



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA NACIONAL DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**

**“SOBREVIDA EN PACIENTES CON CÁNCER DE PULMÓN  
DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS Y SU RELACIÓN CON  
LA INCLUSIÓN EN ENSAYOS CLÍNICOS”**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:  
M. EN C. CARLOS AMIR CARMONA GONZÁLEZ**

**TUTOR:  
DR. OSCAR GERARDO ARRIETA RODRÍGUEZ**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

1. Índice.....	2
2. Dedicatoria .....	3
3. Agradecimientos .....	4
4. Resumen .....	5
5. Introducción .....	8
6. Antecedentes .....	9
7. Justificación .....	9
8. Pregunta de Investigación .....	10
9. Hipótesis .....	10
10. Objetivos .....	10
11. Material y Métodos .....	11
12. Tipo y Diseño De Estudio .....	12
13. Universo de estudio .....	12
14. Tamaño de muestra .....	12
15. Criterios de Inclusión .....	12
16. Criterios de Exclusión .....	13
17. Criterios de Eliminación .....	13
18. Variables Dependientes .....	13
19. Variables Independientes .....	14
20. Definición Operacional de Las Variables .....	14
21. Ética .....	15
22. Resultados .....	16
23. Discusión .....	21
24. Conclusiones .....	23
25. Referencias Bibliográficas .....	24

**Dedicado a mi padre, a mi madre y a mi hermana.**

Porque estamos tan unidos... y no solo por la sangre; sino también por las almas, que si tuviera que elegir, a alguien que me acompañe, en la gran osadía que se llama vida, solo en ustedes pensaría.

**A ti Nash** por ser mi pareja, compañera, amiga, apoyo, fuerza y motivación.

**A mis pacientes** por dar sentido a mi profesión, por permitir desarrollarme e inspirarme a no descansar para ser cada día un mejor médico.

**Carlos Amir Carmona González**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecer a la Dirección Académica y Dirección Médica de la Fundación Clínica Médica Sur tanto al **Dr. Octavio González Chon**, **Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg** y a la **Dra. Carmina Zavala** por su trato humano y su visión crítica de muchos aspectos académicos así como cotidianos de la vida, que me ayudaron a formarme como persona y como especialista, agradecer la confianza que me tuvieron para permitirme portar la responsabilidad de la jefatura de residentes, siendo capaces de ganarse mi lealtad y admiración, así como sentirme en deuda con ellos por todo lo recibido durante el periodo de tiempo que me han apoyado.

Mis agradecimientos sinceros al **Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez**, por su esfuerzo y dedicación. Sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia, su paciencia y su motivación; que han sido fundamentales para mi formación como un médico integral. Inculcando en mí un sentido de seriedad, responsabilidad y rigor académico sin los cuales no podría tener una formación completa.

También me gustaría agradecer los consejos recibidos a lo largo de los últimos años por otros profesores que he tenido la suerte de encontrar a lo largo de esta senda, que de una manera u otra han aportado su granito de arena a mi formación. Destacar al **Dr. Rafael Vidal**, **Dr. Héctor Herrera**, **Dr. Alfredo López Ponce**, **Dr. Luis Guevara**, **Dra. Ivonne Becerra**, **Dra. Coral López**, **Dr. Jaime Rivera**, **Dr. Pedro Mendoza**.

A mis amigos y compañeros de aventura **Juan Carlos Rodríguez**, **Marco Julio Flores**, **Ricardo Bautista**, **Vanessa Cano**, **David Martínez**, **Akram Darwich** y **Fermín Godínez** y tantos otros que conocimos en este camino por su visión, motivación y optimismo me han ayudado en momentos muy críticos.

Gracias por todo **Médica Sur**.

**Carlos Amir Carmona González**

#### 4. RESUMEN

##### **Sobrevida en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas y su Relación con la Inclusión en Ensayos Clínicos.**

**Antecedentes:** El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos en el mundo. El avance y desarrollo de nuevas terapias oncológicas hasta la fecha ha sido hecho tradicionalmente, mediante el desarrollo de ensayos clínicos (EC). Por ese motivo, los tratamientos dentro de los ensayos clínicos se han utilizado como otra alternativa terapéutica prometedora para los pacientes dado el mal pronóstico *per se* de la enfermedad, lo cual ha sido reforzado por la evidencia científica sobre la eficacia antitumoral limitada de los enfoques quimioterapéuticos tradicionales. El efecto clínico en los pacientes debido a la inclusión en los ensayos clínicos ha sido un tema poco estudiado. Los resultados con respecto a los beneficios clínicos asociados, si los pacientes han sido incluidos o no en un EC han sido inconsistentes.

**Objetivo:** Analizar la sobrevida de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas y su relación con su inclusión en ensayos clínicos.

**Métodos:** Los pacientes de la Unidad de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Cancerología de México se incluyeron en el estudio. Los datos fueron recogidos de historias clínicas, las características demográficas y clínicas, la participación en un ensayo clínico, comorbilidades, tratamiento de quimioterapia, etapa de la enfermedad, histología, presencia de metástasis cerebral, y detalles de supervivencia se obtuvieron de los registros médicos y se actualizaron con el tiempo. Se realizó un análisis de supervivencia univariado y multivariado mediante regresión de Cox para determinar la asociación entre la inclusión en un ensayo clínico y la supervivencia al ser ajustados por edad, comorbilidades, la presencia de metástasis cerebral, estadio IIIB frente IV, y la histología.

