuatro ciclos previstos, tanto para el total como para cada una de las ramas de tratamientos. En la Tabla 4 se describe que el 85,7% de los pacientes ha finalizado el tratamiento, no encontrándose diferencias significativas entre los pacientes del grupo control (83,2%) y experimental (86,5%) (p-valor=0,421). Únicamente se observan diferencias en el porcentaje de pacientes con omisión de dosis en alguno de los ciclos, que es mayor en el tratamiento experimental, debido fundamentalmente al tratamiento con Gemcitabine/ Cisplatino, que tiene un mayor porcentaje de omisiones que todos los restantes. También se muestra la presencia de cualquier incidencia en la dosis (reducción, retraso u omisión) en cualquiera de los ciclos suministrados para cada grupo de pacientes considerado en el estudio.

	Total	Control	Experimental	p-valor
Total	456 (100%)	101 (100%)	355 (100%)	
Tratamiento				0,421
Finalizado	391 (85,7%)	84 (83,2%)	307 (86,5%)	
No finalizado	65 (14,3%)	17 (16,8%)	48 (13,5%)	
Decisión médico	12 (2,6%)	4 (4,0%)	8 (2,3%)	
Decisión paciente	9 (2,0%)	2 (2,0%)	7 (2,0%)	
Evento adverso asociado con la medicación	4 (0,9%)	1 (1,0%)	3 (0,8%)	
Muerte	8 (1,8%)	2 (2,0%)	6 (1,7%)	
Progresión enfermedad o recaída	6 (1,3%)	2 (2,0%)	4 (1,1%)	
Toxicidad del fármaco	13 (2,9%)	3 (3,0%)	10 (2,8%)	
Pérdida de seguimiento	1 (0,2%)	0 (0,0%)	1 (0,3%)	
Otra causa	12 (2,6%)	3 (3,0%)	9 (2,5%)	
Incidencia dosis (reducción, omisión, retraso) en algún ciclo				0,557
No	295 (64,7%)	68 (67,3%)	227 (63,9%)	
Sí	161 (35,3%)	33 (32,7%)	128 (36,1%)	
Reducción de dosis en algún ciclo				0,385
No	371 (81,4%)	79 (78,2%)	292 (82,3%)	
Sí	85 (18,6%)	22 (21,8%)	63 (17,7%)	
Omisión de dosis en algún ciclo				0,010
No	427 (93,6%)	100 (99%)	327 (92,1%)	
Sí	29 (6,4%)	1 (1%)	28 (7,9%)	
Retraso de dosis en algún ciclo				0,331
No	361 (79,2%)	84 (83,2%)	277 (78,0%)	



Sí	95 (20,8%)	17 (16,8%)	78 (22,0%)	
	Gemcitabine / Cisplatino	Docetaxel / Cisplatino	Docetaxel	
	Bajo	Medio	Alto	
Total Tratamiento	155 (100%)	99 (100%)	101 (100%)	0,068
Finalizado	139 (89,7%)	79 (79,8%)	89 (88,1%)	
No finalizado	16 (10,3%)	20 (20,2%)	12 (11,9%)	
Decisión médico	2 (1,3%)	4 (4,0%)	2 (2,0%)	
Decisión paciente	2 (1,3%)	5 (5,1%)	0 (0,0%)	
Evento adverso asociado con la medicación	1 (0,6%)	0 (0,0%)	2 (2,0%)	
Muerte	2 (1,3%)	2 (2,0%)	2 (2,0%)	
Progresión enfermedad o recaída	0 (0,0%)	1 (1,0%)	3 (3,0%)	
Toxicidad del fármaco	4 (2,6%)	3 (3,0%)	3 (3,0%)	
Pérdida de seguimiento	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Otra causa	4 (2,6%)	5 (5,1%)	0 (0,0%)	
Incidencia dosis (reducción, omisión, retraso) en algún ciclo				<0,001
No	72 (46,5%)	74 (74,7%)	81 (80,2%)	
Sí	83 (53,5%)	25 (25,3%)	20 (19,8%)	
Reducción de dosis en algún ciclo				0,280
No	122 (78,7%)	83 (83,8%)	87 (86,1%)	
Sí	33 (21,3%)	16 (16,2%)	14 (13,9%)	
Omisión de dosis en algún ciclo				<0,001
No	129 (83,2%)	98 (99,0%)	100 (99,0%)	
Sí	26 (16,8%)	1 (1,0%)	1 (1,0%)	
Retraso de dosis en algún ciclo				<0,001
No	97 (62,6%)	86 (86,9%)	94 (93,1%)	
Sí	58 (37,4%)	13 (13,1%)	7 (6,9%)	

Tabla 4. Cumplimiento del tratamiento

## 14.4 DATOS DE EFICACIA

### 14.4.1 Análisis de Eficacia

La mediana de seguimiento de estos pacientes es de 52,8 meses desde la fecha de resección, con un rango de seguimiento de 1,8 a 120,4 meses. En la Tabla 5 se describen los valores de seguimiento para los diferentes grupos de pacientes. También se muestra el porcentaje de pacientes que han fallecido o que han progresado durante el seguimiento realizado, tanto para el total de pacientes como para cada uno de los grupos definidos por los tratamientos utilizados.

	Total	Control	Experimental
Total	456 (100%)	101 (100%)	355 (100%)

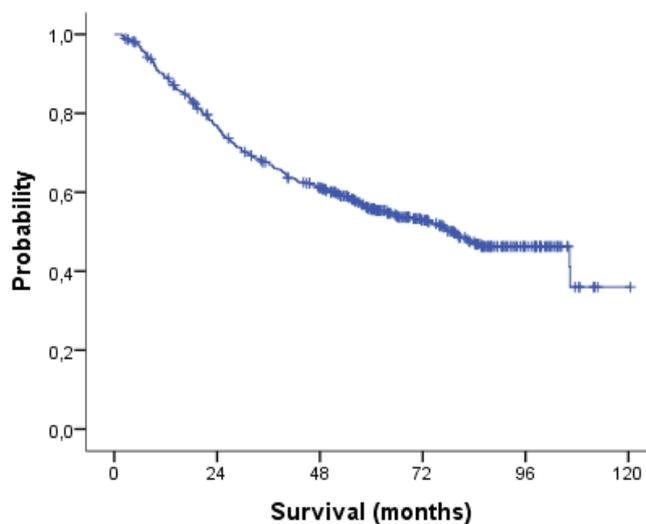


Seguimiento (meses)			
Mínimo	1,8	1,8	1,9
Mediana	52,8	57,4	51,8
Máximo	120,4	111,9	120,4
Exitus			
No	242 (53,1%)	51 (50,5%)	191 (53,8%)
Sí	214 (46,9%)	50 (49,5%)	164 (46,2%)
Progresión			
No	224 (49,1%)	52 (51,5%)	172 (48,5%)
Sí	232 (50,9%)	49 (48,5%)	183 (51,1%)
	Gemcitabine / Cisplatino Bajo	Docetaxel / Cisplatino Medio	Docetaxel Alto
Total	155 (100%)	99 (100%)	101 (100%)
Seguimiento (meses)			
Mínimo	1,9	2,0	2,4
Mediana	52,8	49,8	51,8
Máximo	104,1	120,4	112,8
Exitus			
No	85 (54,8%)	52 (52,5%)	54 (53,5%)
Sí	70 (45,2%)	47 (47,5%)	47 (46,5%)
Progresión			
No	69 (44,5%)	51 (51,5%)	52 (51,5%)
Sí	86 (55,5%)	48 (48,5%)	48 (48,5%)

Tabla 5. Seguimiento de los pacientes.

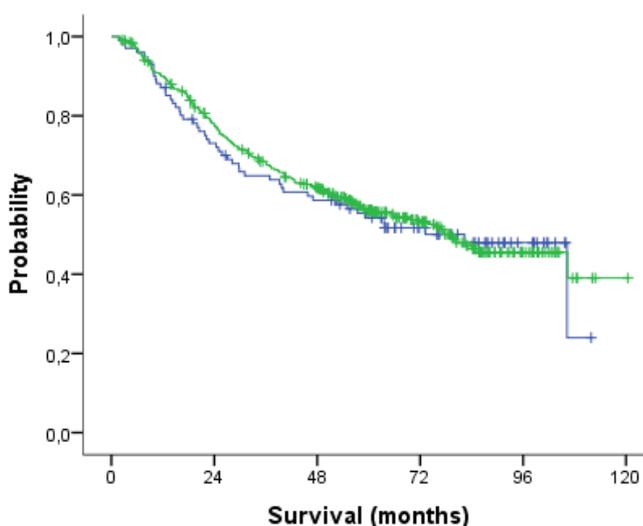
### Supervivencia global

Tal como consta en la Tabla 5, 214 (46,9%) de los 456 pacientes seguidos fallecen durante el seguimiento. La Figura 2 muestra la supervivencia estimada mediante el método de Kaplan-Meier para este grupo de pacientes. Tenemos una supervivencia mediana estimada de 79,3 meses (IC95% 63.5-95.1 meses).



*Figura 2. Supervivencia global estimada para los pacientes incluidos en el estudio.*

A continuación, se comparan los pacientes tratados en el grupo control respecto a los tratados en el grupo experimental. A lo largo del seguimiento han fallecido 51 pacientes del grupo control (49,5%) y 164 pacientes del grupo experimental (46,2%). En la Figura 3 se muestran las curvas de supervivencia global estimadas, tanto para los pacientes del grupo control como los del grupo experimental, no observándose diferencias significativas entre ambas al aplicar la prueba de log-rango (p-valor = 0,730).



