

CLÍNICA UNIVERSIDAD DE NAVARRA(CUN)

INFORME ESTADÍSTICO FINAL

CÓDIGO DEL ESTUDIO : ML22197/2009-01

(PROTOCOLO VERSIÓN 4.0 , FECHA: 01 FEB 2010)

ESTUDIO FASE II, MULTICÉNTRICO, PARA EVALUAR LOS MARCADORES PREDICTORES DE RESPUESTA EN CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO, TRATADO CON BEVACIZUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Fármacos en estudio:

AVASTIN(Bevacizumab)
DOCETAXEL
ADRIAMICINA

Enfermedad en estudio: Cáncer de mama localmente avanzado

Nombre del promotor: Clínica Universidad de Navarra

Protocol number: ML22197/2009-01

Nº. EudraCT: 2009-010192-24

Fase del estudio: II

Investigadores Coordinadores: : Dr. Jesús García-Foncillas López

Date: 10 Enero 2013

Nº. Versión: 1.0

1 ÍNDICE

1	ÍNDICE	2
2	INTRODUCCIÓN	5
3	RESULTADOS.....	6
3.1	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
3.2	DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES	8
3.3	DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES	10
3.3.1	Población PP. Datos demográficos y otras características basales.....	10
3.3.1	Población ITT. Datos demográficos y otras características basales	19
3.4	ANÁLISIS DE EFICACIA	29
3.4.1	Población PP. Análisis de eficacia	29
3.4.1.1	Evaluación post-cirugía	29
3.4.1.2	Anatomía patológica.....	31
3.4.1	Población ITT. Análisis de eficacia.....	37
3.4.1.1	Evaluación post-cirugía	37
3.4.1.2	Anatomía patológica.....	38
3.5	ANÁLISIS DE SEGURIDAD.....	44
3.5.1	Exposición al tratamiento	44
3.5.1.1	Avastín	45
3.5.1.2	Taxotere	49
3.5.1.3	Adriamicina	53
3.5.2	Acontecimientos adversos	58

Índice de tablas

Tabla 1. Centros	8
Tabla 2. Población PP, ITT y SAF	9
Tabla 3. Datos demográficos y signos vitales	10
Tabla 4. Clasificación TNM(T)	12
Tabla 5. Clasificación TNM(N)	13
Tabla 6. Clasificación TNM(M)	15
Tabla 7. Diagnóstico del cáncer	16
Tabla 8. Tipo de intervención planeada	17
Tabla 9. Receptores hormonales	17
Tabla 10. HER2 Status	18
Tabla 11. Datos demográficos	19
Tabla 12. Clasificación TNM(T)	21
Tabla 13. Clasificación TNM(N)	22
Tabla 14. Clasificación TNM(M)	24
Tabla 15. Diagnóstico del cáncer	25
Tabla 16. Tipo de intervención planeada	26
Tabla 17. Receptores hormonales	27
Tabla 18. HER2 Status	28
Tabla 19. Respuesta patológica según Miller and Payne evaluation y según la evaluación de MD Anderson	29
Tabla 20. Respuesta patológica según Miller and Payne(IC 95%)	29
Tabla 21. Respuesta patológica según según la evaluación de MD Anderson(IC 95%)	30
Tabla 22. Respuesta completa patológica tumoral y ganglionar	30
Tabla 23. Restos de tumor de mama	31
Tabla 24. Anatomía patológica(Lesión 1)	32
Tabla 25. Anatomía patológica(Lesión 2)	33
Tabla 26. Anatomía patológica	33
Tabla 27. Histología	34
Tabla 28. Margenes quirúrgicos	35
Tabla 29. Disección axila	35
Tabla 30. Respuesta patológica según Miller and Payne evaluation y según la evaluación de MD Anderson	37
Tabla 31. Respuesta patológica según Miller and Payne(IC 95%)	37
Tabla 32. Respuesta patológica según según la evaluación de MD Anderson(IC 95%)	38
Tabla 33. Respuesta completa patológica tumoral y ganglionar	38
Tabla 34. Restos de tumor de mama	38
Tabla 35. Anatomía patológica(Lesión 1)	39
Tabla 36. Anatomía patológica(Lesión 2)	40
Tabla 37. Anatomía patológica	40
Tabla 38. Histología	41
Tabla 39. Margenes quirúrgicos	42
Tabla 40. Disección axila	42
Tabla 41. Duración del tto y duración del seguimiento	44
Tabla 42. IRD Avastín	45
Tabla 43. Nº de ciclos administrados de Avastín	46

Tabla 44. Pacientes y nº de ciclos con retraso de Avastín	46
Tabla 45. Nº de ciclos con retraso de Avastín(360 ciclos recibidos de Avastín).....	46
Tabla 46. Nº de ciclos con retraso de Avastín	46
Tabla 47. Motivos de retraso de Avastín	47
Tabla 48. Pacientes y números de ciclos con reducción	48
Tabla 49. Nº de ciclos con reducción de Avastín(360 ciclos recibidos de Avastín).....	48
Tabla 50. Motivos de reducción de Avastín(I)(Reducción=Sí).....	48
Tabla 51. IRD Taxotere.....	49
Tabla 52. Nº de ciclos administrados de Taxotere.....	50
Tabla 53. Nº de ciclos con retraso de Taxotere.....	50
Tabla 54. Nº de ciclos con retraso de Taxotere(287 ciclos recibidos).....	51
Tabla 55. Nº de ciclos con retraso de Taxotere.....	51
Tabla 56. Motivos de retraso de Taxotere(I)Retraso=Sí.	51
Tabla 57. Nº de ciclos con reducción de Taxotere.....	52
Tabla 58. Nº de ciclos con reducción de Taxotere(287 ciclos recibidos).....	52
Tabla 59. Motivos de reducción de Taxotere(I)(Reducción=Sí)	53
Tabla 60. IRD Adriamicina.....	53
Tabla 61. Nº de ciclos administrados de Adriamicina.....	54
Tabla 62. Nº de ciclos con retraso de Adriamicina.....	54
Tabla 63. Nº de ciclos con retraso de Adriamicina(287 ciclos recibidos).....	55
Tabla 64. Nº de ciclos con retraso de Adriamicina.....	55
Tabla 65. Motivos de retraso de Adriamicina	55
Tabla 66. Nº de ciclos con reducción de Adriamicina	56
Tabla 67. Nº de ciclos con reducción de Adriamicina(287 ciclos recibidos).....	56
Tabla 68. Motivos de reducción de Adriamicina(I)(Reducción=Sí)	56
Tabla 69. Resumen de pacientes con AA	58
Tabla 70. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente	59
Tabla 71. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente(Grados 3-4)	67
Tabla 72. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente(Relacionados, relación=(Remota,posible,probable con alguno de los fármacos)	68

Índice de listados

Listado 1. Pacientes excluidos de la población PP.....	9
Listado 2. Especificación en el método de evaluación del T.....	12
Listado 3. Especificación en el método de evaluación del N	14
Listado 4. Especificación en el método de evaluación del M	15
Listado 5. Otro tipo histológico	16
Listado 6. Especificación en el método de evaluación del T.....	21
Listado 7. Especificación en el método de evaluación del N	23
Listado 8. Especificación en el método de evaluación del M	24
Listado 9. Otro tipo histológico	26
Listado 10. Otro tipo histológico	34
Listado 11. Otro tipo histológico	41

2 INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) continúa siendo la neoplasia más frecuente entre las mujeres de los países desarrollados, siendo el tercer tumor más común en Europa (tras pulmón y colorrectal). En el año 2004 se diagnosticaron 370.100 nuevos casos, lo que supuso un 13,2% de todos los casos nuevos de cáncer en Europa; asimismo, 129.900 mujeres fallecieron ese año a causa de esta enfermedad. En España se diagnostican anualmente unos 16.000 casos, ocasionando la muerte de casi 6.000 mujeres. La tasa de incidencia ajustada por edad en 1998 fue de 67 por 100.000, la menor de la Unión Europea y, al igual que en otros países occidentales, el cáncer de mama ha sufrido un considerable aumento, más marcado entre las décadas del 70 al 90. Se estima que actualmente en España existirían 67.600 mujeres diagnosticadas de cáncer de mama en los últimos 5 años.

A pesar de estas cifras, en la última década se ha observado, tanto en Europa como en Estados Unidos, una clara disminución en la mortalidad por cáncer de mama. Varios son los motivos que contribuyen a explicar este descenso en la mortalidad, entre ellos la mejora en los tratamientos locales, las campañas de detección precoz que han conducido a un diagnóstico de la enfermedad en etapas cada vez más tempranas y potencialmente curables y, finalmente, la progresiva generalización de los tratamientos sistémicos pre y post cirugía.

La cirugía es la principal opción terapéutica en pacientes con CM. La cirugía y/o la radioterapia pueden controlar la enfermedad locorregional en la mayoría de los pacientes. No obstante, desde hace muchos años se acepta que el cáncer de mama es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico, por lo que más del 60% de las afectadas morirán finalmente a causa de la diseminación de la enfermedad.

El riesgo de recidiva y de diseminación a distancia se ha asociado con diferentes variables clínicas y biológicas entre las que destacan: la presencia de metástasis en los ganglios axilares, el tamaño tumoral, el grado de diferenciación histológico, la expresión de los receptores hormonales, la edad y la amplificación del oncogén c-erbB-2 (HER2).

Desde un punto de vista de su manejo, se puede hablar de cáncer de mama operable y cáncer de mama avanzado, incluyéndose dentro de este último el cáncer de mama localmente avanzado y el cáncer de mama metastásico.

El carcinoma de mama localmente avanzado (CMLA) incluye una heterogénea forma de presentaciones de esta enfermedad, cuya diversidad ha aumentado aún más con los cambios introducidos por la American Joint Committee on Cancer Staging System (AJCC) for Breast Cancer. A las condiciones clásicas de presentación, que son, tumores de más de 5 cm, o fijos a la pared costal o con afectación cutánea, con importante invasión de ganglios axilares, se añaden: invasión de ganglios mamarios internos, ganglios infraclaviculares y afectación axilar (10 o más ganglios positivos), así como la ausencia de cualquier evidencia de metástasis a distancia.

3 RESULTADOS

El objetivo del presente informe es realizar el informe estadístico final con motivo de la decisión de finalizar con el estudio después de la evaluación de la población de pacientes de la primera etapa del diseño del estudio (conjunto de descubrimiento).

El objetivo principal del estudio era evaluar la asociación de variables moleculares y de imagen con la respuesta completa patológica (RCp). Este análisis de selección de marcadores y de analizar su relación con la RCp ha sido realizado por el investigador principal del estudio, que a su vez era el responsable de analizar las muestras y de hacer el screening de los marcadores moleculares. Por ello, con el presente informe se incluye un Anexo(Anexo I) en el que se incluye un resumen del investigador principal con las conclusiones de estos análisis.

Con motivo de la finalización anticipada de la etapa I del estudio, se realizó una reunión en la que se revisaron las poblaciones con el investigador principal.

También debido a que la base de datos se cerró inicialmente de manera temporal para que el investigador principal analizara el objetivo principal del estudio con los pacientes de la primera etapa y por tanto, no se trataba de un cierre definitivo de la base de datos no se procedió a realizar el presente informe estadístico hasta que se tomó la decisión de no continuar con el estudio.

3.1 MATERIAL Y MÉTODOS

Todos los cálculos y las tablas estadísticas en el presente informe se han realizado con el software SAS versión 9.2.

Las variables categóricas se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas por grupo de tratamiento. Se han calculado los intervalos de confianza del 95% para las diferencias entre grupos de tratamiento para la variable principal.

Para la descripción de las variables continuas se han calculado los estadísticos descriptivos, incluyendo al menos el tamaño de la muestra analizada(N), la media(Mean), la desviación estándar(SD), la mediana(Median), Q1, Q3, el mínimo(Min) y el máximo(Max), y el intervalo de confianza de la media al 95% (Mean CL 95%).

En los resultados del anexo I, los paquetes estadísticos que utilizó el investigador principal fueron SPSS, BRB package y GENE Analysis.

Para las pruebas estadísticas se utilizaron test no paramétricos porque se comprobó través del Test de Kolmogorov- Smirnov que los datos no seguían una distribución Normal.