**Resultados:** Hubo 1,042 pacientes de los cuales, 295 se encontraban dentro de un EC y 747 fuera de, no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar edad, sexo, IMC, estadio de la enfermedad, ECOG, la exposición a humo de leña y el estado de Kras al inicio del estudio. La histología de Adenocarcinoma ( $p = 0,001$ ), mutación de EGFR ( $p = 0,001$ ), metástasis cerebrales al momento del diagnóstico ( $p = <0,001$ ) y la exposición al asbesto ( $p = 0,003$ ) tuvieron mayor presencia y fueron estadísticamente significativas en los pacientes dentro de EC, mientras que la presencia del consumo de tabaco ( $p = 0,004$ ) en pacientes fuera de los EC. La supervivencia Global (SG) fue de 22,1 meses (18,6 a 25,7). Las diferencias en la mediana de la SG entre fuera y dentro EC fueron estadísticamente significativas 18mo [14.5-21.6mo] vs. 30.1mo [21.0-40.3mo] ( $p = 0.0001$ ). Más pacientes en el grupo de EC recibieron quimioterapia de segunda línea ( $p = 0,0004$ ). Estar incluido en un ensayo de tratamiento ( $p = 0,001$ ), ensayo clínico ( $p = 0,001$ ), ensayo de la industria ( $p = 0,001$ ), otros ensayos ( $p = 0,001$ ), pertenecer al sexo femenino ( $p = 0,001$ ), la ausencia de consumo de tabaco ( $p = 0,01$ ), la histología de adenocarcinoma ( $p = 0,018$ ), presencia de Mutación de EGFR (+) ( $p = 0,006$ ), el  $IMC > 25$  ( $p = 0,017$ ), y la recepción de la quimioterapia de segunda línea ( $p = \leq 0.0001$ ) mejoró su la SG de manera significativa, en cambio la presencia de mutación de KRAS (+) ( $p = 0,001$ ), un ECOG  $< 2$  ( $p = 0,001$ ), la enfermedad en estadio IV tuvieron una SG menor en el análisis univariado. La exposición a humo de leña, la exposición al amianto y metástasis cerebrales al momento del diagnóstico no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Cuando se realizó el análisis multivariado para pacientes sin ingresar a ningún EC (Hazard Ratio, 2,22; IC del 95%: 1,38 a 3,58;  $p = \leq 0.0001$ ) e histología no adenocarcinoma (HR 1,7; IC del 95%: 1.1 a 2.8;  $p = 0,0009$ ) tenían un mayor riesgo de tener menor supervivencia. Mientras tanto el estado KRAS negativo (Hazard Ratio, 0,468; IC del 95%: 0,271-0,808;  $p = 0,0006$ ) fue protector. La diferencia en la mediana de la SG entre los grupos siguió siendo significativa incluso después de que los pacientes que habían recibido quimioterapia de segunda línea fueron censurados ( $p = 0,001$ ).

**Conclusiones:** Los pacientes con cáncer de pulmón que participan en los ensayos clínicos en mejoran la supervivencia en comparación con los que son tratados con terapias estándar. No hay otros factores examinados que se hayan asociado con la supervivencia. A pesar de la diferencia significativa en la presencia de la mutación EGFR que podrían explicar las diferencias en los resultados de supervivencia, estar incluido en un EC presenta una mejoría significativa en la supervivencia después del análisis multivariado. Así que los pacientes con cáncer deben ser alentados a inscribirse en los ensayos clínicos sobre la base de que los matriculados tiene mejores resultados. Aparte de dar respuestas pertinentes a preguntas científicas, los EC, al menos en el contexto mexicano, también permiten proporcionar a más pacientes una terapia libre de costo y que posiblemente, pueda estar asociado con mejores resultados.



## 5. INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos alrededor del mundo<sup>1-2</sup>. En la actualidad, el enfoque de quimioterapia doble basada en platino tiene ninguno o muy poco impacto en la supervivencia global de estos pacientes<sup>3-5</sup>. Aproximadamente la mitad de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) presentan mutaciones para los que las terapias dirigidas han aumentado la supervivencia, sin embargo para la otra mitad no existen más alternativas terapéuticas más que la quimioterapia estándar<sup>6-7</sup>.

Durante la última década se han desarrollado una serie de terapias específicas, tales como inhibidores de la tirosina cinasa (TKI's) para el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o inhibidores de la cinasa de linfoma anaplásico (ALK). Las poblaciones beneficiadas por los tratamientos mencionados varían entre 30-45%<sup>8-11</sup> al 10-15%<sup>12-13</sup>, respectivamente<sup>6-11</sup>.

Mientras tanto los ensayos clínicos (EC) son herramientas ampliamente reconocidas para la evaluación terapéutica. El avance y desarrollo de nuevas terapias oncológicas hasta la fecha ha sido hecho tradicionalmente, mediante el desarrollo de ensayos clínicos (EC)<sup>14</sup>. Además, la inclusión de pacientes a los EC es beneficiosa teniendo en mente que en este tipo de pacientes existe el efecto del tratamiento, efecto cuidado o también llamado efecto Hawthorne. Por ese motivo, los tratamientos dentro de los ensayos clínicos se han utilizado como otra alternativa terapéutica prometedora para los pacientes dado el mal pronóstico *per se* de la enfermedad, lo cual ha sido reforzado por la evidencia científica sobre la eficacia antitumoral limitada de los enfoques quimioterapéuticos tradicionales<sup>3-5</sup>.

Existen algunos informes sobre este tema en pacientes con diferentes neoplasias como testiculares<sup>15</sup>, ovaricas<sup>16</sup>, colorrectales<sup>17</sup>, linfoma<sup>18</sup> y pulmonares<sup>19-22</sup>. Los resultados al investigar el beneficio clínico asociado a si los pacientes han sido o no incluidos en un EC han sido inconsistentes<sup>15-24</sup>.

## 6. ANTECEDENTES

En una búsqueda exhaustiva de la literatura comparando los resultados entre los pacientes tratados dentro y fuera de los ensayos clínicos se observó que a pesar de la creencia generalizada de que la inscripción en los ensayos clínicos conduce a la mejora de los resultados en pacientes con cáncer, no hay datos suficientes para concluir que existe tal efecto de los EC<sup>23</sup>.

En cuanto al CPCNP, un informe del Consorcio de Vigilancia en Investigación en Cáncer sobre los resultados de supervivencia y la percepción de la calidad de la atención entregada en 815 pacientes con estadio IIIB y IV tratados dentro de un EC en comparación con pacientes fuera de se describe que al realizar un análisis multivariado de la supervivencia, la inclusión a ensayos clínicos no se correlacionó con una mayor supervivencia ( $p = 0,81$ ). Sin embargo, al comparar los pacientes de acuerdo a la inclusión de ensayos clínicos, los pacientes tratados en un ensayo clínico perciben una mejor calidad general de la atención ( $p < 0,01$ )<sup>24</sup>.

