

COMPARACIÓN DE LOS ESQUEMAS AC Y FEC-600 UTILIZADOS EN CÁNCER DE MAMA LOCORREGIONAL

Víctor Jiménez Arenas; Matilde Merino Sanjuán; Vicente G. Casabó Alós y N. Víctor Jiménez Torres

Dpto. Farmacia y Tecnología farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de Valencia. C/ Vicent Andrés Estellés s/n. Burjassot. Valencia. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doctor Peset. Avda Gaspar Aguilar. Valencia

Resumen

Objetivo: Identificar diferencias entre los esquemas de quimioterapia AC y FEC-600, en términos de cumplimiento y adherencia.

Pacientes y métodos: 136 pacientes con cáncer de mama tratadas con AC o FEC-600 durante los años 2001, 2002 y 2003 en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Todas las variables necesarias se obtuvieron de la base de datos de la aplicación informática ONCOFARM®. Se realizó un tratamiento estadístico empleando el programa SPSS versión 12.0. *Resultados:* el cumplimiento de AC y FEC-600 alcanzó el 93.97 % y 93.27 % respectivamente y la adherencia el 96.81 % en AC y 85.62 % en FEC-600. Sólo hubieron diferencias significativas en la adherencia ($p < 0.05$). *Conclusión:* Los resultados obtenidos muestran una mejora con el tiempo para los indicadores de calidad en el tratamiento con ambos esquemas de quimioterapia. No se puede concluir que uno de los esquemas sea mejor que el otro.

Abstract

Aim: Identify differences between AC and FEC-600 chemotherapy regimens, in terms of compliance and adherence. *Patients and methods:* 136 breast cancer patients who were treated either with AC or FEC-600 during 2001, 2002 and 2003 at the Hospital Universitario Dr. Peset in Valencia. All the necessary variables were obtained from the ONCOFARM® program data base. Statistical study was done using SPSS version 12.0. *Results:* Results for compliance in AC and FEC-600 were 93.97 % and 93.27 % respectively and in adherence were

96.81 % in AC and 85.62 % in FEC-600. There are only significant differences in the adherence ($p < 0.05$). *Conclusion:* The results obtained show an improvement during these years of the quality indicators of these regimens of chemotherapy. We can not conclude that one of the regimens is better than the other.

Introducción

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres y supone la primera causa de mortalidad por cáncer en las mujeres en España.

Los objetivos para combatir el cáncer de mama deben pasar por una diagnosis cada vez más temprana de la enfermedad y por una mayor eficacia de los tratamientos.

La historia natural de la enfermedad recorre cuatro estadios (1). Estadio I. Cáncer de mama en estadio temprano con ganglios negativos. Estadio II. Cáncer de mama en estadio temprano con ganglios positivos. Estadio III. Cáncer de mama localmente avanzado. Estadio IV. Cáncer de mama avanzado.

El tratamiento a emplear depende del estadio en que se detecte el cáncer de mama, siendo la intención terapéutica distinta si existe o no metástasis. En caso de que se haya detectado la enfermedad de manera temprana, el tratamiento tendrá un fin curativo, mientras que si la enfermedad se presenta ya en un estadio metastásico, el objetivo será paliativo (1).

Este trabajo se centra en la enfermedad locorregional del cáncer.

Objetivos del estudio

Evaluar comparativamente los esquemas antineoplásicos de referencia AC y FEC-600, utilizados como adyuvancia en el cáncer de mama locorregional mediante los indicadores de intensidad de dosis, grado de cumplimiento y grado de adherencia.

Establecer diferencias entre AC y FEC respecto a los porcentajes de cumplimiento $\geq 85\%$ y retraso ≥ 1 semana.

Estudiar la influencia de la edad sobre los indicadores anteriores, para ambos esquemas, distinguiendo entre las subpoblaciones de mujeres menos de 50 años (premenopáusicas) y de edad igual o superior a 50 años (postmenopáusicas).