*Figura 3. Supervivencia global según rama de tratamiento (azul=control, verde=experimental)*

### **Supervivencia libre de progresión**

Para el cálculo de la supervivencia libre de progresión, se ha considerado el fallecimiento antes de progresión como un evento de interés. En concreto, de los 456 pacientes incluidos en el estudio, 279 (61,2%) progresan o fallecen durante el seguimiento. La Figura 11 muestra la supervivencia libre de progresión estimada mediante el método de Kaplan-Meier para este grupo de pacientes. Tenemos una SLP mediana estimada de 34,8 meses (IC95% 26,9-42,7 meses). (Ver figuras 4-10, en apartado 11.4.2.6, análisis subgrupos)

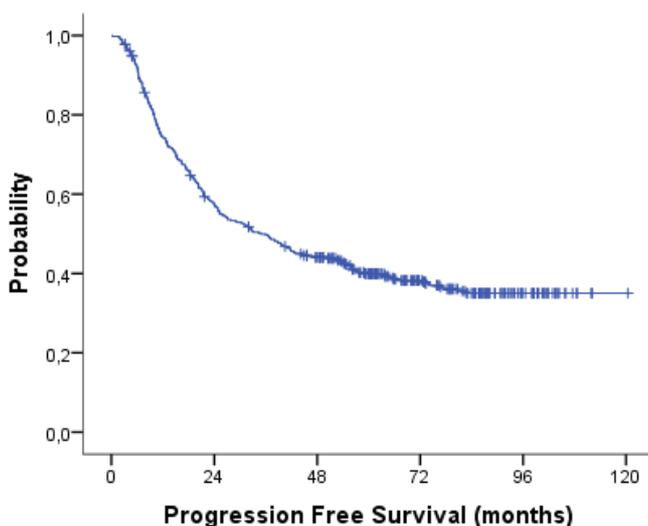


Figura 11. SLP estimada para los pacientes incluidos en el estudio.

Se realiza la comparación de los pacientes tratados en el grupo control respecto a los tratados en el grupo experimental. A lo largo del seguimiento 62 pacientes del grupo control (61,4%) y 217 pacientes del grupo experimental (61,1%) progresan o fallecen. En la Figura 12 se muestran las curvas de supervivencia libre de progresión estimadas, tanto para los pacientes del grupo control como los del grupo experimental, no observándose diferencias significativas entre ambas al aplicar la prueba de log-rango ( $p$ -valor = 0,753). En la Tabla 12 se muestra la SLP estimada para diferentes referencias temporales en ambos grupos de pacientes. La mediana de supervivencia libre de progresión estimada de 38,7 meses (IC95% 18,6-58,8) para los pacientes del grupo control y de 32,7 meses (IC95% 24,1-41,2) para los pacientes del grupo experimental.

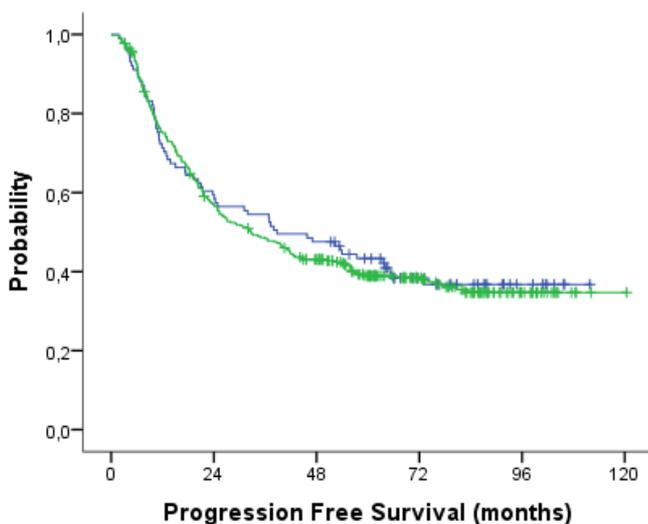


Figura 12. SLP según rama de tratamiento (azul=control, verde=experimental)

	Meses					
	0	12	24	36	48	60
<b>Control</b>						
Pacientes en riesgo	101	72	60	55	48	39
SLP estimada		0.71	0.59	0.54	0.47	0.43
IC95%		[0.61;0.79]	[0.49;0.68]	[0.44;0.64]	[0.38;0.57]	[0.34;0.53]
Eventos acumulados		29	41	46	53	57
	Meses					
	0	12	24	36	48	60
<b>Experimental</b>						
Pacientes en riesgo	355	262	197	166	141	103
SLP estimada		0.75	0.57	0.48	0.43	0.39
IC95%		[0.70;0.79]	[0.52;0.62]	[0.43;0.54]	[0.38;0.48]	[0.34;0.44]
Eventos acumulados		87	150	180	198	210

Tabla 12. Supervivencia libre de progresión estimada por rama de tratamiento.

A continuación, se compara la SLP según el nivel de BRCA para los 355 pacientes del grupo experimental. En la Tabla 13 podemos ver un resumen de la supervivencia libre de progresión estimada para los tres grupos de pacientes definidos según su tratamiento. En la Figura 13 podemos ver la SLP estimada para los tres grupos de tratamientos, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p$ -valor = 0,526).

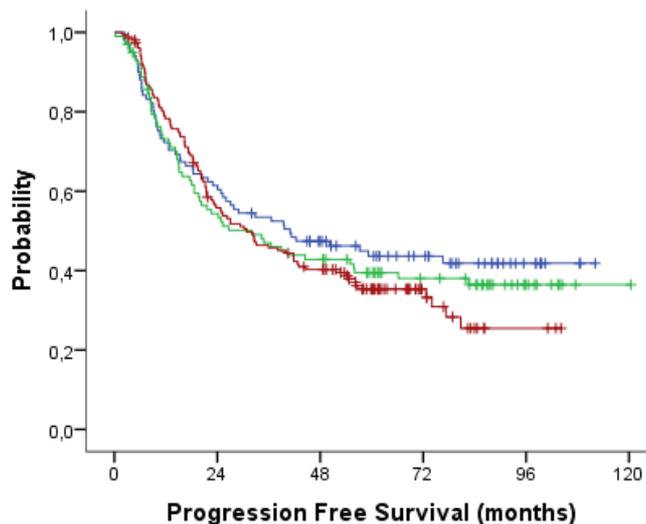


Figura 13. SLP según rama de tratamiento (azul=Docetaxel, verde=Doc./Cis., rojo = Gem./Cis.).

	Gemcitabine /Cisplatino	Docetaxel /Cisplatino	Docetaxel
Pacientes incluidos en el análisis	155	99	101
Pacientes con evento (%)	100 (64.5)	60 (60.6)	57 (56.4)
Pacientes censurados (%)	55 (35.5)	39 (39.4)	44 (43.6)
Mediana SLP (meses) (IC95%)	30.8 [19.6;42.1]	32.0 [15,4;48,6]	41.0 [13.8;68.2]

Estimación a los 2 años			
Pacientes en riesgo	83	52	62
SLP estimada	0.56	0.54	0.61
IC95%	[0.48;0.63]	[0.44;0.64]	[0.51;0.70]
Eventos acumulados	67	44	39
Estimación a los 5 años			
Pacientes en riesgo	36	33	34
SLP estimada	0.35	0.39	0.44
IC95%	[0.28;0.43]	[0.30;0.49]	[0.34;0.53]
Eventos acumulados	96	58	56

Tabla 13. Supervivencia libre de progresión estimada por rama experimental de tratamiento.

Se observan diferencias muy significativas en la supervivencia global de los 280 pacientes de menos de 65 años frente a los 176 pacientes de 65 o más años de edad en el momento de la resección ( $p$ -valor  $< 0,001$ ). En la Figura 7 se muestran las curvas de supervivencia estimadas para ambos grupos de pacientes, con una mediana estimada de 106,4 meses para los menores de 65 años y de 56,2 meses para los pacientes de 65 o más años de edad.

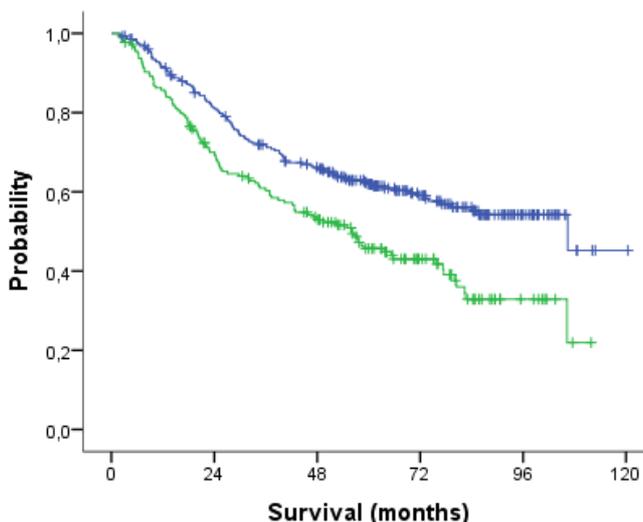


Figura 7. Supervivencia global según edad (azul=menos de 65, verde=de 65 y más)

Se observan importantes diferencias entre los 277 pacientes con un estadio N1 frente a los 179 con un estadio N2 ( $p$ -valor =  $0,001$ ), con una mediana de supervivencia estimada de 52,0 meses para los pacientes con N2 y más de 120,4 meses en los pacientes con estadio N1. En la Figura 9 podemos ver las curvas estimadas para ambos grupos de pacientes.