3.2 DEFINICIÓN DE LAS POBLACIONES

En la primera etapa del estudio, 74 pacientes fueron incluidos en el estudio. El paciente nº 602 fue un fallo de screening, por lo que no ha sido incluido en este informe, por tanto el número total de pacientes incluidos es de 73 pacientes.

En la siguiente tabla se puede ver la distribución de pacientes según el centro en el que fueron reclutados:

Tabla 1. Centros

	Total(N=73)	
	N	%
Centros		
H. Marqués de Valdecilla	18	24.66
H. de Basurto	15	20.55
H. Onkologikoa	12	16.44
H. Arnau de Vilanova de Lleida	8	10.96
H. General Yagüe	7	9.59
H. de San Millan	3	4.11
H. Miguel Servet	3	4.11
H. de Donosti	3	4.11
Clínica Univ. de Navarra	2	2.74
H. de Navarra	2	2.74

Por lo tanto, para el análisis estadístico de este estudio se definen las siguientes poblaciones:

1. Población por protocolo(PP) o población evaluable para respuesta anatomopatológica:
 - Pacientes que hayan recibido los 5 ciclos de tratamiento.
 - Pacientes en los que el tumor haya sido evaluado anatomopatológicamente.

Según esta definición de esta población se excluyen tres pacientes, por lo que la población PP está formada por 70 pacientes. Los pacientes excluidos de esta población son los siguientes:

- Pacientes 510 y 901. Debido a que no finalizaron los 5 ciclos de tratamiento, recibieron 2 y 3 ciclos respectivamente y no finalizaron el tratamiento por 'Acontecimiento adverso', en concreto debido a una 'Reacción alérgica a Docetaxel'.
- Paciente 202, que no tuvo evaluada la respuesta anatomopatológica.

Estos pacientes están en el listado que se muestra abajo.

2. Población por "intención de tratar" (ITT), todos los pacientes incluidos en el estudio, es decir, 73 pacientes.
3. Pacientes evaluables para toxicidad: todos los pacientes que han recibido una primera administración de los fármacos, es decir, 73 pacientes.

El análisis de eficacia se ha realizado principalmente para la población PP, aunque también se ha realizado para la población ITT, lo mismo que para el análisis de los datos demográficos y datos basales.

En la siguiente tabla, se puede ver la distribución de las poblaciones definidas en el estudio.

Tabla 2. Población PP, ITT y SAF

		Total (N=73)
Población PP		
Yes	N(%)	70 (95.89)
No	N(%)	3 (4.11)
Población ITT		
Yes	N(%)	73 (100.00)
Población SAF		
Yes	N(%)	73 (100.00)

Listado 1. Pacientes excluidos de la población PP

Center	Patient code(text)	Motivo de no ser incluido en la población PP
H. Miguel Servet	202	No fue evaluado anatomopatológicamente
H. Marqués de Valdecilla	510	No finalizó el tratamiento del estudio
H. de Basurto	901	No finalizó el tratamiento del estudio

3.3 DATOS DEMOGRÁFICOS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS BASALES

En el siguiente apartado se realiza un análisis descriptivo de los datos antropométricos y signos vitales así como un análisis descriptivo de las variables referentes al diagnóstico del cáncer.

Este análisis se realiza tanto para la población PP, como para la población ITT.

3.3.1 Población PP. Datos demográficos y otras características basales

En primer lugar, se describen los datos demográficos y características basales para la población PP.

Tabla 3. Datos demográficos y signos vitales

Total (N=70)		
Edad		
N		70
Mean (SD)		48.53 (10.08)
Median [Q1,Q3]		47.00 [41.00, 58.00]
Min, Max		29.00, 70.00
Mean CL 95%		(46.12, 50.93)
Shapiro Wilk		0.0863
Peso(kg)		
N		68
Missing		2
Mean (SD)		67.44 (12.79)
Median [Q1,Q3]		66.60 [57.00, 75.30]
Min, Max		46.90, 103.80
Shapiro Wilk		0.0245
Talla(cm)		
N		68
Missing		2
Mean (SD)		160.31 (7.02)
Median [Q1,Q3]		159.50 [155.00, 164.50]
Min, Max		145.00, 182.00
Mean CL 95%		(158.61, 162.01)
Shapiro Wilk		0.1799
Superficie corporal		
N		68
Missing		2
Mean (SD)		1.70 (0.16)
Median [Q1,Q3]		1.70 [1.57, 1.82]

Total (N=70)		
	Min, Max	1.42, 2.10
	Mean CL 95%	(1.66, 1.74)
	Shapiro Wilk	0.1676
Presión sistólica		
	N	43
	Missing	27
	Mean (SD)	124.07 (17.34)
	Median [Q1,Q3]	128.00 [110.00, 140.00]
	Min, Max	90.00, 156.00
	Mean CL 95%	(118.73, 129.41)
	Shapiro Wilk	0.1486
Presión diastólica		
	N	43
	Missing	27
	Mean (SD)	74.98 (12.82)
	Median [Q1,Q3]	77.00 [65.00, 85.00]
	Min, Max	50.00, 97.00
	Mean CL 95%	(71.03, 78.92)
	Shapiro Wilk	0.0816
Temperatura		
	N	19
	Missing	51
	Mean (SD)	36.35 (0.37)
	Median [Q1,Q3]	36.40 [36.00, 36.70]
	Min, Max	35.70, 36.90
	Mean CL 95%	(36.17, 36.53)
	Shapiro Wilk	0.2482
Escala ECOG		
0	N(%)	66 (94.29)
1	N(%)	4 (5.71)

Tabla 4. Clasificación TNM(T)

		Total (N=70)
Clasificación TNM(T)		
2	N(%)	57 (81.43)
3	N(%)	13 (18.57)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	70 (100.00)
Ecografía		
No	N(%)	17 (24.29)
Yes	N(%)	53 (75.71)
Mamografía		
No	N(%)	12 (17.14)
Yes	N(%)	58 (82.86)
RMN		
No	N(%)	24 (34.29)
Yes	N(%)	46 (65.71)
Exploración física		
No	N(%)	12 (17.14)
Yes	N(%)	58 (82.86)
Otro método		
No	N(%)	53 (75.71)
Yes	N(%)	17 (24.29)

Listado 2. Especificación en el método de evaluación del T

Patient code(text)	TNM Classification (T)	T eval method: N/A	T eval method: Ecography	T eval method: Mamography	T eval method: NMR	T eval method: Physical exam	T eval method specify
201	2	No	No	Yes	Yes	No	BAG
512	3	No	Yes	Yes	Yes	No	PAFF + BAG
601	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
604	2	No	Yes	Yes	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
605	2	No	Yes	Yes	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
606	2	No	Yes	No	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA

Patient code(text)	TNM Classification (T)	T eval method: N/A	T eval method: Ecography	T eval method: Mamography	T eval method: NMR	T eval method: Physical exam	T eval method: specify
607	3	No	Yes	Yes	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
608	2	No	Yes	No	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
905	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
907	3	No	Yes	No	No	Yes	BAG
908	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
910	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
911	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
912	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
913	3	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
916	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG

Tabla 5. Clasificación TNM(N)

	Total (N=70)	
Clasificación TNM(N)		
0	N(%)	28 (40.00)
1	N(%)	36 (51.43)
1 VERSUS 3	N(%)	1 (1.43)
2	N(%)	3 (4.29)
2A	N(%)	2 (2.86)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	70 (100.00)
Ecografía		
No	N(%)	21 (30.00)
Yes	N(%)	49 (70.00)
Mamografía		
No	N(%)	39 (55.71)
Yes	N(%)	31 (44.29)
RMN		
No	N(%)	33 (47.14)
Yes	N(%)	37 (52.86)
Ganglio centinela		
No	N(%)	58 (82.86)
Yes	N(%)	12 (17.14)

Total (N=70)		
Aspirado		
No	N(%)	46 (65.71)
Yes	N(%)	24 (34.29)
Exploración física		
No	N(%)	27 (38.57)
Yes	N(%)	43 (61.43)
Otro método		
No	N(%)	59 (84.29)
Yes	N(%)	11 (15.71)

Listado 3. Especificación en el método de evaluación del N

Patient code (text)	TNM Classification(N)	N eval method: N/A	N eval method: Ecography	N eval method: Mamography	N eval method: NMR	N eval method: Sentinel lymph node	N eval method: Aspirate	N eval method: Physical exam	N eval method specify
1002	1	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	TAC TORACICO
201	1	No	No	No	No	No	No	No	PAAF AXILAR
506	2A	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	LINFADENECTOMIA NIVELES I Y II
508	1	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	LINFADENECTOMIA
511	1	No	No	No	No	Yes	No	No	LINFADENECTOMIA I Y II
603	1	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
606	1	No	Yes	No	Yes	No	No	No	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
607	1	No	Yes	No	No	No	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
910	0	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	BAG
911	1	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	BAG
916	1	No	Yes	No	No	No	No	Yes	BAG

Tabla 6. Clasificación TNM(M)

		Total (N=70)
Clasificación TNM(M)		
0	N(%)	70 (100.00)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	69 (98.57)
Yes	N(%)	1 (1.43)
Ecografía		
No	N(%)	25 (35.71)
Yes	N(%)	45 (64.29)
Rx Torax		
No	N(%)	20 (28.57)
Yes	N(%)	50 (71.43)
Gamma osea		
No	N(%)	7 (10.00)
Yes	N(%)	63 (90.00)
PET/TAC		
No	N(%)	49 (70.00)
Yes	N(%)	21 (30.00)
Otro método		
No	N(%)	62 (88.57)
Yes	N(%)	8 (11.43)

Listado 4. Especificación en el método de evaluación del M

Patient code(text)	TNM Classification(M)	M eval method: N/A	M eval method: Ecography	M eval method: X-ray chest	M eval method: Bone gammapgraphy	M eval method: PT scan/CT scan	M eval method specify
1001	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO- ABDOMINO- PELVICO
1002	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO- ABDOMINO- PELVICO
1003	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO- ABOMINAL- PELVICO
401	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO
402	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO

Patient code(text)	TNM Classification(M)	M eval method: N/A	M eval method: Ecography	M eval method: X-ray chest	M eval method: Bone gammagraphy	M eval method: PT scan/CT scan	M eval method specify
403	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO
607	0	No	No	No	Yes	Yes	RESONANCIA HEPÁTICA
915	0	No	Yes	Yes	Yes	No	RMN HÍGADO

Tabla 7. Diagnóstico del cáncer

	Total (N=70)	
Tipo histológico		
Infiltrating ductal carcinoma	N(%)	61 (87.14)
Infiltrating lobullar carcinoma	N(%)	3 (4.29)
Other, specify	N(%)	6 (8.57)
Metodo estadiaje		
Physical exam	N(%)	43 (61.43)
FNA	N(%)	8 (11.43)
Ecography	N(%)	18 (25.71)
Missing	N(%)	1 (1.43)
Estadio TNM		
Stage II	N(%)	4 (5.71)
Stage IIIA	N(%)	11 (15.71)
Stage IIa	N(%)	18 (25.71)
Stage IIb	N(%)	37 (52.86)
Grado histológico		
G1	N(%)	4 (5.71)
G2	N(%)	17 (24.29)
G3	N(%)	7 (10.00)
G4	N(%)	1 (1.43)
Non-analyzed	N(%)	41 (58.57)

Listado 5. Otro tipo histológico

Center	Patient code(text)	Histological type	Other,specify
H. Onkologikoa	1101	Other, specify	CARCINOMA DUCTOLOBULAR
H. Onkologikoa	1105	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE
H. Onkologikoa	1106	Other, specify	CA DUCTOLOBULAR INFILTRANTE
H. Onkologikoa	1108	Other, specify	CA. DUCTOLOBULAR INFILTRANTE

Center	Patient code(text)	Histological type	Other,specify
H. Arnau de Vilanova de Lleida	1202	Other, specify	CARCINOMA MUCINOSO
H. de Basurto	913	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE

El tipo de intervención que se había planeado se ha revisado de manera que se describe según la siguiente tabla. En los apéndices se ha incluido un listado con todos los pacientes donde se puede ver lo que se reportó en el CRF.