## 7. JUSTIFICACION

El cáncer de pulmón sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer en ambos sexos en el mundo. El avance y desarrollo de nuevas terapias ha sido hecho tradicionalmente, mediante el desarrollo de ensayos clínicos. Los tratamientos dentro de los ensayos clínicos se han utilizado como otra alternativa terapéutica prometedora para los pacientes dado el mal pronóstico *per se* de la enfermedad, lo cual ha sido reforzado por la evidencia científica sobre la eficacia antitumoral limitada de los enfoques quimioterapéuticos tradicionales. El efecto clínico en los pacientes debido a la inclusión en los ensayos clínicos ha sido un tema poco estudiado así mismo los resultados con respecto a los beneficios clínicos asociados, si los pacientes han sido o no incluidos en un EC han sido inconsistentes. Por tanto es importante investigar en este campo del conocimiento para tener mayor evidencia de la utilización de estos como una estrategia terapéutica.

## **8. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

- ¿Cuál es el efecto en la sobrevida de la inclusión de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas en un ensayo clínico?

## **9. HIPOTESIS NULA (0)**

- Los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que han sido incluidos en un ensayo clínico no presentan una mayor sobrevida que los pacientes que reciben terapia estándar.

## **HIPOTESIS ALTERNA (H1)**

- Los pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que han sido incluidos en un ensayo clínico presentan una mayor sobrevida que los pacientes que reciben terapia estándar.

## **10. OBJETIVO GENERAL**

- Correlacionar el efecto en la sobrevida de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas con la inclusión en un ensayo clínico.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Caracterizar la población de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que se incluyeron en algún ensayo clínico vs los que recibieron tratamiento estándar.
- Comparar la sobrevida de pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que se incluyeron en algún ensayo clínico vs los que recibieron tratamiento estándar.
- Caracterizar los factores que tienen efecto en la sobrevida en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que se incluyeron en algún ensayo clínico vs los que recibieron tratamiento estándar

- Caracterizar el efecto del tipo de ensayo clínico que tiene en la sobrevida en pacientes con Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas que se incluyeron en algún ensayo clínico vs los que recibieron tratamiento estándar

## **11. MATERIAL Y METODOS**

### **Población de estudio**

Los pacientes de la Unidad de Oncología Torácica en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de México se incluyeron en el estudio. En los pacientes elegibles se había documentado histológicamente CPCNP, enfermedad medible según los criterios RECIST 1.1, 18 años o más, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) estado funcional  $\leq 3$ .

### **Recolección de Datos**

Los datos fueron recogidos de los registros médicos incluyendo las características sociodemográficas y clínicas así como la participación en un ensayo clínico. Las Comorbilidades, el tratamiento con quimioterapia, estadio de la enfermedad, histología, presencia de metástasis cerebrales al diagnóstico, y los detalles de supervivencia se obtuvieron de los registros médicos los cuales fueron actualizados en el tiempo

### **Análisis Estadístico**

Las frecuencias de las variables categóricas se calcularon en función del estado de la inclusión en un ensayo clínico. Se resumieron las variables continuas como medias aritméticas, las medianas y las desviaciones estándar (DE); mientras que las variables categóricas se expresaron como proporciones. Todas las variables continuas se dicotomizaron de acuerdo con la mediana. El chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher fueron utilizadas para evaluar la significación estadística. Las variables estadísticamente significativas y en el límite de la significancia ( $p \leq 0.1$ ) se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariada. La significación estadística se determinó con  $p \leq 0.05$  en una prueba de dos colas. Las curvas de Kaplan-Meier se utilizaron para trazar la asociación univariada entre la condición de ser incluido en un ensayo clínico y la sobrevida. Se utilizó

la prueba de rangos logarítmicos para comparar las dos curvas de Kaplan-Meier. A partir de entonces, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox para determinar la asociación entre la inclusión en un ensayo clínico y la supervivencia ajustada por edad, comorbilidades, la presencia de metástasis cerebral, estadio IIIB frente IV, y la histología. También se utilizaron otros dos modelos de riesgo proporcional de Cox para determinar la asociación entre la inclusión en un ensayo clínico y la supervivencia sólo para los pacientes que recibieron quimioterapia o aquellos con EGFR para ser ajustadas por las mismas covariables como en el modelo anterior. Todos los análisis se realizaron en SPSS, versión 20, el software (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, EE.UU.).

## **12. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, Descriptivo, Transversal, Cohorte Retrolectiva, Comparativo.

## **13. UNIVERSO DE ESTUDIO**

Todos los pacientes de la Unidad de Oncología Torácica en el Instituto Nacional de Cancerología de México se incluyeron en el estudio, de sexo indistinto, de 18-99 años, del 1 Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2014.

## **14. TAMAÑO DE MUESTRA**

Se analizaron los datos de 1850 pacientes siendo 1,042 pacientes los que cumplieron los criterios de inclusión de los cuales 295 se encontraban dentro de un EC y 747 fuera de él.

## **15. CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes tratados en la Unidad de Oncología Torácica en el Instituto Nacional de Cancerología del 1 Enero de 2009 al 31 de Diciembre de 2014.
- Contaran con Expediente Electrónico
- Contaran con Datos de Seguimiento
- Contar con información del tratamiento recibido
- De 18 a 99 años

- Cáncer de Células No Pequeñas en cualquier estadio documentada histológicamente
- Enfermedad Medible acorde a RECIST 1.1
- ECOG  $\leq 3$

#### **16. CRITERIOS EXCLUSION**

- Pacientes que no contaran con expediente electrónico.
- Paciente que no tengan seguimiento en expediente clínico.
- ECOG  $>3$
- Cáncer de Celulas Pequeñas
- Enfermedad No Medible acorde a RECIST 1.1
- $< 18$  años
- Pacientes en Cuidados Paliativos

#### **17. CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes con información insuficiente en el expediente electrónico.

