

Tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama: variabilidad intercentro y adhesión a las directrices actuales

I. QUINTANA VARGAS, D. BELLÉS MEDALL¹, G. MARTÍNEZ ROMERO, L. ANOZ JIMÉNEZ, A. LÓPEZ SÁEZ

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. ¹Hospital de Sagunto. Valencia

Resumen

Objetivo: Describir la variabilidad existente en el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama en dos centros hospitalarios, así como su concordancia con las directrices aceptadas actualmente.

Método: Estudio retrospectivo de cohortes en el que se incluyeron 98 pacientes afectadas de cáncer de mama que recibieron más de un ciclo de quimioterapia según los esquemas AC (adriamicina, ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) y FEC (5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida). Las variables comparadas fueron los parámetros posológicos; dosis de citostáticos, tiempo interciclo y número de ciclos recibidos por paciente.

Resultados: La prueba de χ^2 no estableció diferencias significativas en la utilización de esquemas. La comparación de dosis, número de ciclos e intervalo posológico en cada uno de los esquemas mediante la prueba U de Mann-Whitney, no evidenció diferencias significativas. La amplia utilización de antraciclinas en ambos centros (95,6, 83,3%) y los parámetros posológicos de los respectivos esquemas son acordes a los criterios aceptados actualmente.

Conclusión: La adherencia a las recomendaciones actuales en el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama en los centros estudiados, que pudieran representar la situación actual en nuestro país, contribuye a la calidad en la atención sanitaria prestada a las pacientes tratadas de cáncer de mama.

Palabras clave: Adherencia. Quimioterapia adyuvante. Cáncer de mama. Variabilidad posológica.

Summary

Objective: To describe variability regarding adjuvant chemotherapy for breast cancer between two hospitals, as well as their accordance to currently accepted guidelines.

Method: Retrospective cohort study including 98 patients with breast cancer who received more than one chemotherapy cycle according to the following regimens – AC (adriamycin,

cyclophosphamide), CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil), and FEC (5-fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide). Comparison variables were posologic parameters; cytostatic drug dosage, inter-cycle time, and number of cycles per patient.

Results: The Chi-square test did not establish significant differences in regimen use. Dose, cycle number and posologic interval comparison by using Mann-Whitney's U test did not yield significant differences either. The wide use of anthracyclines in both centres (95.6 vs 83.3%), and the posologic parameters of their respective regimens, comply with currently held criteria.

Conclusion: Compliance with current recommendations regarding adjuvant chemotherapy for breast cancer in both studied centres – which may represent the current situation in our country – contributes to health-care quality for patients being treated for breast cancer.

Key words: Compliance. Adjuvant chemotherapy. Breast cancer. Posologic variability.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama ocupa el cuarto lugar en la escala global de tasas de incidencia de cáncer tras los tumores de piel, pulmón y neoplasias gastrointestinales. Representa uno de los mayores problemas de salud pública en los países desarrollados, por su incidencia y su mortalidad, ya que es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres entre los 35 y 55 años.

No obstante, las técnicas de detección precoz del cáncer de mama, unido a su enfoque terapéutico multidisciplinario basado en la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, ha permitido disminuir la tasa de mortalidad de la enfermedad de forma sustancial en los últimos años y aumentar la calidad de vida de las pacientes afectadas por esta enfermedad.

Las terapias adyuvantes sistémicas están dirigidas a erradicar los depósitos microscópicos de células tumorales que pueden generar metástasis desde el tumor pri-

Recibido: 30-01-2002
Aceptado: 02-05-2002

Correspondencia: Isabel Quintana Vargas. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Dr. Peset. Avda. Gaspar Aguilar, 90. 46017 Valencia. e-mail: i.quintana@teletel.es.

mario y suponen un complemento a los tratamientos locorregionales con cirugía y radioterapia.

En la actualidad, la hormonoterapia y la quimioterapia, administradas con carácter adyuvante a mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, proporcionan beneficios significativos en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global (1).

La quimioterapia adyuvante consiste en la administración de una combinación de agentes antineoplásicos y provoca una reducción del riesgo anual de muerte cercana al 20%. Aunque existe una gran variedad de agentes citostáticos que han demostrado ser efectivos en el tratamiento del cáncer de mama, los más habituales son la ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, metotrexato y antraciclinas, que son utilizados en poliquimioterapia dentro de esquemas como FEC (5-fluorouracilo, epirrubicina, ciclofosfamida), CMF (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo) y AC (adriamicina, ciclofosfamida) (2-4).

