

Abstract publicado en JNCI: Estudio GEICAM 9906

Randomized Phase 3 Trial of Fluorouracil, Epirubicin, and Cyclophosphamide Alone or Followed by Paclitaxel for Early Breast Cancer

Miguel Martín, Álvaro Rodríguez-Lescure, Amparo Ruiz, Emilio Alba, Lourdes Calvo, Manuel Ruiz-Borrego, Blanca Munárriz, César A. Rodríguez, Carmen Crespo, Enrique de Alava, José Antonio López García-Asenjo, María Dolores Guitián, Sergio Almenar, Jesús Fernando González-Palacios, Francisco Vera, José Palacios, Manuel Ramos, Jose Manuel Gracia Marco, Ana Lluch, Isabel Alvarez, Miguel Angel Seguí, José Ignacio Mayordomo, Antonio Antón, José Manuel Baena, Arrate Plazaola, Alfonso Modolell, Amadeu Pelegrí, Jose Ramón Mel, Enrique Aranda, Encarna Adrover, José Valero Álvarez, José Luis García Puche, Pedro Sánchez-Rovira, Sonia Gonzalez, José Manuel López-Vega

On behalf of the GEICAM 9906 Study Investigators

Affiliations of authors:

Departments of Medical Oncology (MM) and Pathology (JALGA), Hospital Universitario San Carlos, Madrid, Spain; Department of Medical Oncology, Hospital Universitario de Elche, Elche, Spain (ARL); Departments of Medical Oncology (AR) and Pathology (S. Almenar), Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, Spain; Department of Medical Oncology, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, Spain (E. Alba); Departments of Medical Oncology (LC) and Pathology (MDG), Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña, Spain; Departments of Medical Oncology (MR) and Pathology (JP), Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, Spain; Departments of Medical Oncology (BM) and Pathology (FV), Hospital La Fe, Valencia, Spain; Department of Medical Oncology, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain (CAR); Departments of Medical Oncology (CC) and Pathology (JFGP), Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain; Department of Pathology, Centro de Investigación del Cáncer, Salamanca, Spain (E. de Alava); Department of Medical Oncology, Centro Oncológico de Galicia, La Coruña, Spain (MR); Department of Medical Oncology, Hospital de Cabueñes, Gijón, Spain (JMGM); Department of Medical Oncology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain (AL); Department of Medical Oncology, Hospital de Donostia, San Sebastián, Spain (IA); Department of Medical Oncology, Hospital Parc Taulí, Sabadell, Spain (MAS); Department of Medical Oncology, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, Spain (JIM); Department of Medical Oncology, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, Spain (AA); Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario Puerta del Mar, Cádiz, Spain (JMB); Department of Medical Oncology, Instituto Oncológico de Guipúzcoa, San Sebastián, Spain (A. Plazaola); Department of Medical Oncology, Clínica Corachan, Barcelona, Spain (AM); Department of Medical Oncology, Hospital Universitario San Joan de Reus, Tarragona, Spain (A. Pelegrí); Department of Medical Oncology, Complejo Hospitalario Xeral Calde, Lugo, Spain (JMM); Department of Medical Oncology, Hospital Provincial de Córdoba, Córdoba, Spain (E. Aranda); Department of Medical Oncology, Hospital General de Alicante, Alicante, Spain (E. Adrover); Hospital Provincial de Zamora, Zamora, Spain (JVA); Department of Medical Oncology, Hospital San Cecilio de Granada, Granada, Spain (JLGP); Department of Medical Oncology, Hospital Ciudad de Jaén, Jaén, Spain (PSR); Department of Medical Oncology, Mutua de Terrasa, Terrasa, Spain (SG); Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain (JMLV).

Correspondence to:

Miguel Martín, MD, Servicio de Oncología Medica, Hospital Universitario San Carlos, Ciudad Universitaria s/n, 28040 Madrid, Spain (e-mail: mmartin@geicam.org).

Background:

Taxanes are among the most active drugs for the treatment of metastatic breast cancer, and, as a consequence, they have also been studied in the adjuvant setting.

Methods:

After breast cancer surgery, women with lymph node–positive disease were randomly assigned to treatment with fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC) or with FEC followed by weekly paclitaxel (FEC-P). The primary endpoint of study—5-year disease-free survival (DFS)—was assessed by Kaplan–Meier analysis. Secondary endpoints included overall survival and analysis of the prognostic and predictive value of clinical and molecular (hormone receptors by immunohistochemistry and HER2 by fluorescence in situ hybridiza-

tion) markers. Associations and interactions were assessed with a multivariable Cox proportional hazards model for DFS for the following covariates: age, menopausal status, tumor size, lymph node status, type of chemotherapy, tumor size, positive lymph nodes, HER2 status, and hormone receptor status. All statistical tests were two-sided.

