

El azar y las diferencias en la respuesta a dobletes de quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado

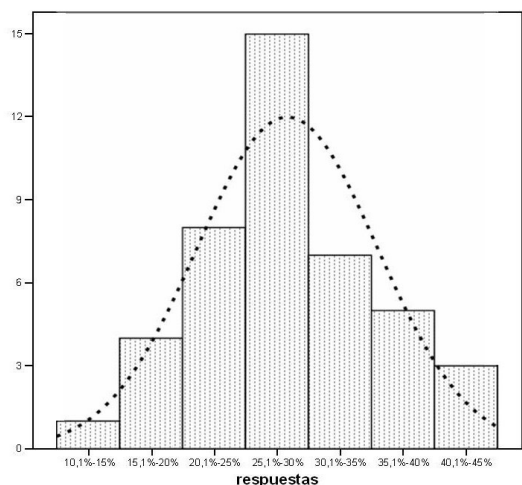
Sr. Director:

La aparición de nuevos citostáticos ha generado grandes expectativas en el tratamiento del carcinoma de pulmón no microcítico avanzado. Sin embargo, cuando los esquemas que incluyen estos nuevos fármacos se han comparado en ensayos clínicos no han demostrado grandes avances en relación con otros regímenes¹. Aun así, ocasionalmente se han encontrado diferencias en la proporción de respuestas y/o en la supervivencia que entran en lo que se suele definir como significación estadística², es decir, alcanzan una “ $p < 0,05$ ”. Esta “ p ” marca la probabilidad de obtener por azar una diferencia como la que se ha encontrado o mayor si se acepta como válida la hipótesis nula. Si se aplica al tratamiento del cáncer de pulmón, esta hipótesis nula sería que los diferentes esquemas de quimioterapia que se comparan tienen todos ellos la misma actividad. De alguna manera, la definición de la “ p ” recuerda que el mero azar (“la suerte”) puede justificar que en más de una ocasión aparezcan significaciones estadísticas en la comparación de ciertas muestras que, de hecho, no provienen de poblaciones diferentes. O, dicho de otra manera, a veces este azar es la única explicación de que aparezcan diferencias en cuanto a respuestas o supervivencia entre esquemas de quimioterapia que tienen, prácticamente, la misma actividad. Y, más allá de la fortuna, esta probabilidad de encontrar significaciones espurias aumenta si las comparaciones se multiplican porque el ensayo se repite muchas veces o porque se hacen análisis cruzando entre sí todo tipo de variables primarias y secundarias³.

Nos hemos planteado la hipótesis de que la actividad que se alcanza con los diferentes esquemas de quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico avanzado es similar. Es decir, que el resultado

con cada uno de ellos representa una muestra de una misma población en que las diferencias que puedan aparecer se deben principalmente al azar, por la repetición del ensayo³, y no a la actividad específica de cada tratamiento. Para intentar validar esta hipótesis hemos analizado los resultados en cuanto a respuesta y supervivencia de los ensayos clínicos comparativos con distribución aleatoria en cáncer de pulmón no microcítico avanzado que incluyen en alguno de sus brazos un doblete de quimioterapia. Hemos seleccionado los “dobletes” ya que estos esquemas de dos fármacos se aceptan en la actualidad como tratamiento estándar^{4,5}. Como línea argumental hemos empleado el teorema central del límite que afirma que, independientemente de cómo se distribuya una variable dentro de una población, las medias de las diferentes muestras que se tomen en esa población siguen una distribución normal⁶, algo que es más evidente cuanto mayor es el número de muestras. Por tanto, si todas las muestras, en este caso los brazos tratados con dobletes en ensayos en fase III⁷, provienen de una misma población en que la respuesta al tratamiento con quimioterapia no depende del tipo de esquema, lo lógico sería que los resultados de todas ellas siguiesen en conjunto una distribución normal. Si no fuese así, por provenir las muestras de diferentes poblaciones (debido a la diferente actividad de los tratamientos), la distribución de los valores de las muestras debería ser diferente; bimodal o de otro tipo.

Para la recogida de los datos hemos empleado la reciente revisión (no sistemática) de Milton y Millar. Se han seleccionado únicamente los resultados de los brazos de ensayos en fase III en cáncer de pulmón no microcítico avanzado en que los pacientes eran tratados con un doblete de quimioterapia⁸. Ha sido posible aislar datos de respuesta y de super-



Gráfica 1. Proporción de respuestas al doblete de quimioterapia. Los resultados se presentan como porcentajes de respuestas agrupados en categorías superpuestas a una distribución normal.

vivencia de 43 brazos de tratamiento. Para el análisis estadístico utilizamos el paquete informático SPSS 12.0.1; por las características de la muestra se seleccionó el test de normalidad de Shapiro-Wilk⁶. La mediana de pacientes incluidos en cada uno de estos brazos de tratamiento fue de 202 (límites: 25-408). En 36 casos los dobletes incluían derivados del platino y en 19, taxanos. La distribución del porcentaje de respuestas de los 43 grupos de pacientes se adaptó a una curva normal ($p = 0,57$) (Figura 1). Lo mismo se apreció con la de la mediana de supervivencia en meses ($p = 0,65$). De acuerdo con estos datos, es posible pensar que todas las muestras pueden proceder de una misma población. Lo que respalda, en cierta medida, la idea de que la actividad de la quimioterapia en el cáncer de pulmón no microcítico depende poco del tipo de esquema (doblete) que se emplee y que las significaciones estadísticas que se han encontrado al comparar estos regímenes pueden deberse más al azar, facilitado por la repetición de ensayos³, que a diferencias reales entre los diferentes esquemas.

**A. S. Rubiales, M. L. del Valle,
S. Hernansanz, L. A. Flores**

Servicio de Oncología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Valladolid (España)

Bibliografía

- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-8.
- Sterne JAC, Smith GD. Sifting the evidence - what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; 322: 226-31.
- Tannock IF. False-positive results in clinical trials: multiple significance tests and the problem of unreported comparisons. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:206-7.
- Besse B, Soria JC, Le Chevalier T. Front-line doublets in advanced non-small cell lung cancer: The golden age for second line chemotherapy. *Ann Oncol* 2005; 16: 997-8.
- Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-53.
- Martínez González MA, de Irala Estévez J, Faulín Fajardo FJ. *Bioestadística amigable*. Madrid: Díaz de Santos, 2001.
- Rubiales AS, del Valle ML, Diezhandino P, Vecino A. El intervalo de confianza de la respuesta en fases II. *Oncología* 2002; 25: 57-8.
- Milton TD, Millar VA. Advances in cytotoxic chemotherapy for the treatment of metastatic or recurrent non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 2005; 32: 299-314.

Correspondencia:
Dr. A. S. Rubiales
Oncología Médica
Hospital Clínico Universitario
C/ Ramón y Cajal, 3
E-47005 Valladolid
asrubiales@hotmail.com