Numerosos estudios aleatorizados han intentado definir regímenes óptimos para el tratamiento adyuvante en el cáncer de mama. Destaca la evidente superioridad de la poliquimioterapia frente a la monoterapia, así como la mayor efectividad de aquellos esquemas que incluyen antraciclinas. El beneficio óptimo se alcanza cuando la paciente recibe de cuatro a seis ciclos; administrar más ciclos supone aumentar la toxicidad sin producir un aumento significativo en la supervivencia. Reducir dosis y/o aumentar la periodicidad interciclo puede comprometer la efectividad del tratamiento (5).

Por otra parte, en el marco de la pluralidad de esquemas indicados en la adyuvancia del tratamiento del cáncer de mama, se plantea la necesidad de llegar a un consenso en la selección de los fármacos antineoplásicos, posología y número de ciclos adecuados para obtener una respuesta óptima.

Es por ello que el objetivo del presente trabajo se dirige a la descripción de la variabilidad en el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama en dos centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana, así como su coherencia con las directrices actualmente aceptadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio. Estudio retrospectivo de cohortes en pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas

con quimioterapia adyuvante, que describe la variabilidad en dicho tratamiento a través de la comparación en la prescripción de esquemas y sus pautas posológicas.

Pacientes y tratamiento quimioterápico administrado. Se incluyeron en el estudio 98 pacientes adultas diagnosticadas de cáncer de mama y tratadas con quimioterapia de forma adyuvante, en dos centros hospitalarios de la Comunidad Valenciana desde el 1 enero 1999 al 31 diciembre 2000. De ellas, 68 (69,4%) pertenecen al hospital X y 30 (30,6%) al Y. Se excluyeron las pacientes afectadas de enfermedad metastásica.

Las pacientes recibieron al menos dos ciclos de quimioterapia adyuvante según los esquemas CMF, AC ó FEC (2-4). La composición de cada esquema, su posología y número de ciclos de referencia indicados por la bibliografía se resumen en la tabla I.

Variabilidad en la utilización de esquemas antineoplásicos

Como parámetros posológicos que determinan la variabilidad en el tratamiento quimioterápico, se seleccionó la dosis de cada antineoplásico, el intervalo de administración interciclo y número de ciclos recibidos.

La diferencia entre la dosis administrada respecto a la normalizada se utilizó como indicador de la situación recibida por los pacientes. Estas diferencias se calcularon para cada citostático en los esquemas en los que se haya incluido.

Tratamiento estadístico

Para comparar la utilización de esquemas en los distintos centros se utilizó la prueba de χ^2 .

La dosis recibida de cada citostático, el número de ciclos y el intervalo posológico fueron comparados mediante la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney, previa comprobación de la no normalidad de la distribución de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se asumió una diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p era inferior a 0,05. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 9,0 (SPSS Inc, Chicago, IL) (6).

Tabla I. Composición de los esquemas antineoplásicos FEC, CMF y AC*.

Esquema	5-Fluorouracilo D (mg/m ²)	Epirrubicina D (mg/m ²)	Ciclofosfamida D (mg/m ²)	Metotrexato D (mg/m ²)	Adriamicina D (mg/m ²)	Nº ciclos	Periodicidad (días)
FEC	600	75	600	-	-	6	21
CMF	600	-	600	40	-	6	21
AC	-	-	600	-	60	4	21

* El método de administración de los esquemas se detalla en el Anexo 1.

RESULTADOS

De las 98 pacientes incluidas en el estudio, 68 (69,4%) corresponden al hospital X y 30 (30,6%) al hospital Y.

La prueba de χ^2 no estableció diferencias significativas en la utilización de esquemas en los distintos centros (Tabla II). La proporción de pacientes tratados con antraciclina es mayoritaria en ambos centros y, aunque superior en el centro X (95,6%) respecto al Y (83,3%), la diferencia no alcanza la significación estadística.

La comparación de dosis, número de ciclos e intervalo posológico en cada uno de los esquemas no evidenció diferencias significativas intercentro. Además, estos parámetros son acordes con sus respectivas pautas normalizadas (Tabla III).