Materiales y Métodos

Estudio observacional, analítico, longitudinal, comparativo, no randomizado, retrospectivo de cohortes de pacientes adultas. La población está constituida por las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama y que han iniciado un tratamiento con los esquemas AC o FEC-600 en el periodo comprendido entre los años 2001 y 2003 en el Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia. Esta información se ha obtenido de la base de datos de la aplicación informática Oncofarm® versión 4.0.

El esquema AC consiste:

Adriamicina 60 mg/m² i.v. (día 1)
Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. (día 1)
Repetir **cada 3 semanas x 4 ciclos**
Duración total de **9 semanas**

El esquema FEC-600 consiste en:

Fluoruracilo 600 mg/m² i.v. (día 1)
Epirubicina 75 mg/m² i.v. (día 1)
Ciclofosfamida 600 mg/m² i.v. (día 1)
Repetir **cada 3 semanas x 6 ciclos**
Duración total de **15 semanas**

Se han recogido las siguientes variables:

Datos de identificación y antropométricos: número de historia clínica, NHC, nombre y apellidos, edad, peso, talla y superficie corporal.

Datos farmacoterapéuticos: Esquema de quimioterapia, número de ciclos recibidos, fecha de inicio del tratamiento (en la que reciben el primer ciclo), fecha de fin del tratamiento (en la

que reciben el último ciclo) y dosis acumuladas (en mg) de los distintos fármacos componentes de ambos esquemas.

Las variables generadas han sido las siguientes:

1. IMC (Índice de Masa Corporal en Kg/m²)
2. Duración del tratamiento (semanas)
3. Intervalo interciclos (semanas)
4. Dosis teórica de fármaco por ciclo (mg)
5. Dosis real de fármaco por ciclo (mg/m²)
6. **Intensidad de Dosis (ID)** es la cantidad recibida de fármaco por semana de tratamiento (mg/m²/semana).

$ID = \text{Dacumulada} / SC / \text{ciclos recibidos} / \text{intervalo}$

7. **Unidad de Intensidad de Dosis (UID)** se emplea para poder comparar las ID de distintos fármacos.

$UID = ID / ID \text{ referencia}$

8. **Sumatorio de Unidades de Intensidad de Dosis (SUID)** está asociado a la comparación de esquemas de quimioterapia.

$SUID = \sum UID$

9. **Cumplimiento:**

- a. $\text{Cump fármaco} = UID \text{ fármaco} / UID \text{ referencia}$
- b. $\text{Cump esquema} = SUID / SUID \text{ referencia}$

10. **Adherencia:**

$\text{Adher} = \text{Cump esquema} \cdot \text{ciclos recibidos} / \text{ciclos programados}$

11. Cumplimiento $\geq 85\%$

12. Retraso ≥ 1 semana

El tratamiento estadístico de los datos recogidos y de las variables generadas se realizó utilizando el programa SPSS versión 12. En primer lugar se ha hecho un tratamiento descriptivo de todas las variables tanto las recogidas como las generadas, con el fin de caracterizar la población con la que se trabaja.

Se han comparado los valores de las variables de tipo continuo empleando el Test de Homogeneidad de Varianzas, el Análisis de la Varianza (ANOVA) y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis cuando ha procedido.

La regresión logística se ha utilizado para establecer factores predictivos para los indicadores cumplimiento $\geq 85\%$ y retraso ≥ 1 semana. Las covariables ensayadas fueron: esquema, edad, peso, talla, SC, IMC y año de inicio de tratamiento. Los resultados encontrados

no permitieron establecer grado de asociación entre ellos.