Tabla 8. Tipo de intervención planeada

	Total (N=70)	
Tipo de intervención planeada		
BCS	N(%)	11 (15.71)
BCS+ALND	N(%)	17 (24.29)
BCS+ASNB	N(%)	4 (5.71)
MASTECTOMY	N(%)	17 (24.29)
MASTECTOMY+ALND	N(%)	17 (24.29)
MASTECTOMY+ASNB	N(%)	4 (5.71)

BCS=Breast-conserving surgery: (lumpectomy, quadrantectomy or partial mastectomy with margins clear of invasive cancer and DCIS).

ALND:Axillary lymph node dissection: (pathological examination of at least 6 nodes recommended).

ASNB:Axillary sentinel node biopsy.

Mastectomy: Radical or Total.

Tabla 9. Receptores hormonales

Total (N=70)		
R.Estrógenos(%)		
N		38
Missing		32
Mean (SD)		68.16 (35.72)
Median [Q1,Q3]		90.00 [40.00, 90.00]
Min, Max		0.00, 100.00
Shapiro Wilk		<.0001
Estrógenos		
1-Positive	N(%)	54 (77.14)
2-Negative	N(%)	14 (20.00)
Missing	N(%)	2 (2.86)
R.Progesterona		
N		36
Missing		34
Mean (SD)		55.97 (38.95)
Median [Q1,Q3]		77.50 [2.50, 87.50]

Total (N=70)		
	Min, Max	0.00, 100.00
	Shapiro Wilk	<.0001
Progesterona		
1-Positive	N(%)	43 (61.43)
2-Negative	N(%)	25 (35.71)
Missing	N(%)	2 (2.86)

Tabla 10. HER2 Status

Total (N=70)		
Inmunohistoquímica		
Yes	N(%)	65 (92.86)
No	N(%)	5 (7.14)
HER2		
HER2 Negative	N(%)	33 (47.14)
To perform FISH	N(%)	22 (31.43)
HER2 Positive	N(%)	10 (14.29)
Missing	N(%)	5 (7.14)
FISH		
Positive FISH-->Positive HER2	N(%)	5 (7.14)
Negative FISH-->Negative HER2	N(%)	21 (30.00)
Not done	N(%)	37 (52.86)
Missing	N(%)	7 (10.00)

3.3.1 Población ITT. Datos demográficos y otras características basales

A continuación se describen los datos demográficos y basales para la población ITT, es decir, los 73 pacientes.

Tabla 11. Datos demográficos

Total (N=73)		
Edad		
N		73
Mean (SD)		48.45 (9.91)
Median [Q1,Q3]		47.00 [41.00, 56.00]
Min, Max		29.00, 70.00
Mean CL 95%		(46.14, 50.76)
Shapiro Wilk		0.0885
Peso(kg)		
N		71
Missing		2
Mean (SD)		67.58 (12.71)
Median [Q1,Q3]		67.20 [57.00, 76.10]
Min, Max		46.90, 103.80
Shapiro Wilk		0.0307
Talla(cm)		
N		71
Missing		2
Mean (SD)		160.48 (6.95)
Median [Q1,Q3]		160.00 [155.00, 165.00]
Min, Max		145.00, 182.00
Mean CL 95%		(158.83, 162.12)
Shapiro Wilk		0.2641
Superficie corporal		
N		71
Missing		2
Mean (SD)		1.70 (0.16)
Median [Q1,Q3]		1.70 [1.57, 1.83]
Min, Max		1.42, 2.10
Mean CL 95%		(1.66, 1.74)
Shapiro Wilk		0.1684

Total (N=73)		
Presión sistólica		
N		44
Missing		29
Mean (SD)		124.20 (17.16)
Median [Q1,Q3]		128.00 [110.00, 140.00]
Min, Max		90.00, 156.00
Mean CL 95%		(118.99, 129.42)
Shapiro Wilk		0.1539
Presión diastólica		
N		44
Missing		29
Mean (SD)		74.86 (12.69)
Median [Q1,Q3]		76.00 [65.00, 84.50]
Min, Max		50.00, 97.00
Mean CL 95%		(71.01, 78.72)
Shapiro Wilk		0.0962
Temperatura		
N		19
Missing		54
Mean (SD)		36.35 (0.37)
Median [Q1,Q3]		36.40 [36.00, 36.70]
Min, Max		35.70, 36.90
Mean CL 95%		(36.17, 36.53)
Shapiro Wilk		0.2482
Escala ECOG		
0	N(%)	69 (94.52)
1	N(%)	4 (5.48)

Tabla 12. Clasificación TNM(T)

		Total (N=73)
Clasificación TNM(T)		
2	N(%)	58 (79.45)
3	N(%)	14 (19.18)
X	N(%)	1 (1.37)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	73 (100.00)
Ecografía		
No	N(%)	18 (24.66)
Yes	N(%)	55 (75.34)
Mamografía		
No	N(%)	12 (16.44)
Yes	N(%)	61 (83.56)
RMN		
No	N(%)	25 (34.25)
Yes	N(%)	48 (65.75)
Exploración física		
No	N(%)	12 (16.44)
Yes	N(%)	61 (83.56)
Otro método		
No	N(%)	54 (73.97)
Yes	N(%)	19 (26.03)

Listado 6. Especificación en el método de evaluación del T

Patient code(text)	TNM Classification(T)	T eval method: N/A	T eval method: Ecography	T eval method: Mamography	T eval method: NMR	T eval method: Physical exam	T eval method specify
201	2	No	No	Yes	Yes	No	BAG
202	X	No	Yes	Yes	Yes	Yes	TAC TORAX- ABDOMEN, BAG
512	3	No	Yes	Yes	Yes	No	PAFF + BAG
601	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
604	2	No	Yes	Yes	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
605	2	No	Yes	Yes	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
606	2	No	Yes	No	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA

Patient code(text)	TNM Classification(T)	T eval method: N/A	T eval method: Ecography	T eval method: Mamography	T eval method: NMR	T eval method: Physical exam	T eval method specify
607	3	No	Yes	Yes	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
608	2	No	Yes	No	Yes	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
901	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
905	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
907	3	No	Yes	No	No	Yes	BAG
908	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
910	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
911	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
912	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
913	3	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG
916	2	No	Yes	Yes	No	Yes	BAG

Tabla 13. Clasificación TNM(N)

	Total (N=73)	
Clasificación TNM(N)		
0	N(%)	29 (39.73)
1	N(%)	36 (49.32)
1 VERSUS 3	N(%)	1 (1.37)
1-2	N(%)	1 (1.37)
2	N(%)	4 (5.48)
2A	N(%)	2 (2.74)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	73 (100.00)
Ecografía		
No	N(%)	22 (30.14)
Yes	N(%)	51 (69.86)
Mamografía		
No	N(%)	40 (54.79)
Yes	N(%)	33 (45.21)
RMN		
No	N(%)	34 (46.58)
Yes	N(%)	39 (53.42)
Ganglio centinela		
No	N(%)	60 (82.19)

		Total (N=73)
Yes	N(%)	13 (17.81)
Aspirado		
No	N(%)	49 (67.12)
Yes	N(%)	24 (32.88)
Exploración física		
No	N(%)	27 (36.99)
Yes	N(%)	46 (63.01)
Otro método		
No	N(%)	61 (83.56)
Yes	N(%)	12 (16.44)

Listado 7. Especificación en el método de evaluación del N

Patient code(text)	TNM Classificati on(N)	N eval method: N/A	N eval method: Ecograph y	N eval method: Mamography	N eval method: NMR	N eval method: Sentinel lymph node	N eval method: Aspirate	N eval method: Physical exam	N eval method specify
1002	1	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	TAC TORACICO
201	1	No	No	No	No	No	No	No	PAAF AXILAR
506	2A	No	No	Yes	Yes	No	Yes	No	LINFADENEC TOMIA NIVELES I Y II
508	1	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	LINFADENEC TOMIA
511	1	No	No	No	No	Yes	No	No	LINFADENEC TOMIA I Y II
603	1	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
606	1	No	Yes	No	Yes	No	No	No	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
607	1	No	Yes	No	No	No	No	Yes	BIOPSIA CON AGUJA GRUESA
910	0	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	BAG
911	1	No	Yes	Yes	No	No	No	Yes	BAG
916	1	No	Yes	No	No	No	No	Yes	BAG

Tabla 14. Clasificación TNM(M)

		Total (N=73)
Clasificación TNM(M)		
0	N(%)	73 (100.00)
Método de evaluación N/A		
No	N(%)	72 (98.63)
Yes	N(%)	1 (1.37)
Ecografía		
No	N(%)	27 (36.99)
Yes	N(%)	46 (63.01)
Rx Torax		
No	N(%)	21 (28.77)
Yes	N(%)	52 (71.23)
Gamma osea		
No	N(%)	7 (9.59)
Yes	N(%)	66 (90.41)
PET/TAC		
No	N(%)	51 (69.86)
Yes	N(%)	22 (30.14)
Otro método		
No	N(%)	64 (87.67)
Yes	N(%)	9 (12.33)

Listado 8. Especificación en el método de evaluación del M

Patient code(text)	TNM Classification(M)	M eval method: N/A	M eval method: Ecography	M eval method: X-ray chest	M eval method: Bone gammaography	M eval method: PT scan/CT scan	M eval method specify
401	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO
402	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO
403	0	No	No	No	Yes	No	TAC TORACO ABDOMINO PELVICO
607	0	No	No	No	Yes	Yes	RESONANCIA HEPÁTICA
901	0	No	No	Yes	Yes	No	ECO ABDOMINAL
915	0	No	Yes	Yes	Yes	No	RMN HÍGADO

Patient code(text)	TNM Classification(M)	M eval method: N/A	M eval method: Ecography	M eval method: X-ray chest	M eval method: Bone gammagraphy	M eval method: PT scan/CT scan	M eval method specify
1001	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO-ABDOMINO-PELVICO
1002	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO-ABDOMINO-PELVICO
1003	0	No	No	Yes	Yes	No	TAC TORACO-ABOMINAL-PELVICO

Tabla 15. Diagnóstico del cáncer

	Total (N=73)	
Tipo histológico		
Infiltrating ductal carcinoma	N(%)	63 (86.30)
Infiltrating lobullar carcinoma	N(%)	3 (4.11)
Other, specify	N(%)	7 (9.59)
Metodo estadiaje		
Physical exam	N(%)	44 (60.27)
FNA	N(%)	8 (10.96)
Ecography	N(%)	19 (26.03)
Missing	N(%)	2 (2.74)
Estadio TNM		
Stage II	N(%)	4 (5.48)
Stage IIIA	N(%)	12 (16.44)
Stage IIIB	N(%)	1 (1.37)
Stage IIa	N(%)	19 (26.03)
Stage IIb	N(%)	37 (50.68)
Grado histológico		
G1	N(%)	4 (5.48)
G2	N(%)	17 (23.29)
G3	N(%)	8 (10.96)
G4	N(%)	1 (1.37)
Non-analyzed	N(%)	43 (58.90)

Listado 9. Otro tipo histológico

Center	Patient code(text)	Histological type	Other,specify
H. Miguel Servet	202	Other, specify	CARCINOMA SOLIDO PRIMARIO OCULTO
H. de Basurto	913	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE
H. Onkologikoa	1101	Other, specify	CARCINOMA DUCTOLOBULAR
H. Onkologikoa	1105	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE
H. Onkologikoa	1106	Other, specify	CA DUCTOLOBULAR INFILTRANTE
H. Onkologikoa	1108	Other, specify	CA. DUCTOLOBULAR INFILTRANTE
H. Arnau de Vilanova de Lleida	1202	Other, specify	CARCINOMA MUCINOSO

El tipo de intervención planeada que se ha reportado en el CRD, se ha unificado tal y como aparece en la siguiente tabla.

Tabla 16. Tipo de intervención planeada

	Total (N=73)	
Tipo de intervención planeada		
BCS	N(%)	12 (16.44)
BCS+ALND	N(%)	17 (23.29)
BCS+ASNB	N(%)	4 (5.48)
MASTECTOMY	N(%)	18 (24.66)
MASTECTOMY+ALND	N(%)	18 (24.66)
MASTECTOMY+ASNB	N(%)	4 (5.48)

BCS =Breast-conserving surgery: (lumpectomy, quadrantectomy or partial mastectomy with margins clear of invasive cancer and DCIS).

ALND: Axillary lymph node dissection: (pathological examination of at least 6 nodes recommended).