#### **18. VARIABLES DEPENDIENTES**

- Sobrevida
- Edad
- IMC
- Genero
- ECOG
- Tabaquismo
- Exposición a Humo de Leña
- Histología
- Metástasis Cerebrales
- Mutación EGFR
- Mutación Kras

- Estadio de la Enfermedad
- Inclusión a Ensayo Clínico

## 19. VARIABLES INDEPENDIENTES

- Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas

## 20. DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
<b>Inclusión en Ensayo Clínico</b>	Participación en un estudio para mejorar desenlaces	Participación en Ensayo Clínico	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SI</li> <li>• NO</li> </ul>
<b>Sobrevida</b>	Periodo de vida despues de diagnostico de Cáncer	Tiempo en Meses que un paciente se mantienes vivo	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meses</li> </ul>
<b>Estadio de la Enfermedad</b>	Etapa Clínica de la enfermedad oncológica	Extensión de enfermedad	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I</li> <li>• II</li> <li>• III</li> <li>• IV</li> </ul>
<b>ECOG</b>	Escala de Desempeño del Grupo cooperativo Europeo	Desempeño de Paciente	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1</li> <li>• 2</li> <li>• 3</li> <li>• 4</li> </ul>

## **21. Ética**

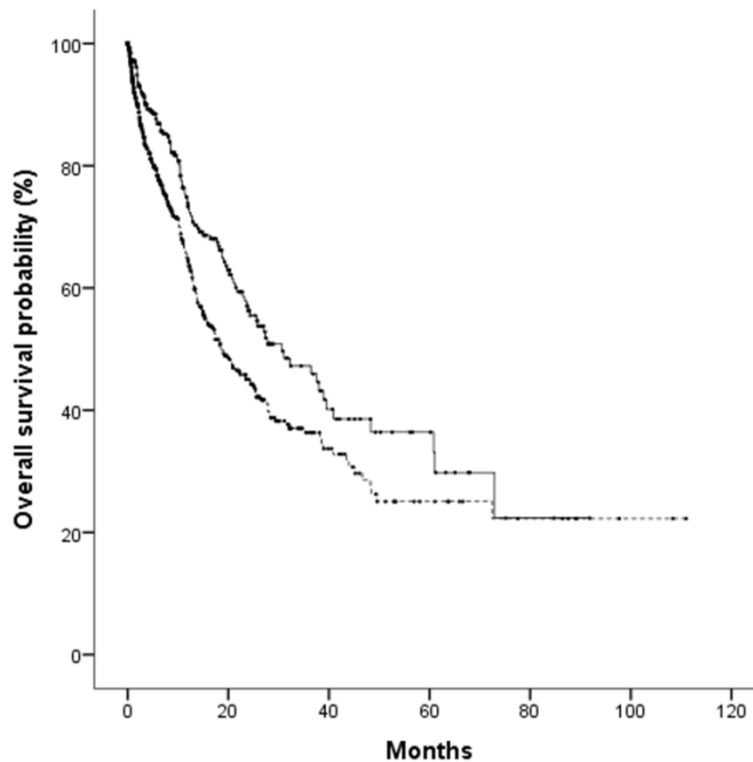
De acuerdo al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, expedida por la Secretaria de Salud en el año de 1987, en su título 2º; Capitulo 1º; Artículo 17; Categoría 1; se considera INVESTIGACION SIN RIESGO, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y observacionales en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de expedientes clínicos, cuestionarios, entrevistas y otros en los que no se identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.



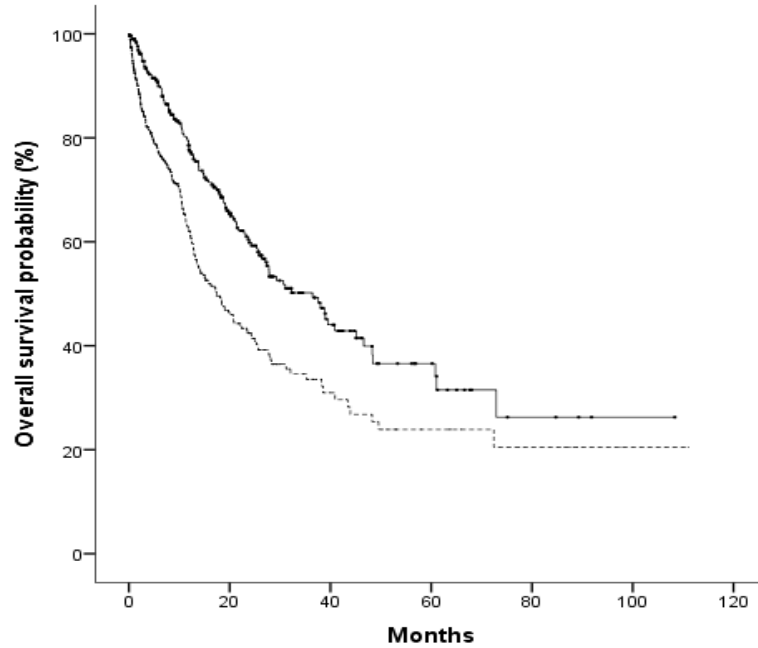
## 22. RESULTADOS

Hubo 1,042 pacientes de los cuales, 295 se encontraban dentro de un EC y 747 fuera de, no hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar edad, sexo, IMC, estadio de la enfermedad, ECOG, la exposición a humo de leña y el estado de Kras al inicio del estudio.

La sobrevida Global (SG) fue de 22,1 meses (18,6 a 25,7). Las diferencias en la mediana de la SG entre fuera y dentro EC fueron estadísticamente significativas 18mo [14.5-21.6mo] vs. 30.1mo [21.0-40.3mo] ( $p = 0.0001$ ).

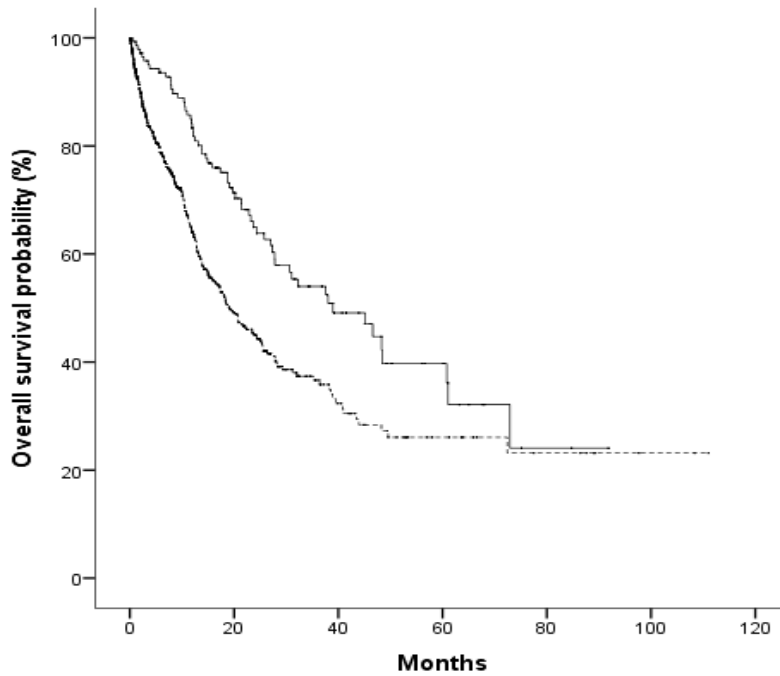


**Figura 1. Curvas de Sobrevida pacientes Incluidos vs No Incluidos en cualquier protocolo**  
mediana de 30,6 meses [21,0-40,2]) vs mediana de 18,4 meses [14,3-22,5]  $P < 0,001$