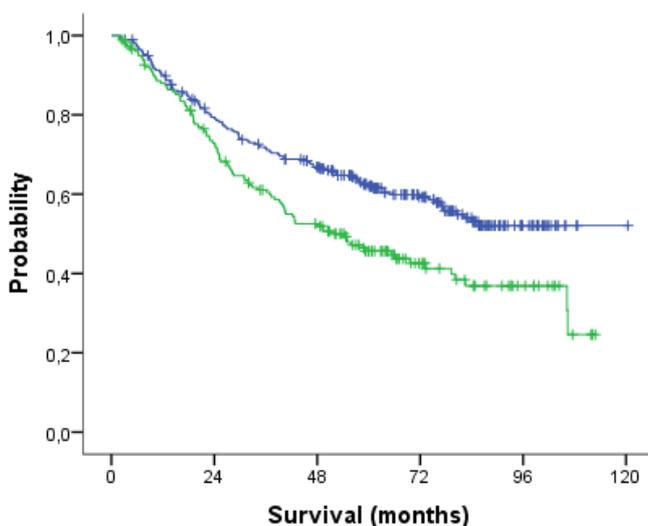


Figura 9. Supervivencia global según estadio N (azul=N1, verde=N2)

### Supervivencia libre de progresión

Se observan diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión de los 280 pacientes de menos de 65 años frente a los 176 pacientes de 65 o más años de edad en el momento de la resección (p-valor = 0,025). En la Figura 16 se muestran las curvas de SLP estimadas para ambos grupos de pacientes, con una mediana estimada de 38,7 meses para los menores de 65 años y de 27,0 meses para los pacientes de 65 o más años de edad.

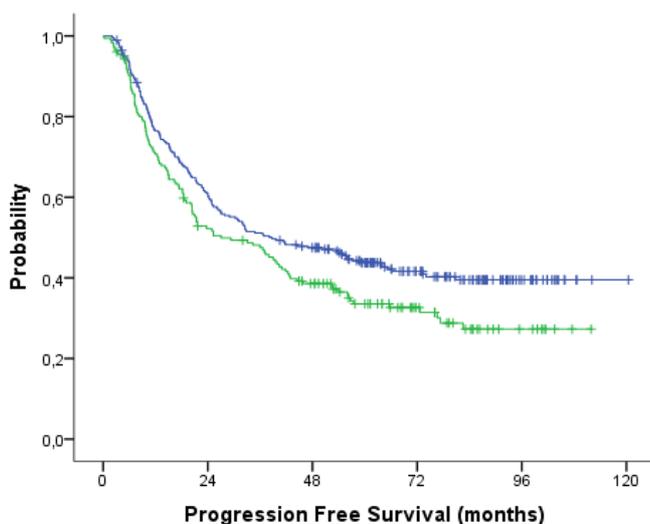


Figura 16. SLP según edad (azul=menos de 65, verde=de 65 y más)

Se observan importantes diferencias entre los 277 pacientes con un estadio N1 frente a los 179 con un estadio N2 ( $p$ -valor = 0,009), con una mediana de supervivencia libre de progresión estimada de 42,7 meses para los pacientes con N1 y 26,2 meses en los pacientes con estadio N2. En la Figura 18 podemos ver las curvas estimadas para ambos grupos de pacientes.

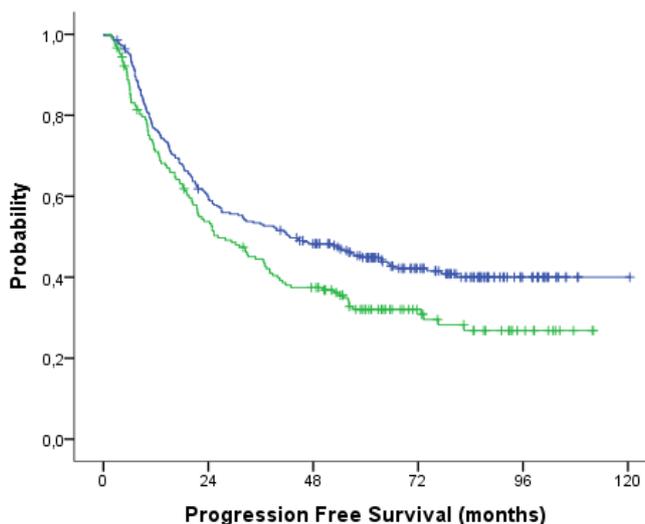


Figura 18. SLP según estadio N (azul=N1, verde=N2)

Tabla 15. Ajuste de un modelo de regresión de Cox para la supervivencia libre de progresión de los pacientes en el tratamiento experimental

#### 14.4.2 Conclusiones sobre Eficacia

La supervivencia mediana estimada de los pacientes incluidos en el estudio es de 79.3 meses (IC95% 63.5-95.1 meses).

No se observan diferencias significativas entre la supervivencia global de los pacientes asignados al grupo control respecto al experimental ( $p$ -valor: 0.730).

Se muestra una tendencia a reducir el riesgo de muerte con el tratamiento experimental en un 5.4% aunque no es estadísticamente significativo ( $p$ -valor: 0.730)

Se observan diferencias muy significativas a nivel de supervivencia global de los pacientes < 65 años vs los pacientes > 65 años ( $p$ -valor: 0.001). La mediana de supervivencia es de 106.4 meses para los menores de 65 años mientras que es solo de 56.2 meses para los mayores de 65 años.



En cuanto a la supervivencia global de los pacientes en función de su afectación ganglionar, se observan diferencias significativas (p-valor: 0.001) a favor de los pacientes con afectación ganglionar N1. (52.0 meses para los pacientes N2 y 120.4 para los pacientes N1)

Por lo tanto, al hacer un modelo multivariante los factores edad y afectación ganglionar son los únicos factores pronóstico-significativos en cuanto a supervivencia global.

En cuanto a la supervivencia libre de progresión tanto para los pacientes del grupo control como los del grupo experimental no se observan diferencias significativas entre ambas al aplicar la prueba long-rank (p-valor=0.753).

En cambio, sí se observan diferencias muy significativas (p-valor: 0.025) al igual que ocurría con la supervivencia global en función de la edad de los pacientes (<65 o >65). La mediana estimada a la progresión es de 38.7 meses para los menores de 65 y de 27.0 meses para los mayores de 65. También para la afectación ganglionar se observan diferencias significativas (p-valor: 0.009) con una mediana de supervivencia libre de progresión de 42.7 meses para los pacientes N1 vs 26.2 meses para los pacientes N2.

## 15. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

### 15.1 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

#### Resumen de los Acontecimientos adversos

El análisis de los Acontecimientos adversos del estudio se ha realizado en dos bloques: una primera tabla donde se recogen todos los efectos adversos notificados, tanto relacionado como no relacionados con la medicación del estudio y otra tabla donde figuran solo los relacionados con la medicación del estudio.

De los 451 pacientes incluidos en el estudio se han detectado efectos adversos en 442 pacientes (98,0%). A continuación, vamos a analizar los efectos adversos registrados en estos pacientes. En la Tabla 16 podemos ver la distribución de pacientes según evento adverso, y grado máximo de este evento. Por ejemplo, podemos ver que tenemos 15 pacientes con reacción alérgica, con 4 con un grado máximo de 3, 2 con un grado máximo de 2, y 9 con un grado máximo de 1.

En ningún caso se han notificado efectos adversos grado 5 en este estudio.



	N	Grado máximo				
		Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	NC
<b>Pacientes con evento adverso</b>	<b>442</b>	<b>75</b>	<b>172</b>	<b>130</b>	64	1
<b>ALLERGY/IMMUNOLOGY</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ALLERGIC REACTION	15	9	2	4	0	0
<b>AUDITORY/EAR</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ACÚFENOS	3	3	0	0	0	0
EAR ALTERATION	1	1	0	0	0	0
HEARING LOSS	1	1	0	0	0	0
HIPOACUSIA	3	2	1	0	0	0
OTITIS	1	0	1	0	0	0
OTOTOXICITY	3	2	1	0	0	0
TINNITUS	4	3	1	0	0	0
<b>BLOOD/BONE MARROW</b>	<b>335</b>	<b>175</b>	<b>80</b>	<b>43</b>	<b>37</b>	<b>0</b>
HEMOGLOBIN	301	230	64	5	1	1
LEUKOCYTES	82	39	21	17	5	0
LYMPHOPENIA	2	1	0	1	0	0
NEUTROPHILS	140	24	39	42	34	1
PLATELETS	55	39	10	3	2	1
TROMBOCITOSIS	1	0	0	1	0	0
<b>CARDIAC ARRHYTHMIA</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ATRIAL FIBRILATION	1	1	0	0	0	0
PALPITACIONES	1	1	0	0	0	0
TACHYCARDIA	2	1	1	0	0	0
<b>CARDIAC GENERAL</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
MIOCARDIAL ACUTE INFART	1	0	0	0	1	0
<b>COAGULATION</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
TVP	1	0	1	0	0	0
VENOUS THROMBOSIS	1	0	1	0	0	0
<b>CONSTITUTIONAL SYMPTOMS</b>	<b>305</b>	<b>133</b>	<b>121</b>	<b>49</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
ASTENIA	266	115	107	43	0	1
CACHEXIA	1	1	0	0	0	0
COLD	1	0	1	0	0	0
DESHIDRATATION	1	0	0	0	1	0
DIAFORESIS	1	1	0	0	0	0
FATIGUE	47	25	16	5	0	1
FEVER	40	34	5	1	0	0
GINGIVITIS	1	1	0	0	0	0
GUMBOIL	1	1	0	0	0	0
INSOMNIA	16	15	1	0	0	0
MEG	3	3	0	0	0	0
SHIVERS	1	1	0	0	0	0
SWEATING	1	1	0	0	0	0
WEAK	1	1	0	0	0	0
WEIGHT LOSS	4	2	2	0	0	0
<b>DERMATOLOGY/SKIN</b>	<b>172</b>	<b>78</b>	<b>90</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ACNEIFORM ERUPTION	2	1	1	0	0	0

