

## FEC SEGUIDO DE PACLITAXEL SEMANAL EN B CON CÁNCER DE MAMA OPERA

### ARTÍCULO ORIGINAL

Miguel Martín, Alvaro Rodríguez-Lescure, Amparo Ruiz, et al. Randomized Phase 3 Trial of Fluorouracil, Epirubicin, and

#### INTRODUCCIÓN

Los taxanos son una de las clases de fármacos más activos en cáncer de mama metastásico y su papel en el contexto de la adyuvancia del cáncer de mama ha sido ampliamente evaluado. Las estrategias de tratamiento empleadas han incluido la administración tanto de paclitaxel como de docetaxel, bien en pauta semanal o trisemanal.

#### DISEÑO E INTERVENCIÓN

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico, que comparó la administración de 6 ciclos de FEC administrados cada 21 días (5-FU 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> y ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>) con un esquema secuencial consistente en 4 ciclos de FEC cada 21 días, a las mismas dosis que en el brazo control, seguido de paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en pauta semanal por 8 semanas.

Las pacientes elegibles para el ensayo fueron mujeres de 18 a 75 años operadas de carcinoma de mama T1 a T3 que presentarían afectación ganglionar en la linfadenectomía axilar.

#### OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de enfer-

medad a 5 años. Como objetivos secundarios se analizaron la supervivencia global, la toxicidad y el valor pronóstico y predictivo de la expresión del receptor hormonal y de HER-2/neu.

#### RESULTADOS

Un total de 1246 pacientes resultaron elegibles y fueron aleatorizadas en el estudio. Además, se dispuso de la muestra del tumor de 928 pacientes para el análisis del receptor hormonal y de HER-2.

Los dos grupos de tratamiento estaban bien equilibrados en cuanto a los factores pronóstico conocidos, excepto la tasa de pacientes con expresión positiva del receptor de estrógeno que fue superior en la rama de paclitaxel (84 % vs 79%,  $p = 0.024$ ). No hubo desequilibrio en los factores pronóstico de las 928 pacientes de las que se realizó análisis de biomarcadores en el tumor.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue superior en el brazo de FEC-paclitaxel de forma estadísticamente significativa (78.5% vs 72.1%, diferencia absoluta = 6.4%, 95% CI = 1.6% a 11.2%;  $P = .006$  log-rank test). En términos relativos, FEC-paclitaxel se asoció a una reducción del riesgo de recaída del 23% (HR de

recaída = 0.77, 95% CI = 0.62 a 0.95;  $P = .022$ ). Esta diferencia se debió principalmente a un descenso de las recaídas a distancia.

Así mismo, se detectó una tendencia a una mayor supervivencia global que no alcanzó la significación estadística. Las pacientes en la rama de FEC-paclitaxel presentaron una reducción de mortalidad del 22% (HR ajustada = 0.78, 95% CI = 0.57 a 1.06;  $P = .110$ ), lo que en términos absolutos supuso un incremento en la tasa de supervivencia a 5 años de un 2.8% (95% CI = 0% a 6.4%;  $P = .109$ ), pasando del 87.1% al 89.9%.

El análisis de factores moleculares pronóstico y predictivos se llevó a cabo en las 928 pacientes de las que se disponía de muestra tumoral. En total, el 20% de las pacientes presentaba amplificación de HER-2 determinado por FISH, y el 65.5% tenía expresión del receptor hormonal determinado por inmunohistoquímica. El análisis de regresión de Cox demostró que el tipo de quimioterapia, el número de ganglios aislados, el tamaño tumoral, la expresión de receptor hormonal y la amplificación de HER-2 eran factores pronóstico independientes asociados a la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, no se demostró que la edad, ni la interacción del trata-

## EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DE PACIENTES TRATADO CON AFECTACIÓN AXILAR.

*Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 805-814.*

miento de paclitaxel con HER-2 o con el receptor hormonal, estuvieron asociadas a la supervivencia.

### CONCLUSIÓN

La administración tras la cirugía de 4 ciclos de FEC seguidos de paclitaxel en pauta semanal por 8 semanas, incrementa de forma estadísticamente significativa la supervivencia libre de enfermedad de pacientes con cáncer de mama y afectación axilar. Este estudio no ha podido demostrar que la administración de paclitaxel imprima mayor supervivencia en ningún subgrupo de paciente en función de la expresión del receptor hormonal o de la amplificación de HER-2.

### COMENTARIOS

El beneficio de la administración de taxanos en pacientes con cáncer de mama y ganglios positivos ha sido demostrado por un número significativo de ensayos clínicos y un meta-análisis. Actualmente disponemos de estudios que avalan el empleo tanto de docetaxel como de paclitaxel, bien en pauta secuencial o de forma concurrente con un esquema de antraciclinas. El estudio que se comenta exploró la administración secuencial de paclitaxel en pauta semanal. Además, se realizó un análisis exploratorio de

biomarcadores con fines pronósticos y predictivos.