ASNB: Axillary sentinel node biopsy.

Mastectomy: Radical or Total.

Tabla 17. Receptores hormonales

Total (N=73)		
R.Estrógenos(%)		
N		39
Missing		34
Mean (SD)		68.97 (35.62)
Median [Q1,Q3]		90.00 [40.00, 90.00]
Min, Max		0.00, 100.00
Shapiro Wilk		<.0001
Estrógenos		
1-Positive	N(%)	56 (76.71)
2-Negative	N(%)	15 (20.55)
Missing	N(%)	2 (2.74)
R.Progesterona		
N		37
Missing		36
Mean (SD)		57.16 (39.08)
Median [Q1,Q3]		80.00 [5.00, 90.00]
Min, Max		0.00, 100.00
Shapiro Wilk		<.0001
Progesterona		
1-Positive	N(%)	45 (61.64)
2-Negative	N(%)	26 (35.62)
Missing	N(%)	2 (2.74)

Tabla 18. HER2 Status

		Total (N=73)
Inmunohistoquímica		
Yes	N(%)	68 (93.15)
No	N(%)	5 (6.85)
HER2		
HER2 Negative	N(%)	35 (47.95)
To perform FISH	N(%)	22 (30.14)
HER2 Positive	N(%)	11 (15.07)
Missing	N(%)	5 (6.85)
FISH		
Positive FISH-->Positive HER2	N(%)	5 (6.85)
Negative FISH-->Negative HER2	N(%)	22 (30.14)
Not done	N(%)	39 (53.42)
Missing	N(%)	7 (9.59)

3.4 ANÁLISIS DE EFICACIA

El análisis de eficacia se ha realizado tanto para la población PP, como para la población ITT.

3.4.1 Población PP. Análisis de eficacia

En la siguiente tabla se puede observar la respuesta patológica según Miller and Payne y la MD Anderson evaluation donde el 25.7% de los pacientes tuvieron una respuesta de G1-G2 según Miller and Payne y un 10.6% tuvieron una respuesta de RCB 0 o RCB I según la evaluación de MD Anderson.

3.4.1.1 Evaluación post-cirugía

Tabla 19. Respuesta patológica según Miller and Payne evaluation y según la evaluación de MD Anderson

		Total (N=70)
Miller and Payne evaluation		
G1: Minimal cell change without any reduction in cell density	N(%)	9 (12.86)
G2: Modest infiltrating tumour cell reduction (<30%) in the tumour mass	N(%)	9 (12.86)
G3: Significant infiltrating tumour cell reduction (30% - 90%) in the	N(%)	32 (45.71)
G4: Marked infiltrating tumour cell loss (>90%) with persistence of mi	N(%)	13 (18.57)
G5: No residual infiltrating tumour cell in the breast	N(%)	7 (10.00)
MD Anderson evaluation		
RCB 0: Complete pathological response	N(%)	7 (10.00)
RCB I: Minimal Residual Ca Burden	N(%)	6 (8.57)
RCB II: Moderate Residual Ca Burden	N(%)	32 (45.71)
RCB III: Extensive Residual Ca Burden	N(%)	19 (27.14)
Not available/Not done	N(%)	6 (8.57)

Tabla 20. Respuesta patológica según Miller and Payne(IC 95%)

	Total		
Evaluación de la respuesta según Miller and Payne	N	%	IC 95%
G1: Minimal cell change without any reduction in cell density	9	12.86	[6.05; 23.01]
G2: Modest infiltrating tumour cell reduction (<30%) in the tumour mass	9	12.86	[6.05; 23.01]
G3: Significant infiltrating tumour cell reduction (30% - 90%) in the tumour mass	32	45.71	[33.74; 58.06]
G4: Marked infiltrating tumour cell loss (>90%) with persistence of microscopic foci	13	18.57	[10.28; 29.66]
G5: No residual infiltrating tumour cell in the breast	7	10.00	[4.12; 19.52]

Tabla 21. Respuesta patológica según la evaluación de MD Anderson(IC 95%)

Evaluación de la respuesta según MD-Anderson	Total		
	N	%	IC 95%
RCB 0: Complete pathological response	7	10.00	[4.12; 19.52]
RCB I: Minimal Residual Ca Burden	6	8.57	[3.21; 17.73]
RCB II: Moderate Residual Ca Burden	32	45.71	[33.74; 58.06]
RCB III: Extensive Residual Ca Burden	19	27.14	[17.20; 39.10]
Not available/Not done	6	8.57	[3.21; 17.73]

La siguiente tabla describe las respuestas completas patológicas tumorales y ganglionares.

Tabla 22. Respuesta completa patológica tumoral y ganglionar

Pathologic CR(tumoral)	Total (N=70)	
	N(%)	
Yes	6 (8.57)	
No	63 (90.00)	
Missing	1 (1.43)	
Pathologic CR(ganglionar)	Total (N=70)	
	N(%)	
Yes	20 (28.57)	
No	49 (70.00)	
Missing	1 (1.43)	

Con relación al TNM post - cirugía, se presenta en un listado en los apéndices del estudio para todos los pacientes incluidos en el informe estadístico (73 pacientes).

3.4.1.2 Anatomía patológica

En el siguiente apartado se describe toda la parte incluida en la 'Anatomía patológica'.

Tabla 23. Restos de tumor de mama

		Total (N=70)
Microscopic Assessment		
Absent	N(%)	7 (10.00)
Unicellular aggregated(3 to 10 cells)	N(%)	7 (10.00)
One lesion alone	N(%)	36 (51.43)
Diffuse lesions	N(%)	18 (25.71)
Greatest area from residual tumour	N(%)	2 (2.86)
Diámetro mayor		
	N	51
	Missing	19
	Mean (SD)	18.12 (11.27)
	Median [Q1,Q3]	17.00 [10.00, 25.00]
	Min, Max	0.00, 50.00
	Mean CL 95%	(14.95, 21.29)
	Shapiro Wilk	0.0869
Macroscopic Assessment		
	N	60
	Missing	10
	Mean (SD)	21.33 (18.05)
	Median [Q1,Q3]	17.00 [10.00, 26.50]
	Min, Max	0.00, 80.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 24. Anatomía patológica(Lesión 1)

Total (N=70)		
Lesión 1(Diámetro 1)(mm)		
N	62	
Missing	8	
Mean (SD)	20.83 (17.56)	
Median [Q1,Q3]	17.50 [10.00, 25.00]	
Min, Max	0.00, 90.00	
Shapiro Wilk	<.0001	
Lesión 1(Diámetro 2)(mm)		
N	41	
Missing	29	
Mean (SD)	14.52 (14.30)	
Median [Q1,Q3]	13.00 [7.00, 18.00]	
Min, Max	0.00, 70.00	
Shapiro Wilk	<.0001	
Medida lesión 1(Diámetro 1*Diámetro 2)		
N	41	
Missing	29	
Mean (SD)	533.05 (1193.29)	
Median [Q1,Q3]	285.00 [100.00, 384.00]	
Min, Max	0.00, 6300.00	
Shapiro Wilk	<.0001	

Tabla 25. Anatomía patológica(Lesión 2)

		Total (N=70)
Lesión 2(Diámetro 1)(mm)		
N		9
Missing		61
Mean (SD)		6.02 (4.63)
Median [Q1,Q3]		8.00 [0.10, 10.00]
Min, Max		0.00, 11.00
Shapiro Wilk		0.0224
Lesión 2(Diámetro 2)(mm)		
N		8
Missing		62
Mean (SD)		5.03 (3.59)
Median [Q1,Q3]		6.00 [1.60, 8.00]
Min, Max		0.00, 9.00
Mean CL 95%		(2.03, 8.02)
Shapiro Wilk		0.1884
Medida lesión 2(Diámetro 1*Diámetro 2)		
N		8
Missing		62
Mean (SD)		46.75 (37.32)
Median [Q1,Q3]		52.00 [10.51, 75.00]
Min, Max		0.00, 99.00
Mean CL 95%		(15.55, 77.96)
Shapiro Wilk		0.4991

Tabla 26. Anatomía patológica

		Total (N=70)
Tipo histológico		
Infiltrating ductal carcinoma	N(%)	57 (81.43)
Infiltrating lobullar carcinoma	N(%)	3 (4.29)
Other, specify	N(%)	9 (12.86)
Missing	N(%)	1 (1.43)
Grado histopatológico		
G1- Well differentiated	N(%)	7 (10.00)
G2- Moderate differentiated	N(%)	24 (34.29)
G3- Poorly differentiated	N(%)	16 (22.86)
Unknown	N(%)	23 (32.86)
Ca In Situ		

		Total (N=70)
Yes	N(%)	26 (37.14)
No	N(%)	44 (62.86)
Invasión Vascular		
Yes	N(%)	3 (4.29)
No	N(%)	67 (95.71)
Invasión Linfática		
Yes	N(%)	9 (12.86)
No	N(%)	61 (87.14)

En el siguiente listado se pueden observar los casos en los que en el tipo histológico se ha marcado 'Otros' junto con el texto que se ha especificado.

Listado 10. Otro tipo histológico

Patient code(text)	Histological type	Other,specify
1002	Other, specify	COLOIDE
1202	Other, specify	MUCINOSO
1205	Other, specify	AUSENTE
1208	Other, specify	RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA
501	Other, specify	NO SE IDENTIFICA NEOPLASIA
504	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE MIXTO
512	Missing	NO NEOPLASIA
902	Other, specify	CARCINOMA TUBULAR
908	Other, specify	SIN EVIDENCIA DE TUMOR RESIDUAL
916	Other, specify	AUSENCIA DE TUMOR

Tabla 27. Histología

	Total (N=70)
Hay componente no-invasivo	
Yes	N(%) 26 (37.14)
No	N(%) 44 (62.86)
Tipo componente no-invasivo	
Intraductal	N(%) 25 (35.71)
Intralobullar	N(%) 2 (2.86)
Missing	N(%) 43 (61.43)
Necrosis en componente no-invasivo	
Yes	N(%) 5 (7.14)
No	N(%) 28 (40.00)
Missing	N(%) 37 (52.86)

Tabla 28. Margenes quirúrgicos

	Total (N=70)	
Margenes quirúrgicos		
Positive	N(%)	12 (17.14)
Negative	N(%)	57 (81.43)
Non-conclusive	N(%)	1 (1.43)
Acción tomada		
1-Non re-resection	N(%)	23 (32.86)
2-Re-resection with conservative surgery	N(%)	5 (7.14)
3-Re-resection with mastectomy	N(%)	4 (5.71)
Missing	N(%)	38 (54.29)

Tabla 29. Disección axila

	Total (N=70)	
Disección axila		
1- Only first level	N(%)	4 (5.71)
2- First and second levels	N(%)	18 (25.71)
3- Three levels	N(%)	25 (35.71)
4- Only centinel nodule biopsy	N(%)	12 (17.14)
Missing	N(%)	11 (15.71)
Nodulos examinados		
	N	70
	Mean (SD)	11.47 (9.05)
	Median [Q1,Q3]	12.00 [3.00, 16.00]
	Min, Max	0.00, 43.00
	Shapiro Wilk	0.0001
Nodulos positivos		
	N	60
	Missing	10
	Mean (SD)	3.10 (5.01)
	Median [Q1,Q3]	1.00 [0.00, 4.00]
	Min, Max	0.00, 25.00
	Shapiro Wilk	<.0001
Cambios relevantes en Estroma		
Yes	N(%)	17 (24.29)
No	N(%)	53 (75.71)

		Total (N=70)
Nodos ipsilaterales supraclaviculares resecados		
No	N(%)	70 (100.00)

**En los casos con nódulos examinados=0 y nódulos positivos=0, para el análisis se ha modificado el dato de nódulos positivos a valor missing debido a que el valor es en realidad es NA*

3.4.1 Población ITT. Análisis de eficacia

En el siguiente epígrafe se presenta la misma información anterior para la población ITT, es decir, 73 pacientes.