El diagrama de frecuencias de las diferencias relativas de dosis administradas respecto a las normalizadas refleja la magnitud y sentido de estas diferencias así como al número de pacientes a los que afecta. Un 14,7 y 6,7% de pacientes del hospital X e Y, respectivamente, recibieron una dosis de adriamicina 5% superior o inferior a la normalizada. En el caso de la administración de epirrubina, esta discrepancia alcanzó al 23,5 y 16,7% de pacientes de los centros X e Y. No aparecen diferencias superiores al 5% en la administración de ciclofosfamida ó 5-fluorouracilo (Figura 1).

DISCUSIÓN

En los últimos años, un elevado número de pacientes afectadas de cáncer de mama ha participado en ensayos clínicos para establecer el papel de la quimioterapia adyuvante en la reducción de la recurrencia de esta enfermedad e incremento de la supervivencia. Estos ensayos han examinado distintas cuestiones como la administración de monoterapia frente a la politerapia, dosis y duración, así como administración de regímenes que contienen antraciclina frente a los que no las contienen.

Estos aspectos han sido discutidos en dos eventos ocurridos en el año 2000: *the Fifth Main Meeting of the Breast Cancer Trialists' Group (EBCTCG)* y *el National Institute of Health (NIH) Consensus Development Conference on Adjuvant Therapy for Breast Cancer*. En estos foros se evidenció la ventaja de la politerapia frente a la monoterapia, la superioridad de los regímenes que contienen antraciclina en términos de supervivencia libre de enfer-

Tabla II. Distribución del tratamiento quimioterápico adyuvante en los dos centros

	Centro hospitalario		p
	X (%)	Y (%)	
AC	30 (44,1)	11 (36,6)	0,49
CMF	3 (4,4)	5 (16,7)	0,05
FEC	35 (51,5)	14 (46,7)	0,66
TOTAL	68	30	

Tabla III. Pauta posológica en función del esquema de quimioterapia y del centro hospitalario. Los resultados se expresan como mediana (amplitud)

Dosis (mg/m ²)	Centro hospitalario		p
	X	Y	
C	598 (581-599)	599 (595-617)	0,39
M	40 -	40 (40-41)	-
F	598 (581-599)	599 (595-617)	0,39
Número de ciclos	6 -	6 (4-6)	0,44
τ (semanas)	3,0 (3,0-3,3)	3,0 (2,6-3,2)	0,65

Dosis (mg/m ²)	Centro hospitalario		p
	X	Y	
F	600 (497-625)	593 (579-621)	0,14
E	75 (63-92)	75 (62-90)	0,63
C	600 (497-625)	593 (579-621)	0,14
Número de ciclos	6 (2-9)	6 (2-6)	0,31
τ (semanas)	3,0 (2,4-3,7)	3,1 (2,9-4,3)	0,15

Dosis (mg/m ²)	Centro hospitalario		p
	X	Y	
A	60 (48-62)	60 (57-60)	0,80
C	600 (484-620)	597 (567-604)	0,69
Número de ciclos	4 4	4 (3-4)	0,08
τ (semanas)	3,0 (2,9-3,4)	3,0 (3,0-3,2)	0,34

medad y supervivencia global (7-9), así como la conveniencia de no superar la administración de 4-6 ciclos.

Por otra parte, la dosis administrada de un citostático y el intervalo posológico pueden ser englobados mediante el concepto de intensidad de dosis (mg/m²/semana), indicador de la respuesta obtenida en el tratamiento quimioterápico del cáncer de mama (10,11). En este sentido, cambios en la posología y/o en el intervalo posológico del tratamiento quimioterápico, modifican la intensidad de dosis recibida en la paciente, y por tanto la respuesta del tratamiento.

El estudio realizado constata que el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama es acorde, en los dos centros hospitalarios, a las directrices aceptadas actualmente en términos de utilización de antraciclina, número de ciclos recibidos correspondientes a cada esquema y sus parámetros posológicos (2,5). Si bien la utilización de esquemas de quimioterapia que incluyen antraciclina es mayoritaria en ambos hospitales, no afec-