Resultados y discusión

Tabla 1. *Parámetros antropométricos (media e IC 95 %) de la población total y por esquema de quimioterapia.*

Parámetro	Total (N=136)	AC (N=43)	FEC (N=93)
Edad	55.07 (53.26 – 56.89)	54.73 (51.97 – 57.49)	55.23 (52.87 – 57.58)
Peso	68.40 (66 – 70.81)*	65.34 (61.93 – 68.76)	69.82 (66.67 – 72.96)*
Talla	157.21 (156.16 – 158.26)	157.55 (155.36 – 159.75)	157.05 (155.86 – 158.24)
SC	1.68 (1.65 – 1.71)*	1.65 (1.61 – 1.69)	1.69 (1.66 – 1.73)*
IMC	27.74 (26.74 – 28.73)*	26.48 (24.89 – 28.06)	28.32 (27.06 – 29.57)*

* La distribución de estos parámetros no sigue la Ley normal por ser su valor de $p < 0.05$.

El ANOVA realizado indica que no existen diferencias significativas en ninguna de las variables antropométricas. En el caso de la edad y el peso, el Test de Homogeneidad de Varianza informa de diferencias significativas en las desviaciones estándar de sus medias. Por tanto, se utilizó además la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, que indica que no hay diferencias significativas en la edad y el peso.

En la tabla 2 se resumen los valores farmacoterapéuticos obtenidos.

Tabla 2. *Valores de número de ciclos, intervalo entre ciclos y duración del tratamiento para el periodo de estudio (2001-2003) de los esquemas (media e IC 95 %).*

Variables	AC	FEC
Ciclos (nº)	4.16 (3.97 – 4.35)	5.39 (5.12 – 5.66)
Intervalo (semanas)	3.12 (3.02 – 3.22)	3.20 (3.12 – 3.27)
Duración (semanas)	9.96 (9.09 – 10.83)	14.05 (13.11 – 14.98)

Si la duración de los tratamientos es mayor de la diseñada, se debe a dos posibles motivos: que sobre la media de la duración han influido las pacientes que han recibido más ciclos de los propuestos inicialmente y que hayan habido retrasos en la administración de algún ciclo, iguales o superiores a una semana.

Si el valor de la media de la duración es inferior al predeterminado, han influido las pacientes que han recibido menos ciclos de los programados inicialmente.

En la tabla 3 se muestra la intensidad de dosis en $\text{mg}/\text{m}^2/\text{semana}$ (media e IC 95%) de los fármacos componentes de los esquemas comparados con sus valores teóricos.

Tabla 3.

Intensidad de dosis	Valores teóricos	Valores Experimentales	
		Para AC	Para FEC
ID _{adriamicina}	20	18.79 (18.05 – 19.53)	NC
ID _{ciclofosfamida}	200	188.2 (180.83 – 195.55)	186.35 (181.82 – 190.87)
ID _{fluoruracilo}	200	NC	186.95 (182.68 – 191.23)
ID _{epirubicina}	25	NC	23.32 (22.8 – 23.84)

NC = El esquema no contiene el fármaco.

La ciclofosfamida coincide en ambos esquemas en igual dosis, esto es, se deben administrar $600 \text{ mg}/\text{m}^2$ cada 3 semanas. Por tanto, el paciente debe recibir una intensidad de dosis de $200 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{semana}$. En la subpoblación que ha recibido AC, el valor medio de la intensidad de dosis es de 188.2 y para las pacientes que han recibido FEC es 186.35. El ANOVA realizado indica que no hay diferencias significativas ($p > 0.05$).

La tabla 4 resume los valores de Sumatorio de Unidades de Intensidad de Dosis (SUID) obtenidos para AC y FEC y sus valores de referencia.

En un trabajo anterior (2) desarrollado en el Hospital U. Dr. Peset, el valor de SUID para FEC es de 1.455 (1.336 – 1.574). El IC 95% obtenido

en este trabajo es más estrecho, lo que parece indicar que ha habido una optimización del tratamiento con FEC.

Los valores de SUID en ambos esquemas, son distintos del valor de referencia y también distintos entre sí. Sin embargo, el ANOVA y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis indican que no existen diferencias significativas.