ALOPECIA	143	62	77	4	0	0
DERMATITIS	1	1	0	0	0	0
DERMATOLOGY ALTERATION	2	1	1	0	0	0
DESCAMATION	1	1	0	0	0	0
DRY SKIN	3	3	0	0	0	0
EXANTHEMA	2	1	1	0	0	0
FACIAL ERYTHEMA	2	2	0	0	0	0
HAND-FOOT SYNDROM	4	2	2	0	0	0
NAILS ALTERATION	5	5	0	0	0	0
ONICODISTROFIA	3	2	1	0	0	0
ONICOLISIS	2	1	1	0	0	0
PARONIQUIA	1	1	0	0	0	0
PERINEUM ERYTHEMA	1	0	1	0	0	0
PRURITO	4	2	2	0	0	0
PRURITO GENITAL AND HAND	1	0	1	0	0	0
QUEILITIS	1	1	0	0	0	0
RASH	27	15	12	0	0	0
RUBEFACCION FACIAL	1	1	0	0	0	0
SCALP RASH	1	0	1	0	0	0
UNGEAL TOXICITY	1	1	0	0	0	0
XEROSITIS	1	0	1	0	0	0
<b>GASTROINTESTINAL</b>	<b>342</b>	<b>137</b>	<b>137</b>	<b>56</b>	<b>11</b>	<b>1</b>
ACUTE GASTRITIS	1	0	1	0	0	0
ANOREXIA	74	50	16	7	0	1
COLITIS	2	0	1	0	0	1
CONSTIPATION	65	46	16	2	0	1
DIARRHEA	130	66	43	18	3	0
DISGEUSIA	53	42	10	1	0	0
DISPEPSIA	2	2	0	0	0	0
DYSPHAGIA	4	3	0	0	1	0
ESOFAGITIS	1	0	0	0	1	0
ESTOMATITIS	1	1	0	0	0	0
GASTRIC PAIN	1	0	1	0	0	0
GASTRITIS	3	2	1	0	0	0
GASTROENTERITIS	6	4	0	1	1	0
GASTROESOFAGIC REFLUX	3	2	1	0	0	0
HYPOREXIA	7	7	0	0	0	0
LINGUAL ITCHING	1	1	0	0	0	0
METEORISMO	5	4	1	0	0	0
MUCOSITIS	96	62	24	10	0	0
MUCOSITIS (HEMORRAGICAL)	1	0	0	1	0	0
NAUSEA	184	103	67	12	1	1
NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS	1	0	0	0	1	0
NEUTROPENIC TYFLITIS	1	0	0	0	1	0
ODYNOPHAGIA	4	4	0	0	0	0
PYROSIS	7	7	0	0	0	0
TENESMUS	1	1	0	0	0	0
VOMITING	131	65	43	19	3	1
XEROSTOMY	10	4	6	0	0	0
<b>HEMORRHAGE/BLEEDING</b>	<b>15</b>	<b>12</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>



EPISTAXIS	9	9	0	0	0	0
ERYTHEMA	1	0	1	0	0	0
HEMATOMA	1	1	0	0	0	0
HEMOTHORAX	1	0	0	0	1	0
RECTUM BLEEDING	2	2	0	0	0	0
RENAL INSUFFICIENCY	1	0	1	0	0	0
<b>HEPATOBIILIARY/PANCREAS</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
BILIAR COLIC	1	1	0	0	0	0
<b>INFECTION</b>	<b>86</b>	<b>25</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>19</b>	<b>0</b>
ABCESS	1	0	1	0	0	0
ABDOMINAL SEPSIS	1	0	0	0	1	0
BACTERIEMIA	1	1	0	0	0	0
CANDIDIASIS PERINEAL	1	1	0	0	0	0
DENTAL INFECTION	1	1	0	0	0	0
EMPIEMA	1	0	1	0	0	0
FOLICULITIS	3	2	1	0	0	0
GENITAL HERPES	1	0	1	0	0	0
HERPES LABIAL	1	1	0	0	0	0
INFECTION	2	1	0	1	0	0
INFLUENZA SYNDROME	3	3	0	0	0	0
MUGUET	3	3	0	0	0	0
NEUTROPENIC FEVER	23	0	0	8	15	0
ORAL CANDIDIASIS	1	1	0	0	0	0
PELVIC INFECTION	1	0	1	0	0	0
PULMONAR ABCESS	1	0	0	0	1	0
QUIST INFECTION	1	1	0	0	0	0
RENAL INFECTION	1	1	0	0	0	0
RESPIRATORY INFECTION	38	10	14	11	3	0
SEPTIC SHOCK	1	0	0	1	0	0
URINARY INFECTION	10	3	5	2	0	0
<b>LYMPHATICS</b>	<b>14</b>	<b>12</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
EDEMA	7	6	1	0	0	0
EDEMA LOWER LIMBS	6	5	0	0	0	1
MALEOLAR EDEMA	1	1	0	0	0	0
<b>METABOLIC/LABORATORY</b>	<b>237</b>	<b>173</b>	<b>40</b>	<b>20</b>	<b>3</b>	<b>1</b>
ALT (GPT)	47	44	3	0	0	0
AST (GOT)	21	20	1	0	0	0
BILIRUBINE	7	6	1	0	0	0
CHOLESTEROL	3	2	1	0	0	0
CL. CREATININE	6	3	2	1	0	0
CREATININE	37	29	8	0	0	0
FAL	53	47	5	1	0	0
GGT	149	107	26	13	2	1
HIPERGLYCEMY	1	1	0	0	0	0
HYPERCOLESTEROLEMY	4	4	0	0	0	0
HYPERGLYCEMIA	17	7	6	4	0	0
HYPERKALEMIA	2	2	0	0	0	0
HYPERPIGMENTATION	1	1	0	0	0	0
HYPERPOTASEMIA	1	1	0	0	0	0
HYPERSENSIVITY REACTION	1	0	1	0	0	0

HYPERTENSION	3	3	0	0	0	0
HYPERTIROIDISM	1	1	0	0	0	0
HYPERURICEMY	1	1	0	0	0	0
HYPOALBUMINEMIA	1	1	0	0	0	0
HYPOCALCEMIA	6	3	2	1	0	0
HYPOFONESIS	1	1	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	6	3	2	1	0	0
HYPONATREMIA	5	2	0	2	1	0
HYPOPOTASEMIA	1	0	0	1	0	0
LDH	58	56	2	0	0	0
RESPIRATORY ACIDOSIS	1	1	0	0	0	0
TOTAL PROTEINS DECREASE	1	1	0	0	0	0
TRIGLICERIDS	3	2	0	1	0	0
<b>MUSCULOSKELETAL/SOFT TISSUE</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
HIP BONE FISSURE	1	0	1	0	0	0
<b>NEUROLOGY</b>	<b>97</b>	<b>74</b>	<b>20</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
ANXIETY	16	13	3	0	0	0
CONVULSIVE ATTACK	1	0	0	0	1	0
DEPRESSIVE SYNDROME	3	1	2	0	0	0
DISARTRIA	1	1	0	0	0	0
DISESTESIAS	2	2	0	0	0	0
DISOSMIA	1	1	0	0	0	0
DIZZINESS	23	18	4	1	0	0
HIPERESTESIA	1	0	1	0	0	0
HYPERACTIVITY	1	1	0	0	0	0
INSTABILITY	1	1	0	0	0	0
ISCHEMIC TRANSITORY ACCIDENT	1	0	0	1	0	0
NEUROTOXICITY	3	3	0	0	0	0
P. N SENSORY	51	41	10	0	0	0
P.N. SENSORY	1	1	0	0	0	0
SINCOPE	3	3	0	0	0	0
THORACIC DISESTESIA	2	2	0	0	0	0
VASOVAGAL SINCOPE	1	0	1	0	0	0
<b>OCULAR/VISUAL</b>	<b>13</b>	<b>11</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
CONJUNCTIVITIS	3	1	2	0	0	0
DACRYOCISTITIS	1	1	0	0	0	0
DIPLOPIA	1	1	0	0	0	0
DRY EYE SINDROME	1	1	0	0	0	0
EPIPHORA	1	1	0	0	0	0
EYES TOXICITY	1	1	0	0	0	0
LAGRIMEO	1	1	0	0	0	0
OCULAR ABNORMALITIES	1	1	0	0	0	0
TEARNESS	1	1	0	0	0	0
WATERY EYE	1	1	0	0	0	0
XEROFTALMY	1	1	0	0	0	0
<b>PAIN</b>	<b>175</b>	<b>120</b>	<b>47</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
ABDOMINAL PAIN	17	12	5	0	0	0
ARM PAIN	1	1	0	0	0	0
ARTHALGIA	23	12	10	1	0	0
ARTHROMYALGIA	1	1	0	0	0	0