3.4.1.1 Evaluación post-cirugía

Tabla 30. Respuesta patológica según Miller and Payne evaluation y según la evaluación de MD Anderson

Anderson

	Total (N=73)	
Miller and Payne evaluation		
Not available/Not done	N(%)	1 (1.37)
G1: Minimal cell change without any reduction in cell density	N(%)	10 (13.70)
G2: Modest infiltrating tumour cell reduction (<30%) in the tumour mas	N(%)	9 (12.33)
G3: Significant infiltrating tumour cell reduction (30% - 90%) in the	N(%)	33 (45.21)
G4: Marked infiltrating tumour cell loss (>90%) with persistence of mi	N(%)	13 (17.81)
G5: No residual infiltrating tumour cell in the breast	N(%)	7 (9.59)
MD Anderson evaluation		
RCB 0: Complete pathological response	N(%)	7 (9.59)
RCB I: Minimal Residual Ca Burden	N(%)	6 (8.22)
RCB II: Moderate Residual Ca Burden	N(%)	33 (45.21)
RCB III: Extensive Residual Ca Burden	N(%)	19 (26.03)
Not available/Not done	N(%)	8 (10.96)

Tabla 31. Respuesta patológica según Miller and Payne(IC 95%)

	Total		
Evaluación de la respuesta según Miller and Payne	N	%	IC 95%
Not available/Not done	1	1.37	[0.03; 7.40]
G1: Minimal cell change without any reduction in cell density	10	13.70	[6.77; 23.75]
G2: Modest infiltrating tumour cell reduction (<30%) in the tumour mass	9	12.33	[5.80; 22.12]
G3: Significant infiltrating tumour cell reduction (30% - 90%) in the tumour mass	33	45.21	[33.52; 57.30]
G4: Marked infiltrating tumour cell loss (>90%) with persistence of microscopic foci	13	17.81	[9.84; 28.53]
G5: No residual infiltrating tumour cell in the breast	7	9.59	[3.94; 18.76]

Tabla 32. Respuesta patológica según la evaluación de MD Anderson(IC 95%)

Total			
Evaluación de la respuesta según MD-Anderson	N	%	IC 95%
RCB 0: Complete pathological response	7	9.59	[3.94; 18.76]
RCB I: Minimal Residual Ca Burden	6	8.22	[3.08; 17.04]
RCB II: Moderate Residual Ca Burden	33	45.21	[33.52; 57.30]
RCB III: Extensive Residual Ca Burden	19	26.03	[16.45; 37.62]
Not available/Not done	8	10.96	[4.85; 20.46]

Tabla 33. Respuesta completa patológica tumoral y ganglionar

Total (N=73)		
Pathologic CR(tumoral)		
Yes	N(%)	6 (8.22)
No	N(%)	65 (89.04)
.	N(%)	2 (2.74)
Pathologic CR(lymph nodes)		
Yes	N(%)	21 (28.77)
No	N(%)	50 (68.49)
.	N(%)	2 (2.74)

3.4.1.2 Anatomía patológica

Tabla 34. Restos de tumor de mama

Total (N=73)		
Microscopic Assessment		
Absent	N(%)	7 (9.59)
Unicellular aggregated(3 to 10 cells)	N(%)	7 (9.59)
One lesion alone	N(%)	37 (50.68)
Diffuse lesions	N(%)	19 (26.03)
Greatest area from residual tumour	N(%)	2 (2.74)
Missing	N(%)	1 (1.37)
Diámetro mayor		
	N	52
	Missing	21
	Mean (SD)	18.93 (12.58)
	Median [Q1,Q3]	17.00 [10.50, 25.00]
	Min, Max	0.00, 60.00
	Shapiro Wilk	0.0084
Macroscopic Assessment		

Total (N=73)	
N	62
Missing	11
Mean (SD)	21.65 (18.58)
Median [Q1,Q3]	17.00 [10.00, 28.00]
Min, Max	0.00, 80.00
Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 35. Anatomía patológica(Lesión 1)

Total (N=73)	
Lesión 1(Diámetro 1)(mm)	
N	64
Missing	9
Mean (SD)	21.43 (17.96)
Median [Q1,Q3]	18.50 [10.50, 25.00]
Min, Max	0.00, 90.00
Shapiro Wilk	<.0001
Lesión 1(Diámetro 2)(mm)	
N	42
Missing	31
Mean (SD)	14.65 (14.15)
Median [Q1,Q3]	13.00 [7.00, 20.00]
Min, Max	0.00, 70.00
Shapiro Wilk	<.0001
Medida lesión 1(Diámetro 1*Diámetro 2)	
N	42
Missing	31
Mean (SD)	529.88 (1178.83)
Median [Q1,Q3]	285.00 [100.00, 400.00]
Min, Max	0.00, 6300.00
Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 36. Anatomía patológica(Lesión 2)

		Total (N=73)
Lesión 2(Diámetro 1)(mm)		
	N	10
	Missing	63
	Mean (SD)	5.42 (4.76)
	Median [Q1,Q3]	7.50 [0.10, 10.00]
	Min, Max	0.00, 11.00
	Shapiro Wilk	0.0122
Lesión 2(Diámetro 2)(mm)		
	N	9
	Missing	64
	Mean (SD)	4.47 (3.75)
	Median [Q1,Q3]	5.00 [0.20, 8.00]
	Min, Max	0.00, 9.00
	Mean CL 95%	(1.58, 7.35)
	Shapiro Wilk	0.0890
Medida lesión 2(Diámetro 1*Diámetro 2)		
	N	9
	Missing	64
	Mean (SD)	41.56 (38.23)
	Median [Q1,Q3]	40.00 [0.02, 70.00]
	Min, Max	0.00, 99.00
	Mean CL 95%	(12.17, 70.95)
	Shapiro Wilk	0.2129

Tabla 37. Anatomía patológica

		Total (N=73)
Tipo histológico		
Infiltrating ductal carcinoma	N(%)	59 (80.82)
Infiltrating lobular carcinoma	N(%)	3 (4.11)
Other, specify	N(%)	9 (12.33)
Missing	N(%)	2 (2.74)
Grado histopatológico		
G1- Well differentiated	N(%)	8 (10.96)
G2- Moderate differentiated	N(%)	24 (32.88)
G3- Poorly differentiated	N(%)	16 (21.92)
Unknown	N(%)	24 (32.88)

		Total (N=73)
Missing	N(%)	1 (1.37)
Ca In Situ		
Yes	N(%)	26 (35.62)
No	N(%)	46 (63.01)
Missing	N(%)	1 (1.37)
Invasión Vascular		
Yes	N(%)	3 (4.11)
No	N(%)	69 (94.52)
Missing	N(%)	1 (1.37)
Invasión Linfática		
Yes	N(%)	9 (12.33)
No	N(%)	63 (86.30)
Missing	N(%)	1 (1.37)

Listado 11. Otro tipo histológico

Patient code	Histological type	Other,specify
501	Other, specify	NO SE IDENTIFICA NEOPLASIA
504	Other, specify	CARCINOMA INFILTRANTE MIXTO
512		. NO NEOPLASIA
902	Other, specify	CARCINOMA TUBULAR
908	Other, specify	SIN EVIDENCIA DE TUMOR RESIDUAL
916	Other, specify	AUSENCIA DE TUMOR
1002	Other, specify	COLOIDE
1202	Other, specify	MUCINOSO
1205	Other, specify	AUSENTE
1208	Other, specify	RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA

Tabla 38. Histología

	Total (N=73)
Hay componente no-invasivo	
Yes	N(%) 26 (35.62)
No	N(%) 46 (63.01)
Missing	N(%) 1 (1.37)
Tipo componente no-invasivo	
Intraductal	N(%) 25 (34.25)
Intralobullar	N(%) 2 (2.74)
Missing	N(%) 46 (63.01)

	Total (N=73)	
Necrosis en componente no-invasivo		
Yes	N(%)	5 (6.85)
No	N(%)	28 (38.36)
Missing	N(%)	40 (54.79)

Tabla 39. Margenes quirúrgicos

	Total (N=73)	
Margenes quirúrgicos		
Positive	N(%)	12 (16.44)
Negative	N(%)	59 (80.82)
Non-conclusive	N(%)	1 (1.37)
Missing	N(%)	1 (1.37)
Acción tomada		
1-Non re-resection	N(%)	23 (31.51)
2-Re-resection with conservative surgery	N(%)	5 (6.85)
3-Re-resection with mastectomy	N(%)	4 (5.48)
Missing	N(%)	41 (56.16)

Tabla 40. Disección axila

	Total (N=73)	
Disección axila		
1- Only first level	N(%)	4 (5.48)
2- First and second levels	N(%)	20 (27.40)
3- Three levels	N(%)	25 (34.25)
4- Only centinel nodule biopsy	N(%)	12 (16.44)
Missing	N(%)	12 (16.44)
Nodulos examinados		
	N	73
	Mean (SD)	11.30 (8.97)
	Median [Q1,Q3]	12.00 [3.00, 16.00]
	Min, Max	0.00, 43.00
	Shapiro Wilk	<.0001
Nodulos positivos		
	N	62
	Missing	11
	Mean (SD)	3.03 (4.95)
	Median [Q1,Q3]	1.00 [0.00, 4.00]

Total (N=73)		
	Min, Max	0.00, 25.00
	Shapiro Wilk	<.0001
Cambios relevantes en Estroma		
Yes	N(%)	19 (26.03)
No	N(%)	54 (73.97)
Nodos ipsilaterales supraclaviculares reseca		
No	N(%)	73 (100.00)

**En los casos con nódulos examinados=0 y nódulos positivos=0, para el análisis se ha modificado el dato de nódulos positivos a valor missing debido a que el valor es en realidad es NA*

3.5 ANÁLISIS DE SEGURIDAD

El análisis seguridad se ha realizado en la población de seguridad, es decir, el conjunto de pacientes que recibieron al menos una dosis del tratamiento, es decir, 73 pacientes.

3.5.1 Exposición al tratamiento

En el siguiente apartado se describe toda la información correspondiente a la exposición al tratamiento para cada uno de los fármacos administrados durante el estudio.

En primer lugar, se describen la duración del tratamiento y la duración del seguimiento que se han definido de la siguiente manera:

- La duración del tratamiento (en días) de cada paciente se ha definido como el tiempo entre la fecha de la primera administración y la fecha de la retirada del tratamiento.
- La duración del seguimiento, se ha definido como el tiempo (en días) entre la inclusión y la salida del estudio. En cuanto a los pacientes perdidos para el seguimiento, la salida del estudio corresponde a la fecha de la última visita o de la última información de que se disponía.

Tabla 41. Duración del tto y duración del seguimiento

Total (N=73)		
Duración del tratamiento(días)		
N	73	
Mean (SD)	84.52 (9.84)	
Median [Q1,Q3]	84.00 [84.00, 87.00]	
Min, Max	21.00, 98.00	
Shapiro Wilk	<.0001	
Duración del seguimiento(días)		
N	73	
Mean (SD)	203.12 (79.36)	
Median [Q1,Q3]	176.00 [162.00, 202.00]	
Min, Max	120.00, 537.00	
Shapiro Wilk	<.0001	

En las siguientes tablas se describe toda la información relacionada con la intensidad relativa de dosis, número de ciclos administrados, retrasos y reducciones de dosis, para cada fármaco administrado en el estudio.

3.5.1.1 Avastín

En este estudio la administración del Avastín se realizó de la siguiente manera:

- Avastin® 15mg/ kg iv el día 1, del ciclo 1.
- Avastin® 15mg/kg iv el día 1 de cada ciclo cada 3 semanas x 4 ciclos.