Results:

Among the 1246 eligible patients, estimated rates of DFS at 5 years were 78.5% in the FEC-P arm and 72.1% in the FEC arm (difference = 6.4%, 95% confidence interval [CI] = 1.6% to 11.2%; $P = .006$). FEC-P treatment was associated with a 23% reduction in the risk of relapse compared with FEC treatment (146 relapses in the FEC-P arm vs 193 relapses in the FEC arm, hazard ratio [HR] = 0.77,

95% CI = 0.62 to 0.95; $P = .022$) and a 22% reduction in the risk of death (73 and 95 deaths, respectively, HR = 0.78, 95% CI = 0.57 to 1.06; $P = .110$). Among the 928 patients for whom tumor samples were centrally analyzed, type of chemotherapy (FEC vs FEC-P) ($P = .017$), number of involved axillary lymph nodes ($P < .001$), tumor size ($P = .020$), hormone receptor status ($P = .004$), and HER2 status ($P = .006$) were all associated with DFS. We found no statistically significant interaction between HER2 status and paclitaxel treatment or between hormone receptor status and paclitaxel treatment.

Conclusions: Among patients with operable breast cancer, FEC-P treatment statistically significantly reduced the risk of relapse compared with FEC as adjuvant therapy.





Dr. Miguel Martín

Entrevista al Dr. Miguel Martín, presidente de GEICAM y miembro de Junta Directiva de la SEOM.

**“Taxol mejora el tratamiento estándar
en pacientes con cáncer de mama operado”**

Investigadores de 65 centros españoles han participado en un estudio que se publica en el último número de Journal of the National Cancer Institute. Estudio que demuestra que añadir taxol a la terapia adyuvante estándar del cáncer de mama disminuye las recidivas. El régimen del ensayo en fase III, denominado Geicam 9906, y dirigido por el mismo GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama), puede convertirse en nuevo referente terapéutico a nivel mundial.

Hemos hablado con el Dr. Miguel Martín, presidente de GEICAM y miembro de Junta Directiva de SEOM y uno de los principales autores de la investigación, para entrevistarle al respecto.

• **Dr. Martín, ¿podría explicarnos las repercusiones más importantes del estudio Geicam 9906?**

Este estudio es una demostración de que en España se puede hacer investigación clínica de primer nivel. Se trata de un estudio español, formado por oncólogos médicos españoles, que empezó en el año 1999. Un estudio puramente académico y no patrocinado por la Industria farmacéutica; es puramente financiado por GEICAM. Su relevancia se hace efectiva por haber sido publicado en la revista de mayor impacto del campo de la Oncología, en Journal of the National Cancer Institute. Publicar aquí no es nada fácil, hay muy pocos artículos que terminen publicados en esta revista. El estudio GEICAM 9906 es el ensayo clínico más grande de la Oncología Médica española, con respecto al número de pacientes reclutadas, más de 1200.

• **¿Teníamos entendido que el más grande era el estudio Target 0?**

El Target 0 tenía 1100 pacientes reclutadas aproximadamente, pero

el Geicam 9906 además es más antiguo con respecto a la recogida de datos. Este estudio ha sido aceptado por esta revista esencialmente por dos motivos: primero, porque tiene una gran calidad técnica, de diseño, de conducción... y segundo, porque es un estudio que acaba con incertidumbres de otros estudios pasados: había dos estudios americanos con un diseño similar a éste que comparaban cuatro ciclos de quimioterapia con antraciclinas con lo mismo, pero añadiendo cuatro ciclos de taxol y en esos estudios se vio que los ocho ciclos eran mejor que simplemente los cuatro previos, pero la pregunta era ¿es mejor porque añades taxol o porque aplicas ocho ciclos en vez de cuatro?. Entonces GEICAM comenzó este estudio para argumentar esta pregunta haciendo que la duración de las dos ramas comparadas, la estándar y la que tenía taxol, fueran idénticas. Fue entonces cuando se contestó definitivamente a la pregunta de si taxol añade o no beneficio a la terapia estándar y la respuesta es sí.