BACK PAIN	2	0	2	0	0	0
BONE PAIN	2	2	0	0	0	0
CEFALEA	4	3	1	0	0	0
COSTAL PAIN	2	2	0	0	0	0
DISURIA	5	5	0	0	0	0
EAR PAIN	1	1	0	0	0	0
EPIGASTRALGIA	24	20	3	1	0	0
EYE PAIN	1	1	0	0	0	0
FUNGAL INFECTION	1	1	0	0	0	0
HEADACHE	9	8	1	0	0	0
HIPOCONDRIO PAIN	1	1	0	0	0	0
LEFT CHEST PAIN	1	1	0	0	0	0
LEGS PAIN	3	2	0	0	0	1
LUMBAR PAIN	9	4	5	0	0	0
MIALGIA	17	12	4	1	0	0
MUSCULAR PAIN	1	1	0	0	0	0
ODONTALGIA	1	1	0	0	0	0
OSTEO-MUSCULAR PAIN	1	1	0	0	0	0
PAIN	49	29	17	3	0	0
PAIN (LEFT RIBS)	1	1	0	0	0	0
PELVIS PAIN	1	1	0	0	0	0
PERICICATRIZIAL PAIN	13	12	1	0	0	0
PROCTALGIA	1	1	0	0	0	0
RAQUIALGIA	1	1	0	0	0	0
RIGHT ARM PAIN	2	1	1	0	0	0
RIGHT COSTAL PAIN	1	1	0	0	0	0
SCIATICA	1	0	1	0	0	0
SHOULDER PAIN	1	1	0	0	0	0
STOMACH PAIN	1	1	0	0	0	0
THORACIC PAIN	32	25	6	1	0	0
<b>PULMONARY/UPPER RESPIRATORY</b>	<b>151</b>	<b>89</b>	<b>43</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
BRONCHIAL FISTULA	1	0	0	1	0	0
CHEST PAIN	1	1	0	0	0	0
COUGH	60	52	7	1	0	0
DISFONIA	7	5	2	0	0	0
DISNEA	107	60	34	12	1	0
EXPECTORATION	6	5	1	0	0	0
HEMOPTISIS	1	1	0	0	0	0
HICCUP	11	11	0	0	0	0
HYPOVENTILACIÓN	1	1	0	0	0	0
NEUMONIA PLEURAL	1	0	0	1	0	0
NEUMOTORAX	2	0	1	1	0	0
ORTOPNEA	1	1	0	0	0	0
PHARYNX INFLAMMATION	1	1	0	0	0	0
PNEUMONIA	2	0	1	1	0	0
RESPIRATORY FAILURE	2	0	0	1	1	0
RESPIRATORY INSUFICIENCY	1	0	0	1	0	0
RHINORREA	4	4	0	0	0	0
<b>RENAL/GENITOURINARY</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ACUTE URINE RETENTION	1	1	0	0	0	0

NEFROTOXICITY	1	1	0	0	0	0
NEPHRITIC COLIC	1	1	0	0	0	0
PIELONEFRITIS	1	0	0	1	0	0
RENAL FAILURE	2	0	1	1	0	0
URINARY RETENTION	1	1	0	0	0	0
URINE RETENTION	1	1	0	0	0	0
<b>SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
AMENORRHEA	1	1	0	0	0	0
<b>VASCULAR</b>	<b>29</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
ACUTE ISCHEMY IN MMII	1	0	0	1	0	0
AMAUROSIS FUGAZ	1	1	0	0	0	0
ARTERIAL ISCHEMIA	1	1	0	0	0	0
ECVA	1	0	0	0	1	0
FLEBITIS	9	5	4	0	0	0
FLUSHING	2	1	1	0	0	0
HYPOTENSION	5	4	1	0	0	0
PHLEBITIS	2	2	0	0	0	0
POSTFLEBITIS SYNDROME	1	1	0	0	0	0
PULMONAR TROMBOEMBOLISM	6	2	2	1	0	1
THROMBOPHLEBITIS	1	0	1	0	0	0
<b>OTHERS</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
SPLEEN FRACTURE	1	0	0	0	1	0

Tabla 16. Eventos adversos relacionados y no relacionados

## 15.2 Análisis de los Acontecimientos Adversos

Acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento.

	N	Grado máximo				
		Gr 1	Gr 2	Gr 3	Gr 4	NC
<b>Pacientes con evento adverso</b>	<b>425</b>	<b>73</b>	<b>177</b>	<b>116</b>	<b>57</b>	<b>2</b>
<b>ALLERGY/IMMUNOLOGY</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ALLERGIC REACTION	15	9	2	4	0	0
<b>AUDITORY/EAR</b>	<b>15</b>	<b>11</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ACÚFENOS	3	3	0	0	0	0
EAR ALTERATION	1	1	0	0	0	0
HEARING LOSS	1	1	0	0	0	0
HIPOACUSIA	3	2	1	0	0	0
OTITIS	1	0	1	0	0	0
OTOTOXICITY	3	2	1	0	0	0
TINNITUS	4	3	1	0	0	0
<b>BLOOD/BONE MARROW</b>	<b>274</b>	<b>116</b>	<b>79</b>	<b>41</b>	<b>37</b>	<b>1</b>
HEMOGLOBIN	220	153	59	5	1	2
LEUKOCYTES	80	37	21	17	5	0
LYMPHOPENIA	2	1	0	1	0	0
NEUTROPHILS	138	23	39	41	34	1
PLATELETS	50	36	9	2	2	1
TROMBOCITOSIS	1	0	0	1	0	0
<b>CARDIAC ARRHYTHMIA</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>

PALPITACIONES	1	1	0	0	0	0
TACHYCARDIA	1	0	1	0	0	0
<b>CARDIAC GENERAL</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
MIOCARDIAL ACUTE INFART	1	0	0	0	1	0
<b>COAGULATION</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
VENOUS THROMBOSIS	1	0	1	0	0	0
<b>CONSTITUTIONAL SYMPTOMS</b>	<b>274</b>	<b>114</b>	<b>113</b>	<b>45</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
ASTENIA	244	101	103	39	0	1
ASTHENIA	1	0	1	0	0	0
DESHIDRATATION	1	0	0	0	1	0
FATIGUE	39	19	14	5	0	1
FEVER	20	16	3	1	0	0
GINGIVITIS	1	1	0	0	0	0
INSOMNIA	2	2	0	0	0	0
MEG	3	3	0	0	0	0
SWEATING	1	1	0	0	0	0
WEAK	1	1	0	0	0	0
WEIGHT LOSS	2	1	1	0	0	0
<b>DERMATOLOGY/SKIN</b>	<b>170</b>	<b>77</b>	<b>90</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ACNEIFORM ERUPTION	2	1	1	0	0	0
ALOPECIA	142	62	77	3	0	0
DERMATITIS	1	1	0	0	0	0
DERMATOLOGY ALTERATION	2	1	1	0	0	0
DESCAMATION	1	1	0	0	0	0
DRY SKIN	2	2	0	0	0	0
EXANTHEMA	2	1	1	0	0	0
FACIAL ERYTHEMA	2	2	0	0	0	0
HAND-FOOT SYNDROM	4	2	2	0	0	0
NAILS ALTERATION	5	5	0	0	0	0
ONICODISTROFIA	3	2	1	0	0	0
ONICOLISIS	2	1	1	0	0	0
PARONIQUIA	1	1	0	0	0	0
PRURITO	3	1	2	0	0	0
QUEILITIS	1	1	0	0	0	0
RASH	25	13	12	0	0	0
RUBEFACCION FACIAL	1	1	0	0	0	0
SCALP RASH	1	0	1	0	0	0
XEROSITIS	1	0	1	0	0	0
<b>GASTROINTESTINAL</b>	<b>332</b>	<b>132</b>	<b>137</b>	<b>52</b>	<b>10</b>	<b>1</b>
ANOREXIA	63	39	16	7	0	1
CONSTIPATION	57	40	16	0	0	1
DIARRHEA	125	64	42	16	3	0
DISGEUSIA	50	40	9	1	0	0
DISPEPSIA	2	2	0	0	0	0
DYSPHAGIA	2	1	0	0	1	0
ESTOMATITIS	1	1	0	0	0	0
GASTRITIS	2	1	1	0	0	0
GASTROENTERITIS	2	0	0	1	1	0
GASTROESOFAGIC REFLUX	2	1	1	0	0	0
HYPOREXIA	5	5	0	0	0	0