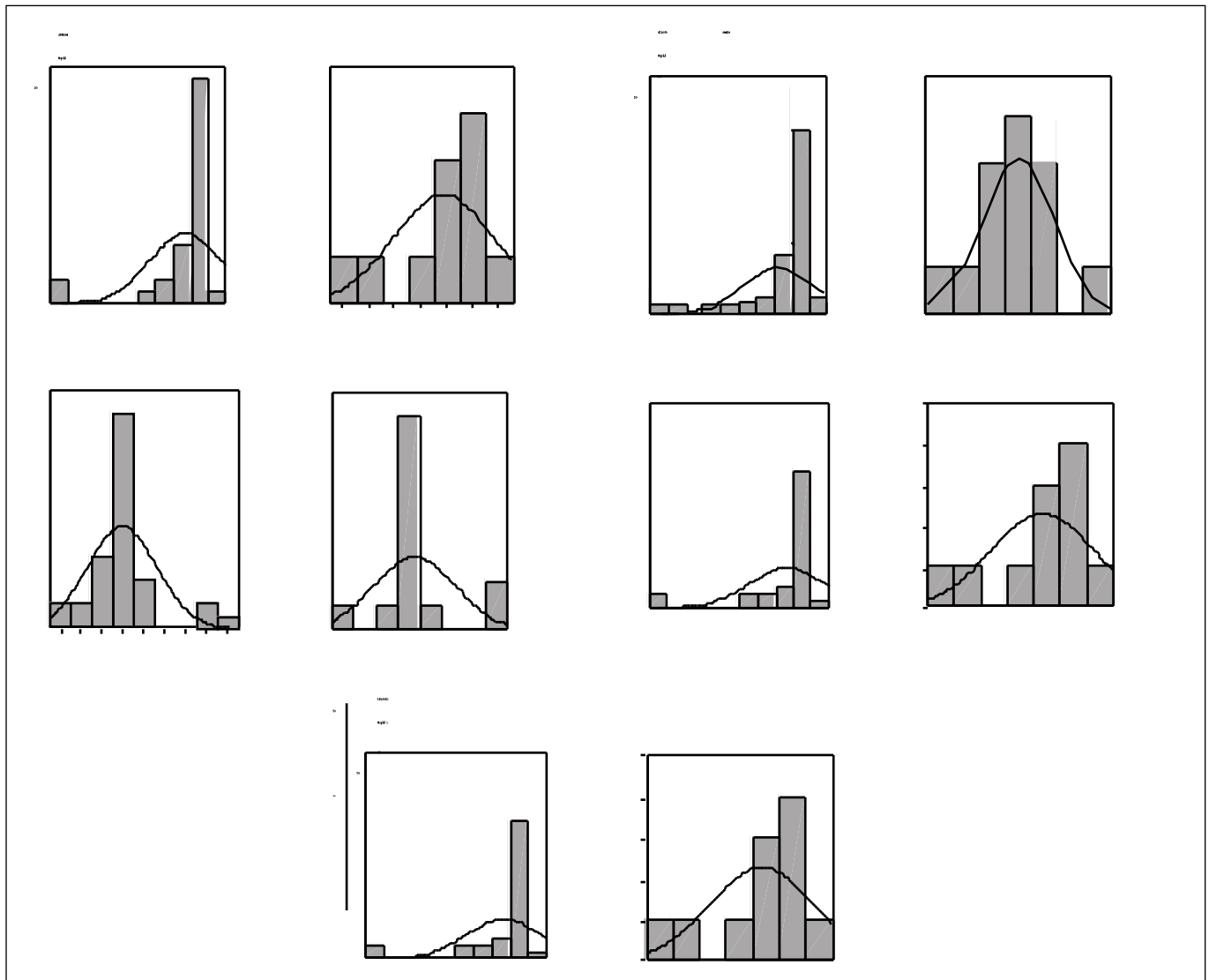


Fig. 1.- Frecuencias de las diferencias relativas de dosis administradas respecto a las normalizadas (mg/m^2). No se representa la distribución para la administración de metotrexato debido al reducido número de pacientes incluidos en el esquema CMF.

ta a la totalidad de pacientes tratadas con esta indicación. Este hecho podría ser explicado en parte, por la heterogeneidad de la situación clínica de las pacientes incluidas en el estudio, de forma que estos compuestos estarían contraindicados en la población de pacientes afectadas de patología cardíaca (hipertensión, angina, arritmias). Otro factor a considerar es la opinión de las pacientes respecto a su tratamiento, que podrían optar por un régimen de quimioterapia exento de antraciclinas, debido a la mayor incidencia de alopecia de estos compuestos respecto al metotrexato.

Por otra parte, la normalización de criterios en el ámbito de la salud es útil para aumentar la calidad de los procesos, de forma que revierte en una mejora en la atención al paciente y en la calidad asistencial. En este sentido, son numerosos los estudios que describen la

variabilidad intra o intercentro, referente a estándares o protocolos de la práctica clínica en distintos ámbitos de la salud (12-14). Sin embargo, no se encontraron estudios de ámbito europeo similares al presente que permitan contrastar la situación descrita, probablemente por ser la Oncología Médica una especialidad en la que algunas pautas de la práctica clínica no están bien establecidas, de forma que son propuestas a través de comités de expertos, considerados con un bajo nivel de evidencia.