Este estudio reclutó a mujeres operadas de cáncer de mama con ganglios axilares positivos tratadas con terapia estándar - con inicio en el año '99 (terapia estándar FEC). Queríamos ver si añadiendo taxol semanal se conseguía aumentar la curación. El estudio ha demostrado que hay un 6,5% de aumento en las curaciones, una cifra que puede parecer pequeña, pero que realmente no lo es porque el cáncer de mama es una enfermedad muy frecuente. Actualmente se diagnostican anualmente en España 13.000 casos nuevos y en el mundo un millón, y el 6,5% representa unos 850 casos en España y de un millón, casi 70.000 casos. Podemos hacer que muchas mujeres se curen añadiendo taxol a la terapia estándar.

Este estudio no se va a aplicar exclusivamente en España, sino en todo el mundo. Va a ser la nueva terapia estándar.

Este reconocimiento es un síntoma de la madurez de la Oncología española. Publicamos en revistas de primer nivel, aspecto que antes estaba reservado a muy pocos grupos internacionales siendo en su gran mayoría americanos, y si no grupos multinacionales. Del mismo modo, el gran número de publicaciones en ASCO, en el Congreso por excelencia, pone de relieve el alto nivel de la investigación científica española.

Gran cantidad de expertos americanos y europeos fueron a comentarnos que había sido una injusticia que se llevara el estudio Target 0 a póster general. La

Oncología española tiene un prestigio notable a nivel mundial. Muestra de ello ha sido que hubiese un gabinete de prensa de SEOM en ASCO. Esto ha sido un hecho clave: somos un referente y en un futuro no descarto tener un stand en ASCO. Hay que empezar por algo y esto ha sido un punto de inflexión.

Además en un futuro próximo se van a publicar cinco o seis estudios españoles muy importantes. Esto va a incrementar la presencia de la investigación clínica española a nivel mundial.

- **¿Este estudio GEICAM 9906 no se ha llevado a ASCO?**

Se llevó a San Antonio hace cuatro años; se llevaron los datos preliminares, pero ahora se publican los datos finales. GEICAM tenía muchos estudios que presentar y había que elegir los más novedosos para no saturar con peticiones a ASCO. En mama hay tres congresos anuales muy importantes y GEICAM intenta repartir sus publicaciones.

- **¿El beneficio de taxol es solo para pacientes con cáncer de mama operado?**

Sí, se convertirá en el tratamiento estándar en pacientes operadas de cáncer de mama con extirpación de la misma y de los ganglios axilares afectados. Sabemos que si no se les hace nada a estas mujeres, un 80% recaen. Si se pone la terapia estándar (FEC) se curan aproximadamente un 70% y añadiendo taxol aumentamos la curación a un 76,5%. Es un

paso más de los múltiples que se van realizando.

El cáncer de mama en los años '80 tenía una tasa de curación completa del 50% y hoy en día se curan más del 80%. Este aumento se va consiguiendo poco a poco, con pequeños porcentajes del 5 o el 6% cada pocos años.

El estudio GEICAM 9906 ha sido un estudio muy colaborativo entre oncólogos y patólogos. Muchos patólogos son autores del ensayo clínico porque gracias a su dedicación se ha podido conseguir numerosas muestras tumorales; se han analizado más del 75% de muestras de las pacientes por lo que se han podido obtener datos moleculares y análisis biológicos.

Este ensayo clínico español ha tenido tanto impacto que incluso ha sido comentado en el editorial del Journal of the National Cancer Institute por Clifford Hudis, experto en cáncer de mama del Hospital Memorial Kettering Cancer Center de Nueva York.

*Nuestra más sincera
enhorabuena al Grupo
GEICAM.*

*En España se puede
hacer investigación
clínica de
primer nivel*

I REUNIÓN ANUAL GEICAM DE AVANCES EN CÁNCER DE MAMA (RAGMA)



De izda. a dcha. el doctor Rowan Chlebowski, de la Universidad de UCLA que ofreció una conferencia sobre la relación entre THS y riesgo de cáncer de mama; M^a José Mora, primera española que ha participado en el estudio Excel y el doctor José Enrique Alés, coordinador del Comité Organizador de la I Reunión RAGMA.

El 13 y 14 de junio de 2008 se celebró en Madrid la I Reunión GEICAM de avances en cáncer de mama bajo la coordinación del Dr. Enrique Alés. Cerca de 300 expertos se reunieron en el Hotel Eurobuilding para debatir y analizar los principales avances en el diagnóstico y tratamiento del tumor mamario, que organizó el Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama (GEICAM).