METEORISMO	3	3	0	0	0	0
MUCOSITIS	92	60	23	9	0	0
MUCOSITIS (HEMORRAGICAL)	1	0	0	1	0	0
NAUSEA	182	101	67	12	1	1
NEUTROPENIC ENTEROCOLITIS	1	0	0	0	1	0
NEUTROPENIC TYFLITIS	1	0	0	0	1	0
ODYNOPHAGIA	2	2	0	0	0	0
PYROSIS	5	5	0	0	0	0
VOMITING	126	63	42	17	3	1
XEROSTOMY	8	3	5	0	0	0
<b>HEMORRHAGE/BLEEDING</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
EPISTAXIS	5	5	0	0	0	0
ERYTHEMA	1	0	1	0	0	0
HEMATOMA	1	1	0	0	0	0
RENAL INSUFFICIENCY	1	1	0	0	0	0
<b>INFECTION</b>	<b>51</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>12</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
ABDOMINAL SEPSIS	1	0	0	0	1	0
CANDIDIASIS PERINEAL	1	1	0	0	0	0
DENTAL INFECTION	1	1	0	0	0	0
FOLICULITIS	3	2	1	0	0	0
INFECTION	2	1	0	1	0	0
INFLUENZA SYNDROME	2	2	0	0	0	0
MUGUET	3	3	0	0	0	0
NEUTROPENIC FEVER	23	0	0	8	15	0
ORAL CANDIDIASIS	1	1	0	0	0	0
PELVIC INFECTION	1	0	1	0	0	0
QUIST INFECTION	1	1	0	0	0	0
RENAL INFECTION	1	1	0	0	0	0
RESPIRATORY INFECTION	13	2	5	4	2	0
SEPTIC SHOCK	1	0	0	1	0	0
URINARY INFECTION	3	1	2	0	0	0
<b>LYMPHATICS</b>	<b>12</b>	<b>12</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
EDEMA	6	6	0	0	0	0
EDEMA LOWER LIMBS	5	5	0	0	0	0
MALEOLAR EDEMA	1	1	0	0	0	0
<b>METABOLIC/LABORATORY</b>	<b>116</b>	<b>82</b>	<b>24</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
ALT (GPT)	27	26	1	0	0	0
AST (GOT)	10	10	0	0	0	0
BILIRUBINE	4	3	1	0	0	0
CL. CREATININE	6	3	2	1	0	0
CREATININE	27	21	6	0	0	0
FAL	11	11	0	0	0	0
GGT	42	26	11	4	0	1
HYPERCOLESTEROLEMY	1	1	0	0	0	0
HYPERGLYCEMIA	4	2	2	0	0	0
HYPERPIGMENTATION	1	1	0	0	0	0
HYPERPOTASEMIA	1	1	0	0	0	0
HYPERSENSIVITY REACTION	1	0	1	0	0	0
HYPERTENSION	2	2	0	0	0	0
HYPOALBUMINEMIA	1	1	0	0	0	0



HYPOCALCEMIA	3	1	1	1	0	0
HYPOFONESIS	1	1	0	0	0	0
HYPOMAGNESEMIA	4	2	1	1	0	0
HYPONATREMIA	3	1	0	1	1	0
HYPOPOTASEMIA	1	0	0	1	0	0
LDH	29	29	0	0	0	0
TOTAL PROTEINS DECREASE	1	1	0	0	0	0
<b>NEUROLOGY</b>	<b>68</b>	<b>54</b>	<b>14</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ANXIETY	1	0	1	0	0	0
DISESTESIAS	2	2	0	0	0	0
DISOSMIA	1	1	0	0	0	0
DIZZINESS	12	9	3	0	0	0
HIPERESTESIA	1	0	1	0	0	0
NEUROTOXICITY	3	3	0	0	0	0
P. N SENSORY	47	37	10	0	0	0
P.N. SENSORY	1	1	0	0	0	0
SINCOPE	1	1	0	0	0	0
<b>OCULAR/VISUAL</b>	<b>8</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
CONJUNCTIVITIS	3	1	2	0	0	0
DACRYOCISTITIS	1	1	0	0	0	0
EPIPHORA	1	1	0	0	0	0
EYES TOXICITY	1	1	0	0	0	0
TEARNESS	1	1	0	0	0	0
WATERY EYE	1	1	0	0	0	0
<b>PAIN</b>	<b>65</b>	<b>45</b>	<b>18</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
ABDOMINAL PAIN	11	7	4	0	0	0
ARTHALGIA	18	10	8	0	0	0
ARTHROMYALGIA	1	1	0	0	0	0
BACK PAIN	2	0	2	0	0	0
BONE PAIN	1	1	0	0	0	0
CEFALEA	2	2	0	0	0	0
DISURIA	2	2	0	0	0	0
EPIGASTRALGIA	13	10	2	1	0	0
EYE PAIN	1	1	0	0	0	0
HEADACHE	2	1	1	0	0	0
LUMBAR PAIN	2	2	0	0	0	0
MIALGIA	17	12	4	1	0	0
MUSCULAR PAIN	1	1	0	0	0	0
PAIN	4	2	2	0	0	0
PROCTALGIA	1	1	0	0	0	0
STOMACH PAIN	1	1	0	0	0	0
THORACIC PAIN	1	1	0	0	0	0
<b>PULMONARY/UPPER RESPIRATORY</b>	<b>46</b>	<b>30</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
COUGH	7	6	1	0	0	0
DISFONIA	1	0	1	0	0	0
DISNEA	25	15	5	4	1	0
EXPECTORATION	1	0	1	0	0	0
HICCUP	10	10	0	0	0	0
NEUMOTORAX	1	0	1	0	0	0
PNEUMONIA	2	0	1	1	0	0

RESPIRATORY FAILURE	1	0	0	0	1	0
RHINORREA	3	3	0	0	0	0
<b>RENAL/GENITOURINARY</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
NEFROTOXICITY	1	1	0	0	0	0
RENAL FAILURE	1	0	0	1	0	0
URINE RETENTION	1	1	0	0	0	0
<b>SEXUAL/REPRODUCTIVE FUNCTION</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
AMENORRHEA	1	1	0	0	0	0
<b>VASCULAR</b>	<b>19</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
ACUTE ISCHEMY IN MMII	1	0	0	1	0	0
AMAUROSIS FUGAZ	1	1	0	0	0	0
FLEBITIS	8	4	4	0	0	0
FLUSHING	2	1	1	0	0	0
HYPOTENSION	3	2	1	0	0	0
PHLEBITIS	2	2	0	0	0	0
PULMONAR TROMBOEMBOLISM	1	0	0	0	0	1
THROMBOPHLEBITIS	1	0	1	0	0	0

Tabla 17. Eventos adversos relacionados con el tratamiento.

### 15.3 FALLECIMIENTOS, OTROS ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES O CLINICAMENTE RELEVANTES

#### Listado de Fallecimientos, otros Acontecimientos Adversos Graves o Clínicamente relevantes

En total se notificaron en este ensayo clínico un total de 155 acontecimientos adversos graves.

Codificación de las tablas de acontecimientos adversos:

**Sexo:** H= Hombre; M= Mujer

**Tratamiento:** C= Control; E1= Experimental (Gemc/cis); E2= Exp (Doctxl/Cis);

E3= Exp (Doctxl); NA= No aplica

**Consecuencias:** H= Hospitalización; PH= Prolongación Hospitalización; F=Fallecimiento; VP= vida del paciente en peligro; CR= clínicamente relevante; NA= No aplica

**Desenlace:** RS= Recuperación sin secuelas; RC= Recuperación con secuelas; IP= Incapacidad permanente; F= Fallecimiento; PA: Persistencia AA

**Valoración de la causalidad por el investigador:** 1= SI relacionado; 2= No relacionado



*Acontecimientos adversos graves NO relacionados con la medicación del estudio*

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
018	H	62	70	NA	06/11/2007	08/11/2007	Diag. De Metástasis cerebrales	H	NA	2
017	H	66	66	E2	26/11/2007	13/12/2007	Fistula pulmonar	H	RS	2
019	H	54	65	C	16/11/2007	22/11/2007	Disnea por infiltración pulmonar	H	RS	2
025	H	60	72	C	05/02/2008	07/02/2008	Síndrome confusional	H	RS	2
037	H	63	91	C	12/04/2008	15/04/2008	Neutropenia G3	H	RS	2
040	H	68	uk	C	09/05/2008	19/05/2008	Espasmo coronario	H	RS	2
039	H	64	69	E1	22/07/2008	28/07/2008	Dolor abdominal + Diarrea	H	RS	2
036	H	78	98	E1	22/03/2008	22/03/2008	Frebrícula + catarro	H	RS	2
056	H	54	86	E2	31/07/2008	02/08/2008	Diarrea G2. Toxocoinf. Aliment	H	RS	2
043	H	72	75	E3	07/09/2008	13/09/2008	Fístula + Enfisema	H	F	2
073	H	61	73	E2	13/10/2008	15/10/2008	Cudr. Vasovagal. Descartado TEP	H	RS	2
070	H	61	63,5	E2	05/10/2008	10/10/2008	Diarrea G3	H	RS	2
117	H	58	74	C	03/03/2009	11/03/2009	ACV + Fallecimiento	H	F	2
100	H	59	71	C	27/01/2009	05/02/2009	Isquemia Arterial en pie iz.	H	RS	2
114	M	56	76	C	05/04/2009	21/04/2009	Disartria e IAM	H	RS	2
033	H	61	82	E1	26/03/2008	14/04/2008	EPOC reagudizado + neumonía	H	RS	2
056	H	58	86	E2	09/09/2008	18/09/2008	Colitis ascendente con absceso	H	RS	2
056	H	58	86	E2	14/10/2008	16/10/2008	Colitis sin neutropenia	H	RS	2
148	H	56	95	E1	29/06/2009	30/06/2009	Crisis convulsiva x aneurisma	H	RS	2
95	H	63	87	C	uk/12/2008	uk/12/2008	Hipotensión	H	RS	2
95	H	63	87	C	uk/01/2009	uk/01/2009	Hipotensión	H	RS	2
27	H	49	70	E3	uk/02/2008	uk/02/2009	Toracot. Por absceso pared torác.	H	RS	2
224	H	60	60,5	E3	15/01/2010	21/01/2010	Neumonía	H	RS	2
224	H	60	60,5	E3	11/02/2010	18/02/2010	Fiebre	H	RS	2
222	M	62	65	E1	02/03/2010	02/03/2010	Fallecimiento en domicilio	F	F	2
216	H	60	uk	E1	06/04/2010	14/04/2010	Disfagia G2 e infecc. Respiratoria	H	RS	2
224	H	60	60,5	E3	29/03/2010	01/04/2010	Neumonía LII	H	RS	2