En definitiva, la adecuación a las recomendaciones actuales en el tratamiento quimioterápico adyuvante del cáncer de mama en los centros estudiados, que pudieran representar la situación actual en nuestro país, contribuye a la calidad en la atención sanitaria prestada a las pacientes tratadas de cáncer de mama.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. N. Víctor Jiménez Torres, por la dirección de este trabajo.

ANEXO 1

Método de administración de los esquemas antineoplásicos

El esquema de quimioterapia CMF consta de la administración en perfusión intravenosa de 30 minutos de fluorouracilo 600 mg/m² diluidos en 250 mL de G5%, junto con 40 mg/m² de metotrexato diluido en 50 mL de NaCl

0,9% y administrado en perfusión intravenosa de 15 minutos, y ciclofosfamida 600 mg/m² diluidos en 250 mL y administrada en perfusión intravenosa de 30 minutos.

Por otra parte, el esquema FEC consta de la administración en perfusión intravenosa de 30 minutos de fluorouracilo 600 mg/m² diluidos en 250 mL de G5%, junto con 75 mg/m² de epirubicina diluidos en 50 mL de NaCl 0,9% y administrado en perfusión intravenosa de 15 minutos y ciclofosfamida 600 mg/m² diluidos en 250 mL de NaCl 0,9%, en perfusión intravenosa de 30 minutos.

El acrónimo AC implica la administración de 60 mg/m² adriamicina en perfusión intravenosa de 15 minutos diluidos en 50 mL de G5%, junto con 600 mg/m² de ciclofosfamida diluidos en 250 mL de NaCl 0,9% y administrado en perfusión intravenosa de 30 minutos.

Bibliografía

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy: 33 Randomized trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85.
2. Levine M, Moutquin J, Walton R, et al. A joint guideline from the Canadian Task Force on Preventive Health Care and the Canadian Breast Cancer Initiative's Steering Committee on Clinical Practice Guidelines for the Care and Treatment of Breast Cancer. *CMAJ* 2001; 164: 1681-90.
3. French Epirubicin Study Group. A prospective randomized phase III trial comparing combination chemotherapy with cyclophosphamide, fluorouracil, and either doxorubicin or epirubicin. *J Clin Oncol* 1988; 6: 679-88.
4. Dino A, Oriana N, Maurizio M, et al. Disease-Free Survival Advantage of Adjuvant Cyclophosphamide, Methotrexate, and Fluorouracil in Patients With Node-Negative, Rapidly Proliferating Breast Cancer: A randomized Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3125-34.
5. National Institutes of Health. Consensus Development Conference Statement on Adjuvant Therapy for Breast Cancer. NIH Consensus Development Program, November 1-3, 2000; Bethesda, Maryland [fecha de acceso 29 marzo de 2001]. Disponible en: http://consensus.nih.gov/consensus/cons/114/114_intro.htm.
6. SPSS. Statistical Package for Social Sciences, versión 9.0 for Windows (programa informático).
7. Anthracycline adjuvant chemotherapy: How much is enough? [editorial]. *J Clin Oncol* 2001; 3: 599-601.
8. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2651-8.
9. Mouridsen H, Andersen J, Andersson M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer: Improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999; 18: 68.
10. Pérez JJ, Cholí M, Almela M, et al. Dose intensity as a measurement of compliance in oncologic chemotherapy in patients with breast cancer. En: 5th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists; Madrid, 15-17 de Marzo de 2000.
11. Hryniuk WM. The importance of dose intensity in the outcome of chemotherapy. *Important Adv Oncol* 1988; 3: 121-41.
12. Katon W, Rutter CM, Lin E, et al. Are there detectable differences in quality of care or outcome of depression across primary care providers? *Med Care* 2000; 38: 552-61.
13. Lewis JS. Assessing physician variability in parenteral nutrition orders given a set of patient parameters as a means of determining educational needs. *Hosp Pharm* 1993; 28: 525-9, 533-5, 539-41.
14. Guillemot D, Carbon C, Vauzelle-Kervroedan F. Inappropriateness and variability of antibiotic prescription among French office-based physicians. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 61-8.