Las novedades en prevención, el factor hereditario, la posibilidad de individualizar el tratamiento, cómo influye la alimentación y los hábitos de vida en la aparición

de este tumor y la vida después del cáncer fueron algunos de los temas que se abordaron durante estos días. “Desde su creación”, afirmó el doctor Miguel Martín, presidente de GEICAM, “GEICAM ha celebrado encuentros bianuales para debatir los últimos avances en la detección y manejo de esta enfermedad. En esta ocasión, vamos a tener la oportunidad de analizar las últimas novedades que se han presentado en el congreso de referencia, el de la Asociación Americana de Oncología (ASCO), que a primeros de junio se celebró en Chicago”.

Por su parte, el doctor José Enrique Alés, coordinador del Comité Organizador, señaló que el objetivo de esta I Reunión RAGMA, es disponer de una herramienta de actualización permanente en todo lo que se refiere al cáncer de mama. “Algo que cada vez resulta más complicado por la confluencia de las distintas especialidades que intervienen en el seguimiento y abordaje de esta enfermedad”.

Entre los últimos avances terapéuticos presentados en ASCO, destacaron los datos de un estudio que, en palabras del doctor Alés, “ha resultado muy sorprendente y totalmente inesperado. Se ha visto que el tratamiento con un bifosfonato, el ácido zoledrónico, disminuye la recaída de cáncer de mama. No sólo ha mostrado su eficacia en la reducción de la osteoporosis asociada a la terapia hormonal, sino también en la recaída de este tumor. Un hallazgo que realmente no se esperaba, aunque es preciso confirmar con nuevos estudios”.

En la reunión de Chicago, se puso de relieve el potencial de las terapias biológicas en cáncer de mama. Así se ha visto que el beneficio de trastuzumab en pacientes HER2 positivo no se agota aunque la paciente haya sido tratada en anteriores líneas con este anticuerpo monoclonal humanizado. También se ha observado que la situación de estas mujeres mejora con la com-

binación de este fármaco más lapatinib, un inhibidor de la tirosinquinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico de tipo 2. Otro estudio demostró que añadir a la quimioterapia un antiangiogénico, el bevacizumab, puede contribuir a detener el avance de la enfermedad.

Algunos de estos avances permiten empezar a hablar de tratamientos individualizados a las características de cada paciente. “Teniendo en cuenta que cada vez es más amplio el abanico de posibilidades terapéuticas, es imprescindible que la paciente esté informada sobre todas ellas para que sea ella misma quien decida qué terapia desea recibir”, aseguró el doctor Miguel Martín.

El doctor Rowan Chlebowski, del Instituto de Investigación Biomédica Los Ángeles en Harbor, del Centro Médico UCLA de California en Los Ángeles, analizó los pros y contras de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) en relación al cáncer de mama. Uno de los hallazgos más recientes ha sido la confirmación de la relación que existe entre determinados tipos de THS y el aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas en el estudio Women’s Health Initiative (WHI), que llevó cabo el doctor Chlebowski en Estados Unidos, con 16.608 mujeres postmenopáusicas de entre 50 y 79 años. El estudio fue suspendido tres años antes de que finalizara, al constatar que la combinación de estrógenos y progestágenos aumentaba el riesgo de cáncer de mama, así como la aparición de



Panorámica de una sala.

Ha resultado muy sorprendente y totalmente inesperado. Se ha visto que el tratamiento con un bifosfonato, el ácido zoledrónico, disminuye la recaída de cáncer de mama

ictus y enfermedad coronaria. Chlebowski señaló que además de todo esto esta terapia también induce a un diagnóstico tardío del cáncer de mama y a la aparición de mamografías anormales. Un par de años después de haber suspendido el tratamiento, en Estados Unidos se redujo un 13% la incidencia de este tumor. Tal y como aclaró el doctor Alés, “estos

datos en España son sólo parcialmente aplicables, ya que de entrada el porcentaje de mujeres en THS es mucho menor que en Estados Unidos, con lo que el impacto siempre será menor. El doctor Chlebowski realizó una extrapolación, partiendo de los resultados obtenidos en Estados Unidos, al entorno español”.

Otro de los temas abordados durante la reunión fue el cáncer de mama hereditario. Entre un 5 y un 10% de estos tumores son hereditarios. Se sabe que están relacionados con la mutación de los genes denominados BRCA 1 Y BRCA 2. Así las mujeres que presentan una alteración en estos genes presentan un riesgo de entre un 50 y un 85% de sufrir cáncer de mama a lo largo de su vida, frente al 10% de la población general.