**Figura 2. Curvas de Sobrevida pacientes Incluidos vs No Incluidos en EC Aleatorizados**

(mediana de 36,4 meses [28,6-44,1] vs (mediana de 17,3 meses [13,9 - 29,7] P <0,001



**Figura 3. Curvas de Sobrevida pacientes Incluidos vs No Incluidos en EC Farmacéutica**

mediana de 38,9 meses [23,7 -54,1] vs mediana de 19,2 meses [15,6-22,7] P <0,001

La histología de Adenocarcinoma ( $p = 0,001$ ), mutación de EGFR ( $p = 0,001$ ), metástasis cerebrales al momento del diagnóstico ( $p = <0,001$ ) y la exposición al asbesto ( $p = 0,003$ ) tuvieron mayor presencia y fueron estadísticamente significativas en los pacientes dentro de EC, mientras que la presencia del consumo de tabaco ( $p = 0,004$ ) en pacientes fuera de los EC.

Más pacientes en el grupo de EC recibieron quimioterapia de segunda línea ( $p = 0,0004$ ). Estar incluido en un ensayo de tratamiento ( $p = 0,001$ ), ensayo clínico ( $p = 0,001$ ), ensayo de la industria ( $p = 0,001$ ), otros ensayos ( $p = 0,001$ ), pertenecer al sexo femenino ( $p = 0,001$ ), la ausencia de consumo de tabaco ( $p = 0,01$ ), la histología de adenocarcinoma ( $p = 0,018$ ), presencia de Mutación de EGFR (+) ( $p = 0,006$ ), el  $IMC > 25$  ( $p = 0,017$ ), y la recepción de la quimioterapia de segunda línea ( $p = \leq 0.0001$ ) mejoró su la SG de manera significativa, en cambio la presencia de mutación de KRAS (+) ( $p = 0,001$ ), un ECOG  $< 2$  ( $p = 0,001$ ), la enfermedad en estadio IV tuvieron una SG menor en el análisis univariado. La exposición a humo de leña, la exposición al amianto y metástasis cerebrales al momento del diagnóstico no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 1.** Características clínicas de los pacientes de acuerdo a un tratamiento dentro o fuera de un ensayo de investigación

	Ensayo Clínico		p-Value	Cualquier Intervención		p-Value	Ensayo de la Industria		p-Value
	No N=747 % (n/N)	Yes N=295 % (n/N)		No N=724	Yes N=318		No N=16	Yes N=50	
<b>Sexo</b>									
Femenino	46.2 (341/747)	52.5 (155/295)	0.064	45.2 (327/724)	54.4 (173/318)	<b>0.006</b>	46.1 (414/899)	60.1 (86/143)	<b>0.002</b>
Masculino	53.8 (402/747)	47.5 (140/295)		54.8 (397/724)	45.6 (145/318)		53.9 (485/899)	39.9 (57/143)	
<b>Edad (Años)</b>									
Mediana ( $\pm$ S.D.)	60.5 (12.9)	60.9 (12.9)	0.404	60.3 (12.9)	60.5 (12.9)	0.530	60.5 (12.9)	59.4 (13.2)	0.348
<b>Mediana de Edad (años)</b>									
60	43.8 (327/747)	45.8 (135/295)	0.561	44.1 (319/724)	45.0 (143/318)	0.786	43.8 (394/899)	47.6 (68/143)	0.405
60	56.2 (420/747)	54.2 (160/295)		55.9 (405/724)	55.0 (175/318)		56.2 (502/899)	52.4 (75/143)	
<b>Índice de Masa Corporal</b>									
Mediana ( $\pm$ S.D.)	24.6 (4.3)	24.7 (4.2)	0.708	24.6 (4.3)	24.8 (4.2)	0.769	24.6 (4.2)	24.9 (4.6)	0.570
<b>Índice de Masa Corporal</b>									
18-24.99)	46.6 (348/747)	46.8 (138/295)	0.955	45.6 (330/724)	49.1 (156/318)	0.300	47.1 (423/899)	44.1 (63/143)	0.505
25	53.4 (399/747)	53.2 (157/295)		54.4. (394/724)	50.9 (162/318)		52.9 (476/899)	55.9 (80/143)	