Tabla 42. IRD Avastín

		Total (N=73)
Semanas de tratamiento		
N		73
Mean (SD)		15.22 (1.41)
Median [Q1,Q3]		15.14 [15.14, 15.57]
Min, Max		6.14, 17.14
Shapiro Wilk		<.0001
Dosis acumulada(mg)		
N		73
Mean (SD)		73.97 (6.51)
Median [Q1,Q3]		75.00 [74.46, 75.43]
Min, Max		30.00, 83.71
Shapiro Wilk		<.0001
Intensidad de dosis(mg/wk)		
N		73
Mean (SD)		4.87 (0.19)
Median [Q1,Q3]		4.91 [4.80, 4.97]
Min, Max		4.34, 5.33
Shapiro Wilk		<.0001
Intensidad relativa de dosis		
N		73
Mean (SD)		0.97 (0.04)
Median [Q1,Q3]		0.98 [0.96, 0.99]
Min, Max		0.87, 1.07
Shapiro Wilk		<.0001

Tabla 43. N° de ciclos administrados de Avastín

Total (N=73)	
Nº de ciclos	
N	73
Mean (SD)	4.93 (0.42)
Median [Q1,Q3]	5.00 [5.00, 5.00]
Min, Max	2.00, 5.00
Shapiro Wilk	<.0001

Los pacientes n° 510 y 901 recibieron 2 y 3 ciclos respectivamente

Retrasos de dosis

Tabla 44. Pacientes y n° de ciclos con retraso de Avastín

Total (N=73)		
Pacientes con retraso		
Yes	N(%)	23 (31.51)
No	N(%)	50 (68.49)
Nº de ciclos con retraso		
N		73
Mean (SD)		0.36 (0.56)
Median [Q1,Q3]		0.00 [0.00, 1.00]
Min, Max		0.00, 2.00
Shapiro Wilk		<.0001

Tabla 45. N° de ciclos con retraso de Avastín(360 ciclos recibidos de Avastín)

Total (N=360)		
Ciclos con retraso		
Yes	N(%)	26 (7.22)
No	N(%)	334 (92.78)

Tabla 46. N° de ciclos con retraso de Avastín

Total (N=26)		
Motivos de retraso		
Allergic reaction	N(%)	1 (3.85)
Weight variation>10%	N(%)	1 (3.85)
Other, especify	N(%)	24 (92.31)

Tabla 47. Motivos de retraso de Avastín

Patient code(text)	Cycle	Dose delay	Delay reason	Delay reason specification
102	CICLO 5	Yes	Weight variation>10%	PROBLEMAS LOGISTICOS
202	CICLO 5	Yes	Other, especify	EL CICLO SE RETRASO TRES DÍAS POR COINCIDIR CON NOCHEVIEJA Y AÑO NUEVO
507	CICLO 2	Yes	Other, especify	LOGISTICA C.U.N.
508	CICLO 4	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
511	CICLO 1	Yes	Other, especify	POR PROBLEMAS EN ELHOSPITAL DE NAVARRA
515	CICLO 5	Yes	Other, especify	POLITICA HOSPITALARIA
601	CICLO 3	Yes	Other, especify	A PETICIÓN DE LA PACIENTE POR FIESTAS NAVIDEÑAS
603	CICLO 2	Yes	Other, especify	PRBLEMAS TÉCNICOS DEL RADIOTRAZADOR
701	CICLO 3	Yes	Other, especify	
701	CICLO 4	Yes	Other, especify	ADMINISTRATIVO
702	CICLO 2	Yes	Other, especify	ABCESO EN MAMA IZDA
904	CICLO 2	Yes	Other, especify	PROBLEMAS LOGÍSTICOS EN LA CUN
904	CICLO 3	Yes	Other, especify	MUCOSITIS G3
908	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
911	CICLO 3	Yes	Other, especify	AA
914	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	REACCIÓN ALÉRGICA A DOCETAXEL
915	CICLO 4	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
916	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS LOGÍSTICOS
1101	CICLO 4	Yes	Other, especify	TOXICIDAD MANO-PIE
1106	CICLO 4	Yes	Other, especify	SAE, NEUTROPENIA FEBRIL
1108	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1206	CICLO 4	Yes	Other, especify	AE
1206	CICLO 5	Yes	Other, especify	PERSONALES
1207	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
1208	CICLO 4	Yes	Other, especify	PROGRAMACION
1210	CICLO 5	Yes	Other, especify	SAE

Reducciones de dosis

Tabla 48. Pacientes y números de ciclos con reducción

Total (N=73)		
Pacientes con reducción		
Yes	N(%)	2 (2.74)
No	N(%)	71 (97.26)
Nº de ciclos con reducción		
	N	73
	Mean (SD)	0.03 (0.16)
	Median [Q1,Q3]	0.00 [0.00, 0.00]
	Min, Max	0.00, 1.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 49. Nº de ciclos con reducción de Avastín(360 ciclos recibidos de Avastín)

Total (N=360)		
Ciclos con reducción		
Yes	N(%)	2 (0.56)
No	N(%)	358 (99.44)

Tabla 50. Motivos de reducción de Avastín(I)(Reducción=Si)

Patient code(text)	Cycle	Total dose(mg)	Dose reduction	Reduction reason	Reduction reason specification
911	CICLO 5	864.000	Yes	Other, especify	TOXICIDAD ACUMULADA
1106	CICLO 4	800.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL

3.5.1.2 Taxotere

Tabla 51. IRD Taxotere

Total (N=73)		
Semanas de tratamiento		
N	73	
Mean (SD)	12.14 (1.37)	
Median [Q1,Q3]	12.14 [12.14, 12.43]	
Min, Max	3.14, 14.14	
Shapiro Wilk	<.0001	
Dosis acumulada(mg)		
N	73	
Mean (SD)	230.44 (34.88)	
Median [Q1,Q3]	240.00 [234.48, 240.46]	
Min, Max	10.93, 261.57	
Shapiro Wilk	<.0001	
Intensidad de dosis(mg/wk)		
N	73	
Mean (SD)	18.79 (2.41)	
Median [Q1,Q3]	19.53 [18.61, 19.79]	
Min, Max	3.48, 21.72	
Shapiro Wilk	<.0001	
Intensidad relativa de dosis		
N	73	
Mean (SD)	0.94 (0.12)	
Median [Q1,Q3]	0.98 [0.93, 0.99]	
Min, Max	0.17, 1.09	
Shapiro Wilk	<.0001	

**El paciente n° 510 sólo recibió 20 mg de Taxotere debido a una reacción alérgica, por ello su intensidad de dosis es de 3.5 mg/semana y su intensidad relativa de dosis de 0.17.*

Tabla 52. N° de ciclos administrados de Taxotere

Total (N=73)		
N° de ciclos		
N		73
Mean (SD)		3.93 (0.42)
Median [Q1,Q3]		4.00 [4.00, 4.00]
Min, Max		1.00, 4.00
Shapiro Wilk		<.0001
N° de ciclos		
1	N(%)	1 (1.37)
2	N(%)	1 (1.37)
4	N(%)	71 (97.26)

Los pacientes n° 510 y 901 recibieron 1 y 2 ciclos respectivamente

Retrasos de dosis

Tabla 53. N° de ciclos con retraso de Taxotere

Total (N=73)		
Pacientes con retraso		
Yes	N(%)	23 (31.51)
No	N(%)	50 (68.49)
N° de ciclos con retraso		
N		73
Mean (SD)		0.36 (0.56)
Median [Q1,Q3]		0.00 [0.00, 1.00]
Min, Max		0.00, 2.00
Shapiro Wilk		<.0001

Tabla 54. N° de ciclos con retraso de Taxotere(287 ciclos recibidos)

		Total (N=287)
Ciclos con retraso		
Yes	N(%)	26 (9.06)
No	N(%)	261 (90.94)

Tabla 55. N° de ciclos con retraso de Taxotere

		Total (N=26)
Motivos de retraso		
Allergic reaction	N(%)	3 (11.54)
Other, especify	N(%)	23 (88.46)

Tabla 56. Motivos de retraso de Taxotere(I)Retraso=Si.

Patient code(text)	Cycle	Dose delay	Delay reason	Delay reason specification
202	CICLO 5	Yes	Other, especify	EL CICLO SE RETRASO TRES DÍAS POR COINCIDIR CON NOCHEVIEJA Y AÑO NUEVO
507	CICLO 2	Yes	Other, especify	LOGISTICA C.U.N.
508	CICLO 4	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
510	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	POR REACCIÓN ALERGICA SE REINTENTA EL 13-05-2010
515	CICLO 5	Yes	Other, especify	POLITICA HOSPITALARIA
601	CICLO 3	Yes	Other, especify	A PETICIÓN DE LA PACIENTE POR FIESTAS NAVIDEÑAS
603	CICLO 2	Yes	Other, especify	PROBLEMAS TÉCNICOS DEL RADIOTRAZADOR
701	CICLO 3	Yes	Other, especify	
701	CICLO 4	Yes	Other, especify	ADMINISTRATIVO
702	CICLO 2	Yes	Other, especify	ABCESO EN MAMA IZDA
904	CICLO 2	Yes	Other, especify	PROBLEMAS LOGÍSTICOS EN LA CUN
904	CICLO 3	Yes	Other, especify	MUCOSITIS G3
908	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
911	CICLO 3	Yes	Other, especify	AA
914	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	REACCION ALERGICA
915	CICLO 4	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
916	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS LOGÍSTICOS

Patient code(text)	Cycle	Dose delay	Delay reason	Delay reason specification
1003	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	
1101	CICLO 4	Yes	Other, especify	TOXICIDAD MANO-PIE
1106	CICLO 4	Yes	Other, especify	SAE, NEUTROPENIA FEBRIL
1108	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1206	CICLO 4	Yes	Other, especify	AE
1206	CICLO 5	Yes	Other, especify	PERSONALES
1207	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
1208	CICLO 4	Yes	Other, especify	PROGRAMACION
1210	CICLO 5	Yes	Other, especify	SAE

Reducciones de dosis

Tabla 57. N° de ciclos con reducción de Taxotere

Total (N=73)		
Pacientes con reducción		
Yes	N(%)	13 (17.81)
No	N(%)	60 (82.19)
N° de ciclos con reducción		
	N	73
	Mean (SD)	0.18 (0.39)
	Median [Q1,Q3]	0.00 [0.00, 0.00]
	Min, Max	0.00, 1.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 58. N° de ciclos con reducción de Taxotere(287 ciclos recibidos)

Total (N=287)		
Ciclos con reducción		
Yes	N(%)	13 (4.53)
No	N(%)	274 (95.47)

Tabla 59. Motivos de reducción de Taxotere(I)(Reducción=Si)

Patient code(text)	Cycle	Total dose(mg)	Dose reduction	Reduction reason	Reduction reason specification
101	CICLO 3	82.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
504	CICLO 3	75.000	Yes	Other, especify	ESTOMATITIS
510	CICLO 2	20.000	Yes	Allergic reaction	SE REPITE REACCIÓN ALERGICA
511	CICLO 5	82.000	Yes	Other, especify	ESTOMATITIS GR 3
517	CICLO 3	75.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
518	CICLO 4	96.000	Yes	Hepatic toxicity	
901	CICLO 3	.	Yes	Other, especify	REACCIÓN INFUSIONAL
904	CICLO 4	75.360	Yes	Other, especify	MUCOSITIS G3
911	CICLO 5	84.960	Yes	Other, especify	TOXICIDAD ACUMULADA
1001	CICLO 5	82.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1002	CICLO 3	75.700	Yes	Other, especify	FEBRILE APLASIA
1106	CICLO 4	75.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1209	CICLO 3	64.800	Yes	Other, especify	AE

3.5.1.3 Adriamicina

Tabla 60. IRD Adriamicina

Total (N=73)		
Semanas de tratamiento		
N		73
Mean (SD)		12.14 (1.37)
Median [Q1,Q3]		12.14 [12.14, 12.43]
Min, Max		3.14, 14.14
Shapiro Wilk		<.0001
Dosis acumulada(mg)		
N		73
Mean (SD)		193.22 (22.69)
Median [Q1,Q3]		200.00 [195.40, 200.22]
Min, Max		49.18, 217.98
Shapiro Wilk		<.0001
Intensidad de dosis(mg/wk)		
N		73
Mean (SD)		15.94 (0.99)
Median [Q1,Q3]		16.28 [15.73, 16.49]
Min, Max		12.69, 18.10

Total (N=73)		
	Shapiro Wilk	<.0001
Intensidad relativa de dosis		
	N	73
	Mean (SD)	0.96 (0.06)
	Median [Q1,Q3]	0.98 [0.94, 0.99]
	Min, Max	0.76, 1.09
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 61. N° de ciclos administrados de Adriamicina

Total (N=73)		
N° de ciclos		
	N	73
	Mean (SD)	3.93 (0.42)
	Median [Q1,Q3]	4.00 [4.00, 4.00]
	Min, Max	1.00, 4.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Los pacientes n° 510 y 901 recibieron 1 y 2 ciclos respectivamente

Retrasos de dosis

Tabla 62. N° de ciclos con retraso de Adriamicina

Total (N=73)		
Pacientes con retraso		
Yes	N(%)	22 (30.14)
No	N(%)	51 (69.86)
N° de ciclos con retraso		
	N	73
	Mean (SD)	0.34 (0.56)
	Median [Q1,Q3]	0.00 [0.00, 1.00]
	Min, Max	0.00, 2.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 63. N° de ciclos con retraso de Adriamicina(287 ciclos recibidos)

