Resultados del estudio GEICAM/2009-05: "Estudio fase II randomizado del tratamiento continuo versus tratamiento estándar con capecitabina en pacientes con cáncer de mama metastásico".

NOELIA MARTINEZ JAÑEZ, MANUEL RAMOS, LOURDES CALVO, ANA LLUCH, PILAR ZAMORA, MONTSERRAT MUÑOZ, EVA CARRASCO, ANNA GONZALEZ-NEIRA, DANIELA CARONIA, MIGUEL MARTIN

Málaga 2011 SEOM

Antecedentes

- **El esquema de capecitabina actualmente recomendado en CMM (1.250mg/m^2 dos veces al día, d1–14, q21d, Xint: intermitente), se basa en datos de un pequeño estudio fase II de cáncer colorectal.**
- **Este esquema de dosis produce efectos adversos no deseados en una proporción importante de pacientes.**
- **Se deberían investigar otros esquemas en cáncer de mama mediante estudios prospectivos y randomizados.**
- **El estudio fase II randomizado GEICAM/2009-05 se diseñó para investigar si la administración de una dosis continua de capecitabina disminuiría la gravedad de los efectos adversos manteniendo la eficacia.**

CMM = Cáncer de Mama Metastásico

Diseño y Tratamiento del estudio.

- CMM HER2-negativo
- ≥1 lesión medible*
- <2 líneas previas para CMM
- ECOG PS ≤2
- Esperanza de Vida ≥3 meses
- Función renal, hepática y reserva de médula ósea adecuadas
- No capecitabina previa
- No metástasis en SNC

RANDOMIZACIÓN

Brazo A
X intermitente (Xint)
1,250mg/m^2 b.i.d.
d1–14, q21d

Brazo B
X continuo (Xcont)
800mg/m^2 b.i.d.
d1–21, q21d

Intensidad de dosis planeada:

Xint	11,666mg/m^2/semana
Xcont	11,200mg/m^2/semana

*Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST)
ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group performance status