<b>tabaco (paquetes/año)</b>									
usente	39.5 (295/747)	49.2 (145/295)		39.8 (288/724)	47.8 (152/318)		39.9 (359/899)	56.6 (81/143)	
resente	60.5 (452/747)	50.8 (150/295)	<b>0.004</b>	60.2 (436/724)	52.2 (166/318)	<b>0.016</b>	60.1 (540/899)	43.4 (62/143)	<b>&lt;0.000</b>
<b>tabaco (paquetes/año)</b>									
Mediana (min-max)	19.9 (1.0 - 300.0)	14.3 (0.10-172.0)	0.274	20.4 (1.0 - 300)	12.2 (0.1 - 165.0)	<b>0.024</b>	19.8 (1.0 - 300.0)	9.3 (0.10 - 120.0)	<b>0.703</b>
<b>tabaco (paquetes/año)</b>									
umador Ligero (<20)	49.0 (221/452)	54.4 (82/150)		47.2 (206/436)	58.6 (97/166)		50.0 (270/540)	53.3 (33/62)	
umador Fumador (≥ 20)	51.1(231/452)	45.6 (68/150)	0.254	52.8 (230/436)	41.1 (69/166)	<b>0.013</b>	50.0 (270/540)	46.7 (29/62)	0.624
<b>Exposición a Humo de Leña</b>									
usente	61.19 (462/7476)	60.7 (179/295)		63.6 (460/724)	56.9 (181/318)		62.1 (558/899)	58.0 (83/143)	
resente	38.1 (285/747)	39.3 (116/295)	0.697	36.4 (264/724)	43.1 (137/318)	<b>0.039</b>	37.9 (341/899)	42.0 (60/143)	0.345
<b>Exposición a Humo de Leña</b>									
Mediana (min-max)	35.2 (1.0-700.0)	49.0 (3.0 - 600.0)	0.262	41.3 (1.0-600.0)	37.1 (3.0 - 700.0)	0.511	19.2 (0.1-300.0)	40.0 (1.0-700.0)	0.136
<b>Índice de Exposición a Humo de Leña (Días*horas/años)</b>									
Exposición Leve (<40 hrs/día)	50.9 (145/285)	43.1 (50/116)		48.1 (127/264)	49.6 (68/137)		49.9 (170/341)	41.7 (25/60)	
Exposición Severa (≥40/horas/día)	49.1 (140/285)	56.9 (66/116)	0.158	51.9 (137/254)	50.4 (69/137)	0.771	50.1 (171/341)	58.3 (35/60)	0.242
<b>Exposición a Asbestos</b>									
usente	90.1 (673/747)	83.4 (246/295)		90.3 (654/724)	83.3 (265/318)		88.4 (795/899)	86.7 (124/143)	
resente	9.9 (74/747)	16.6 (49/295)	<b>0.003</b>	9.7 (70/724)	16.7 (53/318)	<b>0.001</b>	11.6 (104/899)	13.3 (19/143)	0.554
<b>Estadio de la Enfermedad</b>									
-III	21.8 (163/747)	24.1 (71/295)		24.6 (178/724)	17.6 (56/318)		22.5 (202/899)	22.4 (32/143)	
I/II	78.2 (584/747)	75.9 (224/295)	0.434	75.4 (546/724)	82.4 (262/318)	<b>0.013</b>	77.5 (697/899)	77.6 (111/143)	0.981
<b>COG</b>									
-1	93.4 (698/747)	94.2 (278/295)		91.9 (665/724)	97.8 (311/318)		94.2 (847/899)	90.2 (129/143)	
-3	6.6 (49/747)	5.8 (17/295)	0.634	8.1 (59/724)	2.2 (7/318)	<b>0.000</b>	5.8 (52/899)	9.8 (14/143)	0.068
<b>histología</b>									
Adenocarcinoma	28.4 (212/747)	18.3 (54/295)		31.4 (227/724)	12.4 (39/318)		26.8 (241/899)	17.5 (25/143)	
no adenocarcinoma	71.6 (536/747)	81.7 (241/295)	<b>0.001</b>	68.6 (497/724)	87.7 (279/318)	<b>0.000</b>	73.2 (658/899)	82.5 (118/143)	<b>0.018</b>
<b>RAS</b>									
negativo	83.8 (626/747)	85.4(252/295)		82.4 (597/724)	88.7 (282/318)		84.2 (757/899)	85.5 (122/143)	
positivo	16.2 (121/747)	14.6(43/295)	0.753	17.6 (197/724)	11.3 (36/318)	0.236	15.8 (142/899)	14.5 (21/143)	0.808
<b>GFR</b>									
estable	74.9 (559/747)	52.6 (155/295)		70 (506/724)	54.3 (173/318)		70.1 (630/899)	50.5 (79/143)	
disminuido	25.1 (188/747)	47.7 (140/295)	<b>&lt;0.000</b>	30 (210/724)	45.7 (145/318)	<b>0.005</b>	29.9 (269/899)	49.5 (64/143)	<b>0.001</b>
<b>Metástasis Cerebrales al dx.</b>									
sin	60.8 (454/747)	44.1 (131/295)		59.5 (431/724)	48.4 (154/318)		55.8 (502/899)	58.0 (83/143)	
con	39.2 (293/747)	55.6 (164/295)	<b>&lt;0.000</b>	40.5 (293/724)	51.6 (164/318)	<b>0.001</b>	44.2 (397/899)	42.0 (60/143)	0.622

breviaturas: S.D.: Desviación Estándar, ECOG: European Clinical Oncological Group.

Cuando se realizó el análisis multivariado para pacientes sin ingresar a ningún EC (Hazard Ratio, 2,22; IC del 95%: 1,38 a 3,58;  $p = \leq 0.0001$ ) e histología no adenocarcinoma (HR 1,7; IC del 95%: 1.1 a 2.8;  $p = 0,0009$ ) tenían un mayor riesgo de tener menor supervivencia. Mientras tanto el estado KRAS negativo (Hazard Ratio, 0,468; IC del 95%: 0,271-0,808;  $p = 0,0006$ ) fue protector.

La diferencia en la mediana de la SG entre los grupos siguió siendo significativa incluso después de que los pacientes que habían recibido quimioterapia de segunda línea fueron censurados ( $p = 0,001$ ).

**Tabla 2. Análisis Univariado y Multivariado de los factores clínicos que afectan la sobrevida en pacientes dentro y fuera de los EC**