Tabla 4.

Esquema	SUID referencia	Media SUID	IC 95%
AC	1.908	1.79	(1.72 – 1.86)
FEC	1.593	1.49	(1.45 – 1.52)

El cumplimiento es ligeramente superior en AC (93.97 %; IC 95%: 90.28 – 97.66 %) que en FEC (93.27 %; IC 95%: 91.16 – 95.39 %); lo cual se puede interpretar como indicativo de un menor número de acontecimientos adversos cuando se emplea AC en lugar de FEC.

La adherencia es significativamente mayor en AC (96.81 %; IC 95%: 92.8 – 100.81 %) que en FEC (85.62 %; IC 95%: 81.31 – 89.92 %). Estos valores indican que empleando el esquema AC habrá mayor garantía de que las pacientes reciban el número de ciclos planeados con respecto a las pacientes tratadas con FEC.

Para el cumplimiento de ambos esquemas el ANOVA indica que no existen diferencias significativas. En cambio, tanto el ANOVA como la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, indican la existencia de diferencias significativas en la adherencia para AC y para FEC.

El porcentaje de pacientes con un cumplimiento ≥ 85 % es mayor para AC (86.05 %; IC 95%: 75.26 – 96.84 %) que para FEC (78.49 %; IC 95%: 69.99 – 87 %), confirmándose una mayor aceptabilidad con el esquema AC con el consecuente beneficio terapéutico. Se han comparado los porcentajes de AC y FEC mediante la prueba de Chi cuadrado. El valor de la p de Pearson indica que, aunque los porcentajes son distintos, no hay diferencias significativas en éstos.

En un estudio realizado por Lyman y col. (3) con 19898 pacientes, con 6849 tratadas con AC, el porcentaje de pacientes con Cumplimiento ≥ 85 % en este esquema es del 70 % y para la población estudiada en los tres años, es del 86.04 %.

El porcentaje de pacientes que sufren un retraso \geq una semana entre la administración de dos ciclos es inferior en el esquema AC (18.6 %; IC 95%: 6.49 – 30.72 %) que en el FEC (30.11 %; IC 95%: 20.6 – 39.6 %). La prueba Chi cuadrado realizada indica que no existen diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Esto se traduce en una mayor densidad de dosis y, por ello, respuestas clínicas potencialmente mejores. La influencia de la condición premenopáusica y postmenopáusica en el cumplimiento ≥ 85 %, se expresa con un porcentaje del 73.7 % (59.02 – 88.35 %) y del 83.7 % (76.23 – 91.12 %). Este resultado, informa del mejor comportamiento de la población de mayor edad ante cualquiera de los esquemas de quimioterapia AC y FEC.

La evolución temporal para el cumplimiento y la adherencia en el esquema AC ha sido positiva, incrementándose sus porcentajes de forma paralela. Además, el porcentaje de pacientes con retraso \geq una semana se ha mantenido alrededor de un 20 % en los tres años de estudio. Este escenario hace pensar en una tendencia a la mejora de la calidad con el tiempo para el tratamiento con este esquema.

Bibliografía

1. Del Barco E, Gómez A. Cáncer de mama en Lecciones de Oncología Clínica. Ed. Arán. ISBN: 84-86725-45-3.(1998).
2. Pérez Ruixo JJ, Cholvi Llovell M, Almela Tejedo M et al. Análisis de la intensidad de dosis y la adhesión de los esquemas en quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de mama. Aten Farm, 2 (3), 211, (2000).
3. Lyman GH, Dale CD, Crawford J. Incidence and predictors of low Dose-Intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices. J Clin Oncol, 24, 4524, (2003).

Autor de contacto:

Matilde Merino Sanjuán

Dpto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universitat de València.

C/ Vicente Andrés Estellés s/n. Burjassot. València
Tel. 963544912
Fax:963544911