254	M	67	82	NA	03/04/2010	20/05/2010	Metástasis cerebrales pre-QT	H	RS	2
261	H	59	75	E1	23/07/2010	28/07/2010	Neumonía	H	RS	2
295	H	63	73	E3	08/08/2010	18/08/2010	Sd. Confusional	H	RS	2
241	H	71	60	E2	20/05/2010	04/06/2010	Operación Aplasm. Vertebral	H	RS	2
303	H	57	uk	E2	18/10/2010	02/11/2010	Pielonefritis	H	RS	2
307	H	77	67,5	C	28/10/2010	28/10/2010	Éxito x muerte súbita causa desconocida	H	F	2
289	H	57	71	C	06/09/2010	13/09/2010	Colitis x Clostridium difficile	H	RS	2
314	H	76	71	C	04/12/2010	04/12/2010	Fallece en el domicilio	H	F	2
203	H	68	84	C	01/12/2010	03/12/2010	ITU	H	RS	2
292	H	76	58,8	E1	03/01/2011	21/01/2011	Infección respiratoria	H	RS	2
292	H	76	58,8	E1	19/01/2011	21/01/2011	Broncoespasmo	H	RS	2
325	H	67	54,2	C	16/03/2011	30/03/2011	Fístula broncopleurálica	H	RS	2
332	H	57	?	E1	25/03/2011	08/04/2011	Infección resp Grado 3	H	RS	2
287	H	70	76	E2	29/07/2010	02/09/2010	Empiema + drenaje	H	RS	2
338	H	52	75	C	15/04/2011	20/04/2011	TEP	H	RS	2
357	H	61	?	E3	05/05/2011	14/05/2011	Infección urinaria Pseudomona	H	RS	2
320	H	70	64	C	04/01/2011	10/01/2011	Trombosis de vena femoral	H	RS	2
357	H	61	?	E3	01/06/2011	09/06/2011	Infección respiratoria	H	RS	2
413	M	44	48	E1	04/10/2011	05/10/2011	Neumotórax	H	RS	2
441	M	72	?	E2	23/12/2011	13/03/2012	Absceso Pulmonar	H	RC	2
457	H	48	?	C	31/03/2012	09/04/2012	Rotura de Bazo	H	RS	2
467	H	68	59,6	E1	11/04/2012	27/04/2012	TEP	H	RS	2
456	H	57	64	E2	20/04/2012	25/04/2012	Neumonía LII	H	RS	2
480	M	64	65	E2	15/04/2012	23/05/2012	Crisis comicial y dific.marcha. Mét	H	RC	2
459	H	74	-	E1	11/06/2012	26/06/2012	Trombo en vena pulmonar	H	RS	2
562	M	61	76,9	E3	28/04/2013	01/05/2013	Colección pleural, fístula y fallec	H	F	2
567	H	61	-	E3	15/05/2013	17/05/2013	Ansiedad x retirada Oxiconona	H	RS	2
586	M	70	54	E3	26/06/2013	28/06/2013	Reagudización infecciosa EPOC	H	RS	2
586	M	70	54	E3	02/08/2013	27/08/2013	Hyperglucemia G3. Isuf Renal G2, Infección urinaria G3	H	RS	2



569	M	68	82,4	E2	08/07/2013	12/07/2013	Hipocalcemia	H	RS	2
587	H	58	74	E2	28/08/2013	29/08/2013	Neumonía	H	RS	2
332	H	57	uk	E1	25/03/2011	08/04/2011	Infección respiratoria	H	RS	2
427	H	58	uk	NA	24/10/2011	22/11/2011	Neumonía G4	H	F	2

*Acontecimientos adversos graves RELACIONADOS con la medicación del estudio*

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
004	H	70	71	E3	20/10/2007	20/10/2007	Epigastralgia G1, MEG G1, Infección resp G1.	CR	RS	1
016	H	67	67	C	28/12/2007	30/12/2007	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
019	H	54	62	C	19/01/2008	24/01/2008	Neumonía LSI	H	RS	1
020	H	63	75	C	20/12/2007	26/12/2008	Neutropenia G3 y febrícula	H	RS	1
030	H	63	98	E2	08/03/2008	10/03/2008	Neutropenia G4 afebril	H	RS	1
025	H	60	72	C	07/04/2008	11/04/2008	Astenia-Anorexia G3	H	RS	1
031	H	66	80	E2	21/05/2008	23/05/2008	Diarrea G3 + Pancitopenia G2	H	RS	1
043	H	72	75	E3	01/07/2008	07/09/2008	Neumonía + insuf. Respiratoria	H	PH	1
039	H	64	74	E1	05/07/2008	09/07/2008	Vóm. intensos + HDA (M.Weis)	H	RS	1
044	H	53	70	E2	22/06/2008	26/06/2008	Neutropenia G4	H	RS	1
073	H	61	73	E3	23/09/2008	30/09/2008	Diarrea G3.Neu. G4 sin fiebre	H	RS	1
077	H	64	73	E2	11/10/2008	15/10/2008	Diarrea G2 + Fiebre 39°C	H	RS	1
063	H	66	64	E2	02/09/2008	02/09/2008	Palpitaciones (taquicardia)	H	RS	1
104	H	73	72	C	28/01/2008	28/01/2008	Infec. Resp + Neutropenia G3	H	RS	1
120	M	55	57	C	15/03/2009	18/03/2008	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
123	H	74	54	E3	26/03/2009	31/03/2009	Diarrea G4	H	RS	1
136	M	57	71	C	27/04/2009	05/05/2009	Neutr. G4 + Diarr G3 + Mucos G3	H	RS	1
134	H	52	110	E2	29/04/2009	01/05/2009	Parada respiratoria por opiáceos	H	RS	1
145	H	66	92	C	14/05/2009	18/05/2009	Neutropenia G4 afebril	H	RS	1



145	H	66	92	C	08/06/2009	12/06/2009	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
152	H	59	69	E3	24/06/2009	03/07/2009	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
162	H	56	110,2	C	08/07/2009	08/07/2009	Reacc. Hipers. Docetaxel	CR	RS	1
145	H	66	92	C	23/07/2009	29/07/2009	Neutropenia G4 (38°C)	H	RS	1
168	H	75	55	C	10/07/2009	23/07/2009	Infec. Resp G3 sin Neutropenia	H	RS	1
171	H	63	74	E2	05/08/2009	14/08/2009	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
166	H	63	78,5	C	25/08/2009	28/08/2009	Neutropenia G4	H	RS	1
171	H	63	74	E2	01/09/2009	15/09/2009	Shock séptico + Neutropenia G4	H	RS	1
222	H	62	65	E1	15/01/2010	21/01/2010	Sd. Emético G3	H	RS	1
216	H	60	uk	E1	04/03/2010	30/03/2010	Pneumonia	H	RS	1
253	M	48	84	E1	26/04/2010	30/04/2010	Neutropenia GIV, plaquetp. GIV	H	RS	1
260	H	49	uk	E2	04/05/2010	06/05/2010	Diarrea G3	H	RS	1
233	H	58	89	E2	06/02/2010	09/02/2010	Fiebre sin focalidad tto antib.	H	RS	1
267	H	68	uk	C	18/05/2010	28/05/2010	Creatinina G3, astenia severa	H	RS	1
240	H	62	76	E2	13/05/2010	04/11/2010	TEP	H	RS	1
287	H	70	76	E2	19/07/2010	26/07/2010	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
285	H	71	76,5	C	06/09/2010	13/09/2010	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
289	H	57	71	C	30/07/2010	04/08/2010	Neutropenia G.4	H	RS	1
289	H	57	71	C	18/08/2010	25/08/2010	Neutropenia G.4	H	RS	1
318	M	62	62	E1	10/12/2010	12/12/2010	Vómitos G3	CR	RS	1
324	H	65	78	C	01/01/2011	09/02/2011	Diarrea G4 y deshidratación G.4	H	RS	1
321	H	60	84	E2	05/01/2011	05/01/2011	Muerte súbita, posible TEP	F	F	1
209	H	61	85	C	03/02/2010	08/02/2010	Sepsis de origen urinario	H	RS	1
248	H	70	68	E2	09/04/2010	15/04/2010	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
248	H	70	68	E2	25/05/2010	28/05/2010	Mucositis G3	H	RS	1
263	H	64	77	E1	11/05/2010	14/05/2010	Isquemia Arterial MMII	H	RS	1

338	H	52	75	C	07/04/2011	10/04/2011	Neutropenia G4	H	RS	1
357	H	61	?	E3	07/04/2011	13/04/2011	Infección respiratoria	H	RS	1
342	M	62	?	C	23/04/2011	29/04/2011	Neutropenia Febril	H	RS	1
373	H	76	65	C	05/05/2011	09/05/2011	Anorexia y Diarre G3 + Neutr G4	H	RS	1
348	H	66	87	E3	22/04/2011	25/04/2011	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
363	H	74	88	C	02/06/2011	07/06/2011	Neutropenia G4	H	RS	1
383	H	76	?	E2	04/07/2011	11/07/2011	Mucositis G3	H	RS	1
322	H	74	?	E1	01/04/2011	06/04/2011	Rectorragia, Anemia G2, Neutro G1, Trombopenia G3	H	RS	1
399	H	66	89,5	C	06/08/2011	08/08/2011	Diarrhea G3 y neutropenia G4	H	RS	1
383	H	76	?	E2	05/08/2011	08/08/2011	Neutropenia G4	H	RS	1
404	H	61	75,5	E1	07/10/2011	10/10/2011	Síndrome Febril sin neutrop.	H	RS	1
437	H	59	60	C	30/11/2011	02/12/2011	Neutropenia Afebril	H	RS	1
437	H	59	56	C	22/12/2011	24/12/2012	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
428	H	60	85	C	19/11/2011	29/11/2011	Enterocolitis Neutropénica	H	RS	1
446	H	77	?	E1	12/01/2012	06/02/2012	IAM	H	RS	1
457	H	48	?	C	29/02/2012	03/03/2012	Neutropenia G4	H	RS	1
457	H	48	?	C	26/03/2012	27/03/2012	Neutropenia G3	H	RS	1
467	H	68	59,6	E1	27/03/2012	30/03/2012	Inf.resp+Neutro. G3 + Trombc G3	H	RS	1
468	H	70	72	E1	07/04/2012	07/04/2012	Muerte súbita	F	F	1
456	H	64	64	E2	02/04/2012	07/04/2012	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
488	H	68	46	E2	16/05/2012	21/05/2012	Neutropenia G4	H	RS	1
312	H	76	55	E3	14/01/2011	26/01/2011	Fallo renal agudo	H	RS	1
488	H	68	53	E2	12/07/2012	22/07/2012	Mucositis G4 y Neutrop.Febril G4	H	F	1
504	H	58	74	E3	02/08/2012	17/08/2012	Emf. Palmo-plantar y diarrea G2	H	F	1
513	H	63	56	E1	18/10/2012	05/11/2012	Trombosis arterial bilateral	H	RS	1