	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	Ensayo de Tratamiento	Análisis Multivariado	Ensayo de Intervención	Análisis Multivariado	Ensa de Indus
	Mediana [95% CI]	p-Value	Hazard Ratio [95% CI]	p-Value	Hazard Ratio [95% CI]	p-Value	Hazard Ratio [95% CI]	p-Val
<b>Sobrevida Global</b>	22.1 [ 18.6 – 25.7]							
<b>Genero</b>								
Femenino	28.3 [20.9 -36.2]							
Masculino	18.4 [15.3 - 21.6]	<b>0.001</b>						
<b>Mediana de Edad (años)</b>								
< 60	23.2 [16.7 - 29.8]							
≥60	22.9 [18.7 - 26.9]	0.282						
<b>Índice de Masa Corporal (18-24.99)</b>								
≥ 25	27.6 [18.9 - 36.3]	<b>0.017</b>						
<b>Tabaco (paquetes/año)</b>								
Ausente	31.2 (21.3 - 41.0)							
Presente	18.3 [ 15.2 - 21.3]	<b>&lt;0.000</b>						
<b>Exposición a Humo de Leña</b>								
Ausente	20.1 [ 16.8 23.4 ]							
Presente	27.6 [ 21.6 - 33.5]	0.158						
<b>Exposición a Asbestos</b>								
Ausente	23.5 [19.9 - 27.2 ]							
Presente	19.0 [ 12.5 - 25.6 ]	0.681						
<b>Estadio de la Enfermedad</b>								
II-III	38.5 [ 23.9 - 53.0]							
IV	20.8 [ 17.2 - 24.3]	<b>0.004</b>						
<b>ECOG</b>								
0-1	23.7 [20.2 - 27.2]							
2-3.	10.2 [6.8 - 13.5]	<b>&lt;0.000</b>						
<b>Histología</b>								
No-adenocarcinoma	14.6 [ 12.0 - 17.1 ]						0.455 [0.235 - 0.881]	<b>0.02</b>
Adenocarcinoma	25.3 [ 21.8 - 28.8]	<b>0.018</b>	1.7 [ 1.0 - 2.8]	<b>0.009</b>				
<b>KRAS</b>								
Negativo	30.7 [20.7 - 40.6]							
Positivo	13.9 [10.8 - 17.2]	<b>0.001</b>	0.416 [ 0.242 - 0.717]	0.059	0.468 [ 0.271 - 0.808]	<b>0.006</b>	0.530 [ 0.301 - 0.931]	<b>0.02</b>
<b>EGFR</b>								
Nativo	22.1 [16.2 - 28.0]							
Mutado	38.0 [24.9 - 51.0]	<b>0.006</b>						
<b>Metástasis Cerebrales al dx.</b>								
No	21.5 [ 16.6 - 26.3]							
Sí	24.3 [19.6 - 29.9]	0.526						
<b>Ensayo de Tratamiento</b>								
No	16.9 [ 13.6 - 20.4]							
Yes	36.4 [26.7 - 36.5]	<b>&lt;0.000</b>	1.5 [ 0.944 2.26]	0.089				
<b>Ensayo Clínico de Intervención</b>								
No	18.0 [ 14.5 - 21.6]							
Yes	30.1 [ 21.0 40.3]	<b>&lt;0.000</b>			2.22 [1.38 - 3.58]	<b>0.001</b>		
<b>Ensayo de la Industria</b>								
No	18.4 [14.8 - 22.0]							
Yes	38.9 [ 23.8 - 54.2]	<b>&lt;0.000</b>					1.9 [ 1.21 - 3.06]	<b>0.00</b>
<b>Otros Ensayos</b>								
No	18.4 [15.7 - 21.0]							
Yes	45.1 [ 35.6 - 54.6]	<b>&lt;0.000</b>						

ECOG: European Clinical Oncology Group

### 23. DISCUSION

La opinión de que los sujetos que participan en EC tienen mejores resultados en comparación con aquellos que no participan es controvertido. Una serie de informes parecía haber confirmado este punto de vista, pero éstos estudios eran normalmente pequeños y/o difíciles de interpretar<sup>25-28</sup>. Análisis sistemáticos de estos informes han puesto concluido en general que, aunque no hay evidencia de un efecto negativo en el resultado, hay pruebas limitadas y no concluyentes de un efecto positivo de los EC<sup>23</sup>.

No obstante, hay varias explicaciones posibles de por qué los participantes EC pueden tener mejores resultados en comparación con los no participantes. La más obvia es que puede haber un efecto positivo del tratamiento experimental. Por ejemplo, en un EC de Peters et al<sup>29</sup>, las mujeres con cáncer de cuello uterino de alto riesgo que fueron sometidas a histerectomía radical y fueron tratadas con la combinación de radioterapia quimioterapia en comparación con radioterapia sola presentaron una ventaja de supervivencia dramática a favor de las mujeres tratadas con radioterapia-quimioterapia, que probablemente dio lugar a una ventaja de supervivencia global cuando se consideraron todos los temas.

Otra explicación es la posibilidad de un efecto inclusión, también conocido como el efecto Hawthorne. Específicamente, este efecto se define como una alteración en los resultados secundaria a cambios en el comportamiento (fuera de la prescrita por el ensayo) del médico, el paciente, o ambos. Estos cambios en el comportamiento se pueden producir debido a que los participantes se dan cuenta de que están, en cierto sentido, siendo observados<sup>30</sup>. El efecto placebo está probablemente relacionado con este fenómeno. Otra posibilidad es el efecto del uso rutinario de estrictas directrices de tratamiento basadas en el protocolo, que ha sido informado de que se asocia con mejores resultados tanto dentro como fuera de los EC<sup>31</sup>.

La posibilidad de que el sesgo de selección como una causa para un mejor resultado podría estar presente también, como se muestra en este estudio, la presencia de consumo de tabaco fue superior en los pacientes fuera de protocolo así como la presencia de mutación EGFR (+) se presentaron en forma significativa en pacientes dentro de los EC, así mismo también las metástasis cerebrales al momento del diagnóstico fueron mayores en este grupo. Sin embargo, es posible que existan diferencias sutiles entre los sujetos, que no se pueden medir fácilmente utilizando criterios estándar, pero se distinguen por un médico con experiencia. Tales diferencias podrían predecir qué pacientes tienen más probabilidades de responder y/o tolerar mejor la terapia y, por tanto, sobrevivir más tiempo. Por último, la posibilidad de un efecto de grupo también se ha sugerido como una razón para la mejora de la supervivencia de los sujetos del ensayo clínico. Este concepto sugiere que los médicos que participan en la investigación clínica es probable que sean más conscientes del rendimiento de ciertas intervenciones que los médicos que optan por no participar<sup>32,33</sup>. Excluyendo este último, todos los sujetos en el estudio actual fueron tratados por el mismo grupo de médicos.

Al igual que en otros informes, el presente estudio se encontró una ventaja de supervivencia global para las mujeres con CPNM que participan en los ensayos clínicos en comparación con aquellos que no lo hacen. Cualquiera o todas las explicaciones anteriores podría ser responsable, en parte o en su totalidad. La única manera de manejar científicamente estas causas sería diseñar un ensayo que incluya la siguiente manera, en primer lugar, un protocolo basado en directrices específicas para la terapia para todos los sujetos en una institución o grupo cooperativo; en segundo lugar, un acuerdo de doble ciego que ni el médico ni el paciente sepan si están en un ensayo clínico o no, y en tercer lugar un brazo experimental que no tenga ninguna posibilidad de mejorar el resultado. Tal diseño de los ensayos no sólo sería imposible de llevar a cabo sobre una base práctica, sino también sería contrario a las normas éticas de la investigación clínica para una variedad de razones, quizás lo más importante, ya que impediría el uso del consentimiento informado.

Por lo tanto, los resultados reportados en el presente estudio tienen el potencial de crear un conflicto ético para el clínico. El efecto en sí es claramente real, no se puede negar que la supervivencia de los pacientes con NSCLC, por lo menos en esta institución (y cualquier otro que se ha reportado resultados similares) se ha mejorado en los que participan en los ensayos clínicos. La pregunta es, si el hallazgo es realmente una función de causa y efecto, y por lo tanto si es clínicamente válida. Por desgracia, no parece haber ningún método científico viable para responder a esa pregunta. Por lo tanto, el médico se ve obligado a tomar una decisión en ausencia de datos verificables.