### El empleo de paclitaxel secuencial

Los resultados del estudio GEICAM 9906 demuestran un claro beneficio en supervivencia libre de enfermedad con la administración de paclitaxel de forma secuencial tras 4 ciclos de FEC. Este hecho ya había sido demostrado en dos grandes estudios americanos, el CALGB 9344 y el NSABP B-28, con algo más de 3000 pacientes en cada uno. Sin embargo, en estos dos estudios la rama control consistió en 4 ciclos de AC, mientras que en la rama experimental el paclitaxel se administraba por 4 ciclos en pauta trisemanal tras 4 ciclos de AC. Debido a este diseño, se desconoce si la diferente duración de la quimioterapia (24 vs 12 semanas) fue el motivo de la mejora en la supervivencia libre de enfermedad, o si esta era debida realmente a la asociación de paclitaxel. El estudio español parece despejar las dudas, puesto que la duración de la quimioterapia fue prácticamente igual en ambos brazos de tratamiento al comparar el tratamiento experimental (4 FEC cada 21 días seguido de 8 semanas de paclitaxel) con 6 ciclos del mismo esquema FEC en pauta trisemanal. Además, la magnitud del beneficio fue similar a la obtenida

en los 2 grandes estudios americanos, en los que se incrementó la SLE a 5 años en un 5% (C9344) y un 4% (B-28), por un incremento del 6% en el estudio G9906.

### El esquema de paclitaxel semanal

Una segunda característica diferencial del estudio español fue la administración de paclitaxel en pauta semanal. Este esquema de administración se ha demostrado superior al esquema trisemanal en enfermedad metastásica, hecho que se ha explicado, entre otros, por un efecto antiangiogénico del tratamiento semanal consistente en una acción antiproliferativa frente a las células del endotelio vascular. La administración de paclitaxel en pauta semanal también ha superado a la pauta trisemanal en el contexto del tratamiento adyuvante. El estudio ECOG 1199 incluyó 5050 pacientes (sólo un 10% con ganglios negativos) que tras 4 ciclos de AC eran aleatorizadas, en un diseño 2x2, a la administración de paclitaxel versus docetaxel, y ambos a su vez a una pauta trisemanal por 4 ciclos o una pauta semanal por 12 semanas. La administración de paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> por 12 semanas, se demostró superior a 4 ciclos de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en pauta trisemanal, tanto en supervivencia libre de enfermedad (HR 1,27; incremento

absoluto del 4%;  $p=0.006$ ) como en supervivencia global (HR1,32; incremento absoluto 3%;  $p=0.01$ ).

Los resultados del estudio GEICAM 9906 confirman el beneficio de la pauta semanal. Pero, ¿qué esquema de paclitaxel semanal escoger? Desconocemos si alguno de los dos esquemas pueda ser superior al otro. Si bien existen ciertas diferencias en el número de ciclos (12 vs 8) y la dosis de paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup> vs 100 mg/m<sup>2</sup>) entre el estudio E1199 y G9906, estas no parecen tan relevantes como para que se traduzcan en diferencias de supervivencia. Por ello la elección de uno u otro esquema se debería basar más en aspectos de tolerancia, experiencia y logística.

## Análisis de biomarcadores

La definición de los distintos subtipos de cáncer de mama (luminal A, luminal B, basal like y HER-2) en base a un distinto perfil de expresión genómica, y su correlación con un perfil de expresión inmunohistoquímica, ha cambiado en gran manera la concepción clásica del cáncer de mama como una enfermedad única en la que el pronóstico venía determinado casi exclusivamente por la estadificación TNM.

Otro de los efectos de esta nueva clasificación ha sido el análisis retrospectivo de algunos ensayos clínicos con el fin de explorar si alguno de los subtipos se beneficia-

ba más o menos de una determinada terapéutica. Si embargo, los resultados obtenidos han sido ciertamente dispares. Por ejemplo, un análisis del impacto en la supervivencia de la asociación de paclitaxel en el estudio CALGB 9344 demostraba un claro beneficio en las pacientes con receptores negativos, mientras que las pacientes con receptores positivos apenas se beneficiaban. Sin embargo, esta misma hipótesis no pudo ser demostrada cuando se realizó un análisis de supervivencia derivada del empleo de docetaxel en los estudios BCIRG 01 y PACS 01 atendiendo a la expresión del receptor de estrógeno. En ambos estudios, se observó un claro beneficio en las ramas de docetaxel que fue independiente de la expresión de receptores hormonales.

Por otra parte otro estudio retrospectivo del ensayo CALGB 9344 realizado con muestras de 1322 pacientes, demostraba que las mujeres con sobre-expresión o amplificación de HER-2 se beneficiaban de la asociación de paclitaxel independientemente de la expresión del receptor hormonal, mientras que las pacientes HER-2 negativo con expresión positiva del receptor de estrógeno no se beneficiaban. Por el contrario, en el análisis realizado en el estudio de GEICAM no se ha llegado a demostrar que ningún perfil de pacientes, atendiendo a la expresión de HER-2 o del receptor de estrógenos, se beneficie más de la administración de paclitaxel.

La validación de un marcador pronóstico o predictivo para su empleo en la práctica asistencial requiere: la realización de un ensayo clínico prospectivo, adecuadamente diseñado (donde uno de los objetivos sea analizar el impacto de dicho factor) y convenientemente dimensionado (para poder obtener un resultado fiable). Los análisis retrospectivos están sujetos a un número significativo de sesgos que pueden hacernos errar en la interpretación de un determinado resultado. Por ejemplo, el beneficio de paclitaxel en las pacientes HER-2 positivo del estudio C 9344 podría ser secundario a una mayor duración del tratamiento y no necesariamente a la administración de paclitaxel.

## CONCLUSIONES FINALES

El esquema FEC-paclitaxel semanal ensayado en el estudio GEICAM 0199 es un tratamiento seguro y con eficacia demostrada en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama y afectación axilar.

Aún no disponemos de suficiente evidencia para seleccionar un tratamiento de quimioterapia adyuvante atendiendo exclusivamente a un determinado perfil de expresión de biomarcadores.

**Dr. Antonio González**

Miembro de la Junta Directiva de SEOM  
Oncólogo Médico del Hospital Ramón y Cajal de Madrid

23 de junio de 2008