		Total (N=287)
Ciclos con retraso		
Yes	N(%)	25 (8.71)
No	N(%)	262 (91.29)

Tabla 64. N° de ciclos con retraso de Adriamicina

		Total (N=25)
Motivos de retraso		
Allergic reaction	N(%)	2 (8.00)
Other, especify	N(%)	23 (92.00)

Tabla 65. Motivos de retraso de Adriamicina

Patient code(text)	Cycle	Dose delay	Delay reason	Delay reason specification
202	CICLO 5	Yes	Other, especify	EL CICLO SE RETRASO TRES DÍAS POR COINCIDIR CON NOCHEVIEJA Y AÑO NUEVO
507	CICLO 2	Yes	Other, especify	LOGISTICA C.U.N.
508	CICLO 4	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
515	CICLO 5	Yes	Other, especify	POLITICA HOSPITALARIA
601	CICLO 3	Yes	Other, especify	A PETICIÓN DE LA PACIENTE POR FIESTAS NAVIDEÑAS
603	CICLO 2	Yes	Other, especify	PROBLEMAS TÉCNICOS DEL RADIOTRAZADOR
701	CICLO 3	Yes	Other, especify	
701	CICLO 4	Yes	Other, especify	ADMINISTRATIVO
702	CICLO 2	Yes	Other, especify	ABCESO EN MAMA IZDA
904	CICLO 2	Yes	Other, especify	PROBLEMAS LOGÍSTICOS EN LA CUN
904	CICLO 3	Yes	Other, especify	MUCOSITIS G3
908	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
911	CICLO 3	Yes	Other, especify	AA
914	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	REACCION ALERGICA A DOCETAXEL
915	CICLO 4	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
916	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS LOGÍSTICOS
1003	CICLO 2	Yes	Allergic reaction	
1101	CICLO 4	Yes	Other, especify	TOXICIDAD MANO-PIE
1106	CICLO 4	Yes	Other, especify	SAE, NEUTROPENIA FEBRIL
1108	CICLO 3	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1206	CICLO 4	Yes	Other, especify	AE

Patient code(text)	Cycle	Dose delay	Delay reason	Delay reason specification
1206	CICLO 5	Yes	Other, especify	PERSONALES
1207	CICLO 5	Yes	Other, especify	MOTIVOS PERSONALES
1208	CICLO 4	Yes	Other, especify	PROGRAMACION
1210	CICLO 5	Yes	Other, especify	SAE

Reducciones de dosis

Tabla 66. N° de ciclos con reducción de Adriamicina

Total (N=73)		
Pacientes con reducción		
Yes	N(%)	11 (15.07)
No	N(%)	62 (84.93)
N° de ciclos con reducción		
	N	73
	Mean (SD)	0.15 (0.36)
	Median [Q1,Q3]	0.00 [0.00, 0.00]
	Min, Max	0.00, 1.00
	Shapiro Wilk	<.0001

Tabla 67. N° de ciclos con reducción de Adriamicina(287 ciclos recibidos)

Total (N=287)		
Ciclos con reducción		
Yes	N(%)	11 (3.83)
No	N(%)	276 (96.17)

Tabla 68. Motivos de reducción de Adriamicina(I)(Reducción=Sí)

Patient code(text)	Cycle	Total dose(mg)	Dose reduction	Reduction reason	Reduction reason specification
101	CICLO 3	66.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA
504	CICLO 3	60.000	Yes	Other, especify	ESTOMATITIS
511	CICLO 5	68.000	Yes	Other, especify	ESTOMATITIS GR 3
517	CICLO 3	60.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
518	CICLO 4	76.000	Yes	Hepatic toxicity	
904	CICLO 4	62.800	Yes	Other, especify	MUCOSITIS G3
911	CICLO 5	70.800	Yes	Other, especify	TOXICIDAD ACUMULADA
1001	CICLO 5	68.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL

Patient code(text)	Cycle	Total dose(mg)	Dose reduction	Reduction reason	Reduction reason specification
1002	CICLO 3	60.600	Yes	Other, especify	FEBRILE APLASIA
1106	CICLO 4	61.000	Yes	Other, especify	NEUTROPENIA FEBRIL
1209	CICLO 3	54.000	Yes	Other, especify	AE

3.5.2 Acontecimientos adversos

Los acontecimientos adversos reportados han sido codificados a través del diccionario MedDRA v13.0. La severidad de las reacciones adversas se han reportado según el sistema de Criterios de Toxicidad NCIC-CTCAE v3.0.

Todos los acontecimientos adversos ocurridos durante el tratamiento se han descrito según su grado máximo de toxicidad y de la misma forma se han analizado los acontecimientos adversos relacionados con el tratamiento, es decir, los que remotamente, posiblemente, probablemente o definitivamente estaban relacionados con el fármaco.

Las acontecimientos adversos que se han reportado como serios en la base de datos se han presentado en forma de listado en los apéndices del informe estadístico.

En primer lugar, la siguiente tabla muestra un resumen de los pacientes según los acontecimientos adversos que se han presentado durante el estudio:

Tabla 69. Resumen de pacientes con AA

		Total (N=73)
Resumen de pacientes con AA		
Pacientes con algún AA	N (%)	73 (100.00)
Pacientes con algún AA grado 3-4	N (%)	53 (72.60)
Pacientes con algún AA relacionado	N (%)	73 (100.00)
Pacientes con algún AA grado 3-4 relacionado con alguno de los medicamentos	N (%)	51 (69.86)
Pacientes con algún AA serio	N (%)	31 (42.47)
Pacientes con algún AA serio relacionado	N (%)	30 (41.10)
Pacientes con algún AA que da lugar a la retirada de medicación	N (%)	5 (6.85)
Pacientes con algún AA con resolución muerte	N (%)	1 (1.37)

Tabla 70. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	.	.	2	2.74	8	10.96	21	28.77	31	42.47
	Leucopenia	5	6.85	3	4.11	8	10.96	6	8.22	22	30.14
	Neutropenia	4	5.48	3	4.11	4	5.48	10	13.70	21	28.77
	Anemia	12	16.44	4	5.48	16	21.92
	Linfopenia	6	8.22	3	4.11	9	12.33
	Trombocitopenia	5	6.85	5	6.85
	Aplasia febril de la médula ósea	1	1.37	.	.	1	1.37
	Hemoglobinemia	1	1.37	1	1.37
	Trombocitosis	1	1.37	1	1.37
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10	13.70	5	6.85	1	1.37	.	.	16	21.92
	Arcadas	13	17.81	2	2.74	15	20.55
	Estomatitis	4	5.48	6	8.22	3	4.11	.	.	13	17.81
	Estreñimiento	7	9.59	1	1.37	8	10.96
	Vómitos	2	2.74	3	4.11	3	4.11	.	.	8	10.96
	Dispepsia	5	6.85	2	2.74	7	9.59
	Dolor abdominal	5	6.85	5	6.85
	Odinofagia	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Dolor en la zona superior del abdomen	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Gingivitis	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Hemorragia rectal	3	4.11	3	4.11

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term	1		2		3		4		Total(N=73)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Hemorragia gingival	3	4.11	3	4.11
Hiperclorhidria	3	4.11	3	4.11
Dolor dental	1	1.37	1	1.37	2	2.74
Fisura anal	1	1.37	1	1.37
Proctalgia	1	1.37	1	1.37
Estomatitis aftosa	1	1.37	1	1.37
Hemorroides	1	1.37	1	1.37
Inflamación gastrointestinal	1	1.37	.	.	1	1.37
Enfermedad por reflujo gastroesofágico	.	.	1	1.37	1	1.37
Dolor gingival	.	.	1	1.37	1	1.37
Náuseas	1	1.37	1	1.37
Molestia dental	1	1.37	1	1.37
Esofagitis	1	1.37	1	1.37
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	24	32.88	16	21.92	1	1.37	.	41	56.16
	Inflamación de mucosa	21	28.77	5	6.85	1	1.37	.	27	36.99
	Pirexia	12	16.44	2	2.74	.	.	.	14	19.18
	Reacción adversa a fármacos	2	2.74	3	4.11	.	.	.	5	6.85
	Edema	3	4.11	3	4.11
	Alteración de la cicatrización	2	2.74	2	2.74
	Reacción asociada a una infusión	.	.	2	2.74	.	.	.	2	2.74
	Edema periférico	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Rotura de dispositivo	.	.	1	1.37	1	1.37
	Sequedad de mucosa	1	1.37	1	1.37
	Fatiga	1	1.37	1	1.37
	Dolor axilar	1	1.37	1	1.37
	Enantema	.	.	1	1.37	1	1.37
	Malestar torácico	1	1.37	1	1.37
	Dolor	1	1.37	1	1.37
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	4	5.48	44	60.27	48	65.75
	Toxicidad ungueal	4	5.48	4	5.48
	Reacción cutánea	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1	1.37	.	.	1	1.37	.	.	2	2.74
	Erupción maculopapular	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Eritema	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Cambio de color de las uñas	2	2.74	2	2.74
	Distrofia de las uñas	1	1.37	1	1.37
	Toxicidad cutánea	.	.	1	1.37	1	1.37
	Onicalgia	1	1.37	1	1.37
	Hiperpigmentación de la piel	1	1.37	1	1.37
	Trastorno de las uñas	1	1.37	1	1.37
	Erupción	1	1.37	1	1.37
	Psoriasis	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Exploraciones complementarias	Acné	1	1.37	1	1.37
	Onicosis	1	1.37	1	1.37
	Alanina aminotransferasa elevada	6	8.22	1	1.37	7	9.59
	Glutamyltransferasa gamma elevada	5	6.85	1	1.37	6	8.22
	Aspartato aminotransferasa elevada	3	4.11	3	4.11
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	3	4.11	3	4.11
	Colesterol elevado en sangre	3	4.11	3	4.11
	Peso disminuido	2	2.74	2	2.74
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada	2	2.74	2	2.74
	Alanina aminotransferasa	2	2.74	2	2.74
	Fosfatasa alcalina en sangre	2	2.74	2	2.74
	Hemoglobina	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Leucocitos en orina	1	1.37	1	1.37
	Bilirrubina elevada en sangre	1	1.37	1	1.37
	Peso aumentado	1	1.37	1	1.37
	Colesterol en sangre	1	1.37	1	1.37
	Gamma glutamyltransferasa	1	1.37	1	1.37
	Potasio elevado en sangre	1	1.37	1	1.37
	Recuento disminuido de neutrófilos	1	1.37	1	1.37
	Aspartato aminotransferasa	1	1.37	1	1.37
	Recuento de neutrófilos	.	.	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term	1		2		3		4		Total(N=73)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Infecciones e infestaciones	Potasio disminuido en sangre	.	.	.	1	1.37	.	.	1	1.37
	Glucosa en sangre	1	1.37	1	1.37
	Infección dental	3	4.11	2	2.74	.	.	.	5	6.85
	Infección del tracto urinario	3	4.11	1	1.37	.	.	.	4	5.48
	Rinitis	3	4.11	1	1.37	.	.	.	4	5.48
	Celulitis	2	2.74	2	2.74	.	.	.	4	5.48
	Nasofaringitis	4	5.48	4	5.48
	Infección del tracto respiratorio	2	2.74	2	2.74
	Bacteriuria	1	1.37	1	1.37
	Amigdalitis aguda	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Faringitis	1	1.37	1	1.37
	Cistitis	1	1.37	1	1.37
	Infección	.	.	.	1	1.37	.	.	1	1.37
	Enterocolitis infecciosa	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Herpes oral	1	1.37	1	1.37
	Absceso subcutáneo	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Absceso vulvar	.	.	.	1	1.37	.	.	1	1.37
	Infección postquirúrgica de la herida	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Gripe H1N1	1	1.37	1	1.37
	Infección cutánea	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Foliculitis	1	1.37	1	1.37
	Laringitis	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Candidiasis oral	1	1.37	1	1.37
	Absceso mamario	.	.	1	1.37	1	1.37
	Epistaxis	19	26.03	19	26.03
	Tos	4	5.48	4	5.48
	Rinorrea	3	4.11	3	4.11
	Disfonía	1	1.37	1	1.37
	Broncoespamo	1	1.37	1	1.37
	Inflamación faríngea	.	.	1	1.37	1	1.37
	Dolor orofaríngeo	1	1.37	1	1.37
Trastornos del sistema nervioso	Dolor pleurítico	1	1.37	1	1.37
	Cefalea	9	12.33	1	1.37	10	13.70
	Disgeusia	7	9.59	7	9.59
	Mareo	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Presíncope	1	1.37	1	1.37
	Convulsión febril	1	1.37	1	1.37
	Neuralgia	.	.	1	1.37	1	1.37
	Síncope	1	1.37	1	1.37
	Parestesia	1	1.37	1	1.37
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	9	12.33	2	2.74	11	15.07
	Hipercolesterolemia	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Apetito disminuido	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Hipocalcemia	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Hiperuricemia	1	1.37	1	1.37
	Retención de líquidos	1	1.37	1	1.37
	Mialgia	9	12.33	9	12.33
	Dolor de espalda	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Artralgia	3	4.11	3	4.11
	Dolor en una extremidad	2	2.74	2	2.74
	Dolor óseo	2	2.74	2	2.74
Trastornos vasculares	Dolor musculoesquelético	1	1.37	1	1.37
	Hipertensión	7	9.59	3	4.11	1	1.37	.	.	11	15.07
	Flebitis	2	2.74	2	2.74
	Hematoma	1	1.37	1	1.37
	Acaloramiento	1	1.37	1	1.37
	Hipotensión	1	1.37	1	1.37
	Rubefacción	.	.	1	1.37	1	1.37
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Hipotensión ortostática	1	1.37	1	1.37
	Amenorrea	6	8.22	2	2.74	8	10.96
	Menstruación irregular	.	.	1	1.37	2	2.74	.	.	3	4.11
	Dolor de mama	1	1.37	1	1.37
	Hemorragia vaginal	1	1.37	1	1.37
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad a fármaco	5	6.85	5	6.85	1	1.37	.	.	11	15.07
	Hipersensibilidad	.	.	1	1.37	1	1.37
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	8	10.96	8	10.96