## **24. CONCLUSIONES**

Los pacientes con cáncer de pulmón que participan en los ensayos clínicos mejoran la supervivencia en comparación con los que son tratados con terapias estándar. No hay otros factores examinados que se hayan asociado con la supervivencia. A pesar de la diferencia significativa en la presencia de la mutación EGFR que podrían explicar las diferencias en los resultados de supervivencia, estar incluido en un EC presenta una mejoría significativa en la supervivencia después del análisis multivariado. Así que los pacientes con cáncer deben ser alentados a inscribirse en los ensayos clínicos sobre la base de que los matriculados tienen mejores resultados. Aparte de dar respuestas pertinentes a preguntas científicas, los EC, al menos en el contexto mexicano, también permiten proporcionar a más pacientes una terapia libre de costo y que posiblemente, pueda estar asociado con mejores resultados.



## 25. REFERENCIAS

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A (2014) Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 64(1):9-29. doi: 10.3322/caac.21208.
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 *Int J Cancer* 15;127(12):2893-917. doi: 10.1002/ijc.25516.
3. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. (2002) Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 346(2):92-8.
4. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. (2007) Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 18(2):317-23.
5. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27):3327-34. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806. Epub 2013 Jul 1. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
6. Lee JK, Hahn S, Kim DW et al.. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors vs conventional chemotherapy in non-small cell lung cancer harboring wild-type epidermal growth factor receptor: a meta-analysis *JAMA*. 2014 Apr 9;311(14):1430-7. doi: 10.1001/jama.2014.3314.
7. Arrieta O, Guzmán de Alba E, Alba López LF, Acosta-Espinoza A, et al. (2013) National consensus of diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer *Rev Invest Clin* 65 Suppl 1:S5-84.
8. Arrieta O, Cardona AF, Bramuglia F et al. Genotyping Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 1955-9.

9. Bramuglia G, Martin C, Cardona AF, et al. Update genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America: Latin-American consortium for the investigation of lung cancer (CLICAP). In Press.
10. Broët P<sup>1</sup>, Dalmaso C, Tan EH et al. Genomic profiles specific to patient ethnicity in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2011 Jun 1;17(11):3542-50. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2185.
11. Oxnard GR<sup>1</sup>, Lo PC, Nishino M, Dahlberg SE et al. Natural history and molecular characteristics of lung cancers harboring EGFR exon 20 insertions. *J Thorac Oncol.* 2013 Feb;8(2):179-84.
12. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448:561.
13. Koivunen JP, Mermel C, Zejnullahu K, et al. EML4-ALK fusion gene and efficacy of an ALK kinase inhibitor in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2008; 14:4275.
14. Braunholtz DA, Edwards SJL, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a “trial effect” *Journal of Clinical Epidemiology* 54 (2001) 217–224
15. Feuer EJ, Frey CM, Brawley OW, et al. After a treatment breakthrough: a comparison of trial and population-based data for advanced testicular cancer. *J Clin Oncol.* 1994;12:368–377.
16. Robinson WR, Ritter J, Rogers AS, et al. Clinical trial participation is associated with improved outcome in women with ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:124–128.
17. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli Björkman N, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer.* 2009;115:4679–4687.
18. Roy P, Vaughan Hudson G, Vaughan Hudson B, et al. Long-term survival in Hodgkin’s disease patients. A comparison of relative survival in patients in trials and those recorded in population-based cancer registries. *Eur J Cancer.* 2000;36:384–389.

19. Schea RA, Perkins P, Allen PK, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patient survival after combined chemotherapy and radiation therapy with and without treatment protocols. *Radiology*. 1995;197:859–862.
20. Cottin V, Arpin D, Lasset C, et al. Small-cell lung cancer: patient included in clinical trials are not representative of the patient population as a whole. *Ann Oncol*. 1999;10:809–815.
21. Quoix E, Finkelstein H, Wolkove N, et al. Treatment of small-cell lung cancer on protocol: potential bias of results. *J Clin Oncol*. 1986;4:1314–1320.
22. Davis S, Wright PW, Schulman SF, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected non small cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer*. 1985;56:1710–1718.
23. Peppercorn JM, Weeks JC, Cook EF, et al. Comparison of outcomes in cancer patients treated within and outside clinical trials: conceptual framework and structured review *Lancet* 2004; 363: 263–70.
24. Abu-Hejleh T, Chrischilles EA, Halfdanarson TR ,et al. The Effect of Receiving Treatment Within a Clinical Trial Setting on Survival and Quality of Care Perception in Advanced Stage Non–Small Cell Lung Cancer *Am J Clin Oncol* 2014;00:000–000.
25. Davis S, Wright PW, Schulman SF, et al. Participants in prospective, randomized clinical trials for resected nonYsmall cell lung cancer have improved survival compared with nonparticipants in such trials. *Cancer*. 1985;56:1710Y1718.
26. Bertelsen K, Andersen JE. Long-term survival and prognostic factors in advanced epithelial ovarian cancer with special emphasis upon the effects of protocol inclusion. *Int J Gynecol Oncol*. 1994;4(3):180Y187.
27. Dowling AJ, Czaykowski PM, Krahn MD, et al. Prostate specific antigen response to mitoxantrone and prednisone in patients with refractory prostate cancer: prognostic factors and generalizability of a multicenter trial to clinical practice. *J Urol*. 2000;163:1481Y1485.
28. Mayers C, Panzarella T, Tannock IF. Analysis of the prognostic effects of inclusion in

a clinical trial and of myelosuppression on survival after adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*. 2001;91:2246Y2257.

29. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2000;18:1606Y1613.
30. Parsons HM. What happened at Hawthorne? *Science*. 1974;183:93.
31. Grimshaw JM, Russell IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluations. *Lancet*. 1993;342(8883):1317Y1322.
32. Du Bois A, Rochon J, Lamparter C, et al. Pattern of care and impact of participation in clinical trials on outcome in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:183Y191.
33. Harter P, du Bois A, Schade-Brittinger C, et al. Non-enrollment of ovarian cancer patients in clinical trials: reasons and background. *Ann Oncol*. 2005;16:1801Y1805.