529	H	68	-	E2	01/11/2012	07/11/2012	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
515	M	80	51	C	28/10/2012	16/11/2012	Diarrea G2	H	RS	1
527	H	72	75	E1	13/11/2012	16/11/2012	Neumonía pleural	H	RS	1
529	H	68	-	E2	22/11/2012	26/11/2012	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
535	M	68	70	E2	05/12/2012	11/12/2012	Neutropenia G4 y Diarrea G2	H	RS	1
538	H	67	72	E3	06/12/2012	14/12/2012	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
538	H	68	72	E3	26/12/2012	28/12/2012	Neutropenia Febril	H	RS	1
529	H	68	-	E2	28/12/2012	09/01/2013	Disnea G2 + infección resp	H	RS	1
530	M	71	91,9	E3	06/01/2013	11/01/2013	Tos y expectoración purulenta	H	RS	1
501	H	76	89	E2	21/06/2012	25/06/2012	Mucositis G3 + Leukos G4	H	RS	1
503	H	67	54,7	E2	28/06/2012	03/07/2012	Mucositis G3	H	RS	1
557	H	75	81,2	E3	23/03/2013	02/04/2013	Neutropenia Febril G3	H	RS	1
567	H	61	-	E3	27/03/2013	02/04/2013	Neutropenia Febril G3	H	RS	1
557	H	75	-	E3	26/04/2013	03/05/2013	Disnea + Fiebre + dolor torácico	H	RS	1
571	M	58	57	E1	02/05/2013	07/05/2013	Dolor epigast 2º A vómitos	H	RS	1
563	H	66	45,5	E3	10/05/2013	13/05/2013	Neutropenia G4	H	RS	1
569	M	68	82,4	E2	08/06/2013	18/06/2013	Neutropenia G4	H	RS	1
569	M	68	82,4	E2	27/06/2013	03/07/2013	Neutropenia Febril G4	H	RS	1
588	H	69	77	E3	14/07/2013	17/07/2013	Infec resp G2, ins resp G2, neutr G2	H	RS	1
586	M	70	54	E3	09/07/2013	25/07/2013	Neumonía basal izquierda	H	RS	1
471	M	63	74	E3	23/05/2012	25/05/2012	Neutropenia G4	H	RS	1
503	H	66	53	E2	23/07/2012	27/07/2012	Neutropenia G4	H	RS	1
572	H	78	62	E3	30/05/2013	10/06/2013	Neutropenia G3	H	RS	1
365	M	56	67	E2	03/06/2011	08/06/2011	Neutropenia G4+ Diarrea G3	H	RS	1
516	M	58	uk	E1	24/08/2012	29/08/2012	Hiperémesis G3	H	RS	1

### 15.4 Fallecimientos

De los acontecimientos adversos graves notificados aquellos que provocaron la muerte de los pacientes fueron los siguientes:

*Acontecimientos adversos graves NO relacionados con la medicación del estudio con desenlace **fallecimiento***

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
043	H	72	75	E3	07/09/2008	13/09/2008	Fístula + Enfisema	H	F	2
117	H	58	74	C	03/03/2009	11/03/2009	ACV + Fallecimiento	H	F	2
222	M	62	65	E1	02/03/2010	02/03/2010	Fallecimiento en domicilio	F	F	2
307	H	77	67,5	C	28/10/2010	28/10/2010	Éxito x muerte súbita causa desconocida	H	F	2
314	H	76	71	C	04/12/2010	04/12/2010	Fallece en el domicilio	H	F	2
562	M	61	76,9	E3	28/04/2013	01/05/2013	Colección pleural, fístula y fallec	H	F	2
427	H	58	uk	NA	24/10/2011	22/11/2011	Neumonía G4	H	F	2

*Acontecimientos adversos graves RELACIONADOS con la medicación del estudio con desenlace **fallecimiento***

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
321	H	60	84	E2	05/01/2011	05/01/2011	Muerte súbita, posible TEP	F	F	1
468	H	70	72	E1	07/04/2012	07/04/2012	Muerte súbita	F	F	1
488	H	68	53	E2	12/07/2012	22/07/2012	Mucositis G4 y Neutrop.Febril G4	H	F	1
504	H	58	74	E3	02/08/2012	17/08/2012	Emf. Palmo-plantar y diarrea G2	H	F	1

### Otros Acontecimientos Adversos graves

Acontecimientos adversos graves que fueron notificados como SUSAR

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
321	H	60	84	E2	05/01/2011	05/01/2011	Muerte súbita, posible TEP	F	F	1
468	H	70	72	E1	07/04/2012	07/04/2012	Muerte súbita	F	F	1
312	H	76	55	E3	14/01/2011	26/01/2011	Fallo renal agudo	H	RS	1

### AAG Clínicamente relevantes

PAC	Sexo	Edad	Peso	Tratamiento	F. INICIO	F. FIN	DESCRIPCIÓN	Consec.	Desenlace	Val. Causal.
004	H	70	71	E3	20/10/2007	20/10/2007	Epigastralgia G1, MEG G1, Infección resp G1.	CR	RS	1
162	H	56	110,2	C	08/07/2009	08/07/2009	Reacc. Hipers. Docetaxel	CR	RS	1
318	M	62	62	E1	10/12/2010	12/12/2010	Vómitos G3	CR	RS	1

### 15.5 Análisis y discusión de los casos de Fallecimientos, otros Acontecimientos Adversos Graves o Clínicamente relevantes

En este estudio se han notificado un total de 153 acontecimientos adversos graves. De los cuales 95 se relacionaron con la medicación del estudio y 60 se consideraron no relacionados.

De los acontecimientos adversos relacionados con la medicación (N=95):

- 90 se consideraron SAE debido a la hospitalización del paciente
- 3 se consideraron clínicamente relevante
- 2 fueron fallecimientos por muerte súbita del paciente y fueron considerados SUSAR

Un total de 3 SUSAR fueron notificados a las autoridades competentes durante el estudio según legislación vigente.



## 15.6 CONCLUSIONES SOBRE SEGURIDAD

Un total de 425 pacientes sufrieron uno o varios efectos adversos relacionados con la medicación del estudio. De estos pacientes 293 sufrieron efecto grado 2-3 (68.9%) y 57 (13.4%) de grado 4. No se observaron efectos adversos grado 5.

Estos 425 pacientes sufrieron un total de 1477 efectos adversos de los cuales los más destacados fueron:

- Efectos adversos hematológicos: 390
- Efectos adversos de síntomas constitucionales: 274
- Efectos adversos gastrointestinales: 332

Los acontecimientos hematológicos más frecuentes observados fueron: Hemoglobina grado 1 (69.5%) y Neutropenia grado 2-3 (57.9%).

Los acontecimientos no hematológicos más frecuentes fueron: Astenia grado 1-2 (83.6%), Náusea y Diarrea grado 1-2 (87.2%).

Estos efectos adversos son equiparables a los descritos en otros estudios en los que se ha utilizado las mismas combinaciones de fármacos utilizadas en estos estudios.

## 16. DISCUSION AND CONCLUSIONES FINALES

Los resultados de este estudio muestran que el tratamiento con quimioterapia personalizada en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico de estadio II y III, basada en sus niveles de BRCA1, no aumentaron las tasas de supervivencia global.

Sin embargo, si se observaron mayores tasas de supervivencia de lo esperado en pacientes con afectación ganglionar, confirmando mejoría de la supervivencia obtenida mediante la asociación de quimioterapia a la cirugía en paciente N1 vs N2.

Por otro lado, existen diferencias significativas en relación al sexo (hombre/mujer) y el hábito tabáquico en relación al valor de BRCA1, con un porcentaje significativamente mayor en mujeres y no fumadores con un nivel más bajo de BRCA1. Estos niveles bajos de BRCA1 se asocian también más a pacientes con histología adenocarcinoma, mientras que los niveles altos se asocian más con los escamosos. Los niveles intermedios de BRCA1 muestran un equilibrio para ambas histologías.

Los resultados no permiten cambiar el estándar actual de tratamiento, pero el ensayo valida BRCA1 como un factor pronóstico. Por tanto, la selección de tratamiento de quimioterapia basada en los niveles de expresión BRCA1 podría ser una opción para mejorar los resultados, evitando en algunos casos el uso de cisplatino y su toxicidad.