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Hematuria	1	1.37	1	1.37
	Disuria	1	1.37	1	1.37
	Seroma	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Hematoma postprocedimiento	2	2.74	2	2.74
	Fiebre postoperatoria	1	1.37	1	1.37
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	2	2.74	2	2.74
	Insomnio	2	2.74	2	2.74
Trastornos oculares	Conjuntivitis	3	4.11	3	4.11
	Lagrimeo aumentado	1	1.37	1	1.37
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	.	.	1	1.37	1	1.37
	Taquicardia	1	1.37	1	1.37
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oídos	2	2.74	2	2.74

Tabla 71. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente(Grados 3-4)

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	8	10.96	21	28.77	29	39.73
	Neutropenia	4	5.48	10	13.70	14	19.18
	Leucopenia	8	10.96	6	8.22	14	19.18
	Aplasia febril de la médula ósea	1	1.37	.	.	1	1.37
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis	3	4.11	.	.	3	4.11
	Vómitos	3	4.11	.	.	3	4.11
	Diarrea	1	1.37	.	.	1	1.37
	Inflamación gastrointestinal	1	1.37	.	.	1	1.37
Infecciones e infestaciones	Infección	1	1.37	.	.	1	1.37
	Absceso vulvar	1	1.37	.	.	1	1.37
	Gripe H1N1	.	.	1	1.37	1	1.37
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Menstruación irregular	2	2.74	.	.	2	2.74
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	1	1.37	.	.	1	1.37
	Inflamación de mucosa	1	1.37	.	.	1	1.37
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1	1.37	.	.	1	1.37
Exploraciones complementarias	Potasio disminuido en sangre	1	1.37	.	.	1	1.37
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad a fármaco	1	1.37	.	.	1	1.37
Trastornos vasculares	Hipertensión	1	1.37	.	.	1	1.37

Tabla 72. Acontecimientos adversos. Peor grado por paciente(Relacionados, relación=(Remota,posible,probable con alguno de los fármacos)

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	.	.	2	2.74	8	10.96	21	28.77	31	42.47
	Neutropenia	4	5.48	3	4.11	4	5.48	10	13.70	21	28.77
	Leucopenia	4	5.48	3	4.11	8	10.96	6	8.22	21	28.77
	Anemia	12	16.44	4	5.48	16	21.92
	Linfopenia	5	6.85	3	4.11	8	10.96
	Trombocitopenia	5	6.85	5	6.85
	Aplasia febril de la médula ósea	1	1.37	.	.	1	1.37
	Hemoglobinemia	1	1.37	1	1.37
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	10	13.70	5	6.85	1	1.37	.	.	16	21.92
	Arcadas	13	17.81	2	2.74	15	20.55
	Estomatitis	4	5.48	6	8.22	3	4.11	.	.	13	17.81
	Vómitos	2	2.74	3	4.11	3	4.11	.	.	8	10.96
	Dispepsia	5	6.85	2	2.74	7	9.59
	Dolor abdominal	5	6.85	5	6.85
	Estreñimiento	4	5.48	1	1.37	5	6.85
	Dolor en la zona superior del abdomen	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Gingivitis	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Hemorragia gingival	3	4.11	3	4.11
	Hiperclorhidria	3	4.11	3	4.11

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Odinofagia	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Hemorragia rectal	2	2.74	2	2.74
	Estomatitis aftosa	1	1.37	1	1.37
	Inflamación gastrointestinal	1	1.37	.	.	1	1.37
	Enfermedad por reflujo gastroesofágico	.	.	1	1.37	1	1.37
	Dolor gingival	.	.	1	1.37	1	1.37
	Náuseas	1	1.37	1	1.37
	Molestia dental	1	1.37	1	1.37
	Esofagitis	1	1.37	1	1.37
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Astenia	21	28.77	16	21.92	1	1.37	.	.	38	52.05
	Inflamación de mucosa	20	27.40	5	6.85	1	1.37	.	.	26	35.62
	Pirexia	8	10.96	1	1.37	9	12.33
	Reacción adversa a fármacos	2	2.74	3	4.11	5	6.85
	Alteración de la cicatrización	2	2.74	2	2.74
	Reacción asociada a una infusión	.	.	2	2.74	2	2.74
	Edema	2	2.74	2	2.74
	Sequedad de mucosa	1	1.37	1	1.37
	Fatiga	1	1.37	1	1.37
	Enantema	.	.	1	1.37	1	1.37
	Malestar torácico	1	1.37	1	1.37
	Dolor	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Alopecia	4	5.48	44	60.27	48	65.75
	Toxicidad ungueal	4	5.48	4	5.48
	Reacción cutánea	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Erupción maculopapular	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Eritema	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Cambio de color de las uñas	2	2.74	2	2.74
	Distrofia de las uñas	1	1.37	1	1.37
	Toxicidad cutánea	.	.	1	1.37	1	1.37
	Onicalgia	1	1.37	1	1.37
	Hiperpigmentación de la piel	1	1.37	1	1.37
	Trastorno de las uñas	1	1.37	1	1.37
	Erupción	1	1.37	1	1.37
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	1	1.37	1	1.37
	Acné	1	1.37	1	1.37
	Onicosis	1	1.37	1	1.37
Exploraciones complementarias	Glutamyltransferasa gamma elevada	4	5.48	1	1.37	5	6.85
	Alanina aminotransferasa elevada	4	5.48	1	1.37	5	6.85
	Lactatodeshidrogenasa elevada en sangre	3	4.11	3	4.11
	Colesterol elevado en sangre	3	4.11	3	4.11
	Peso disminuido	2	2.74	2	2.74
	Fosfatasa alcalina sangre aumentada	2	2.74	2	2.74

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
	Alanina aminotransferasa	2	2.74	2	2.74
	Fosfatasa alcalina en sangre	2	2.74	2	2.74
	Hemoglobina	1	1.37	1	1.37	2	2.74
	Aspartato aminotransferasa elevada	2	2.74	2	2.74
	Bilirrubina elevada en sangre	1	1.37	1	1.37
	Peso aumentado	1	1.37	1	1.37
	Potasio elevado en sangre	1	1.37	1	1.37
	Recuento disminuido de neutrófilos	1	1.37	1	1.37
	Aspartato aminotransferasa	1	1.37	1	1.37
	Recuento de neutrófilos	.	.	1	1.37	1	1.37
	Potasio disminuido en sangre	1	1.37	.	.	1	1.37
	Glucosa en sangre	1	1.37	1	1.37
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis	19	26.03	19	26.03
	Tos	3	4.11	3	4.11
	Rinorrea	2	2.74	2	2.74
	Disfonía	1	1.37	1	1.37
	Broncoespamo	1	1.37	1	1.37
	Inflamación faríngea	.	.	1	1.37	1	1.37
	Dolor orofaríngeo	1	1.37	1	1.37
	Dolor pleurítico	1	1.37	1	1.37
Infecciones e infestaciones	Infección dental	3	4.11	1	1.37	4	5.48
	Celulitis	2	2.74	1	1.37	3	4.11

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term	1		2		3		4		Total(N=73)	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Rinitis	2	2.74	1	1.37	3	4.11
Infección del tracto urinario	1	1.37	1	1.37	2	2.74
Nasofaringitis	2	2.74	2	2.74
Amigdalitis aguda	.	.	1	1.37	1	1.37
Faringitis	1	1.37	1	1.37
Infección	1	1.37	.	.	1	1.37
Enterocolitis infecciosa	.	.	1	1.37	1	1.37
Absceso vulvar	1	1.37	.	.	1	1.37
Foliculitis	1	1.37	1	1.37
Laringitis	1	1.37	1	1.37
Infección del tracto respiratorio	1	1.37	1	1.37
Candidiasis oral	1	1.37	1	1.37
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	7	9.59	1	1.37	.	.	.	8	10.96
	Disgeusia	7	9.59	7	9.59
	Mareo	1	1.37	1	1.37	.	.	.	2	2.74
	Presíncope	1	1.37	1	1.37
	Convulsión febril	1	1.37	1	1.37
	Neuralgia	.	.	1	1.37	.	.	.	1	1.37
	Parestesia	1	1.37	1	1.37
Trastornos vasculares	Hipertensión	7	9.59	3	4.11	1	1.37	.	11	15.07
	Flebitis	2	2.74	2	2.74
	Hematoma	1	1.37	1	1.37

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Acaloramiento	1	1.37	1	1.37
	Hipotensión	1	1.37	1	1.37
	Rubefacción	.	.	1	1.37	1	1.37
	Hipotensión ortostática	1	1.37	1	1.37
	Mialgia	9	12.33	9	12.33
	Dolor en una extremidad	2	2.74	2	2.74
	Dolor de espalda	2	2.74	2	2.74
	Artralgia	2	2.74	2	2.74
	Dolor musculoesquelético	1	1.37	1	1.37
	Dolor óseo	1	1.37	1	1.37
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Amenorrea	6	8.22	2	2.74	8	10.96
	Menstruación irregular	.	.	1	1.37	2	2.74	.	.	3	4.11
	Dolor de mama	1	1.37	1	1.37
	Hemorragia vaginal	1	1.37	1	1.37
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad a fármaco	5	6.85	5	6.85	1	1.37	.	.	11	15.07
	Hipersensibilidad	.	.	1	1.37	1	1.37
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperglucemia	4	5.48	4	5.48
	Hipercolesterolemia	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Apetito disminuido	2	2.74	1	1.37	3	4.11
	Hipocalcemia	1	1.37	1	1.37
	Hiperuricemia	1	1.37	1	1.37
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	8	10.96	8	10.96

SOC MedDRA Term/Preferred MeDDRA Term		1		2		3		4		Total(N=73)	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Trastornos oculares	Disuria	1	1.37	1	1.37
	Conjuntivitis	3	4.11	3	4.11
	Lagrimo aumentado	1	1.37	1	1.37
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	2	2.74	2	2.74
	Ansiedad	1	1.37	1	1.37
Trastornos cardiacos	Palpitaciones	.	.	1	1.37	1	1.37
	Taquicardia	1	1.37	1	1.37
Trastornos del oído y del laberinto	Dolor de oídos	2	2.74	2	2.74
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Seroma	1	1.37	1	1.37