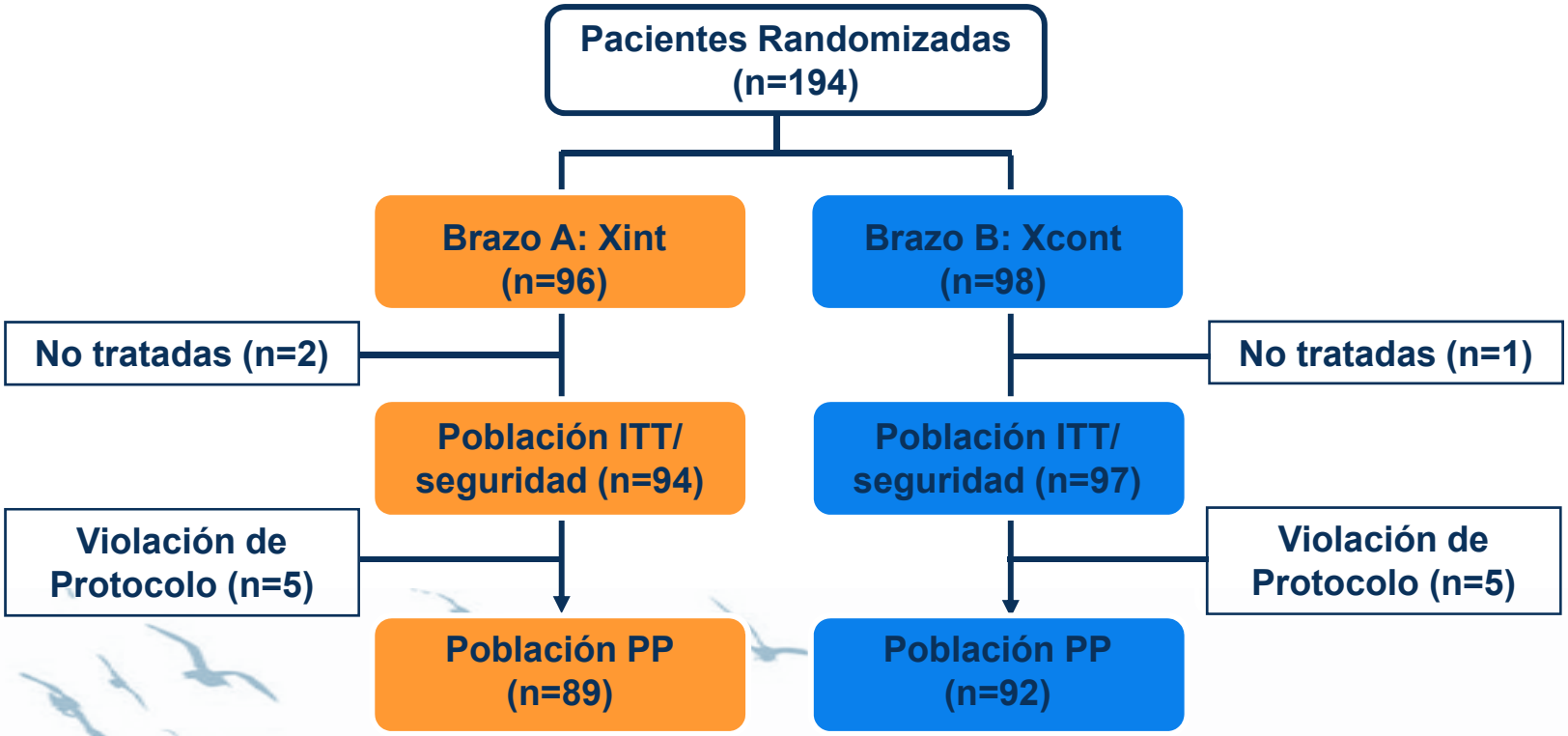
Objetivos y tamaño muestral

- **Primario**
  - Valorar la No inferioridad en términos de TP a un año de tratamiento, de Xcont vs Xint.
- **Secundario**
  - Diferencias en las medianas de TP, TFT, SLE y SG supervivencia global entre ambos brazos de tratamiento (Kaplan-Meier).
  - Seguridad, específicamente Síndrome Mano-Pie (SMP).
  - Estudio de polimorfismos CES2, CDD, TP, DPD, TS.
  - TRO (completa + respuestas parciales) y beneficio Clínico (TRO + enfermedad estable >3 meses)

Para demostrar la no inferioridad (<15%) en términos de TP en el primer año (asumiendo una tasa de TP en el 1er año del 20% y una mediana de TP de 5 meses), se requería incluir 88 pacientes evaluables por brazo, con un α de 0.05 y un β del 80%

TP = Tiempo hasta progresión; TFT = tiempo hasta el fracaso del tratamiento; SLE = Supervivencia libre de enfermedad; SG = supervivencia global; TRO = Tasa de Respuesta Objetiva

Distribución de Pacientes



ITT = intent-to-treat; PP = per protocol

Características Basales de las pacientes (ITT)

	Brazo A Xint (n=94)	Brazo B Xcont (n=97)
Mediana edad, años (rango)	**61 (34–87)**	**59 (29–81)**
Postmenopáusicas, n (%)	**60 (64)**	**60 (62)**
Exposición previa a quimioterapia*, n (%)		
Antraciclinas	**23 (25)**	**21 (22)**
Taxanos	**10 (11)**	**7 (7)**
Antraciclinas y taxanos	**44 (47)**	**52 (54)**
Tratamiento previo para enf metástasica, n (%)		
Quimioterapia	**58 (62)**	**55 (57)**
Hormonoterapia	**61 (65)**	**58 (60)**

Características iniciales del tumor (ITT)

	Brazo A Xint (n=94)	Brazo B Xcont (n=97)
Estatus Receptores Hormonales, n (%)		
Positivo*	**74 (79)**	**76 (78)**
Negativo	**18 (19)**	**16 (17)**
Desconocido	**2 (2)**	**5 (5)**
Estatus HER2 , n (%)		
Negativo	**94 (100)**	**94 (97)**
Positivo/Desconocido	**0**	**1(1)/2 (2)**
Tipo de metástasis, n (%)		
Visceral	**71 (76)**	**78 (80)**
No-visceral	**23 (24)**	**19 (20)**
Localizaciones metastásicas, %**		
1 / 2 / ≥3	**44 / 29 / 27**	**51 / 27 / 22**

***Incluye receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positivo.**
**** Incluye una paciente con metástasis en SNC.**

Exposición a Capecitabina

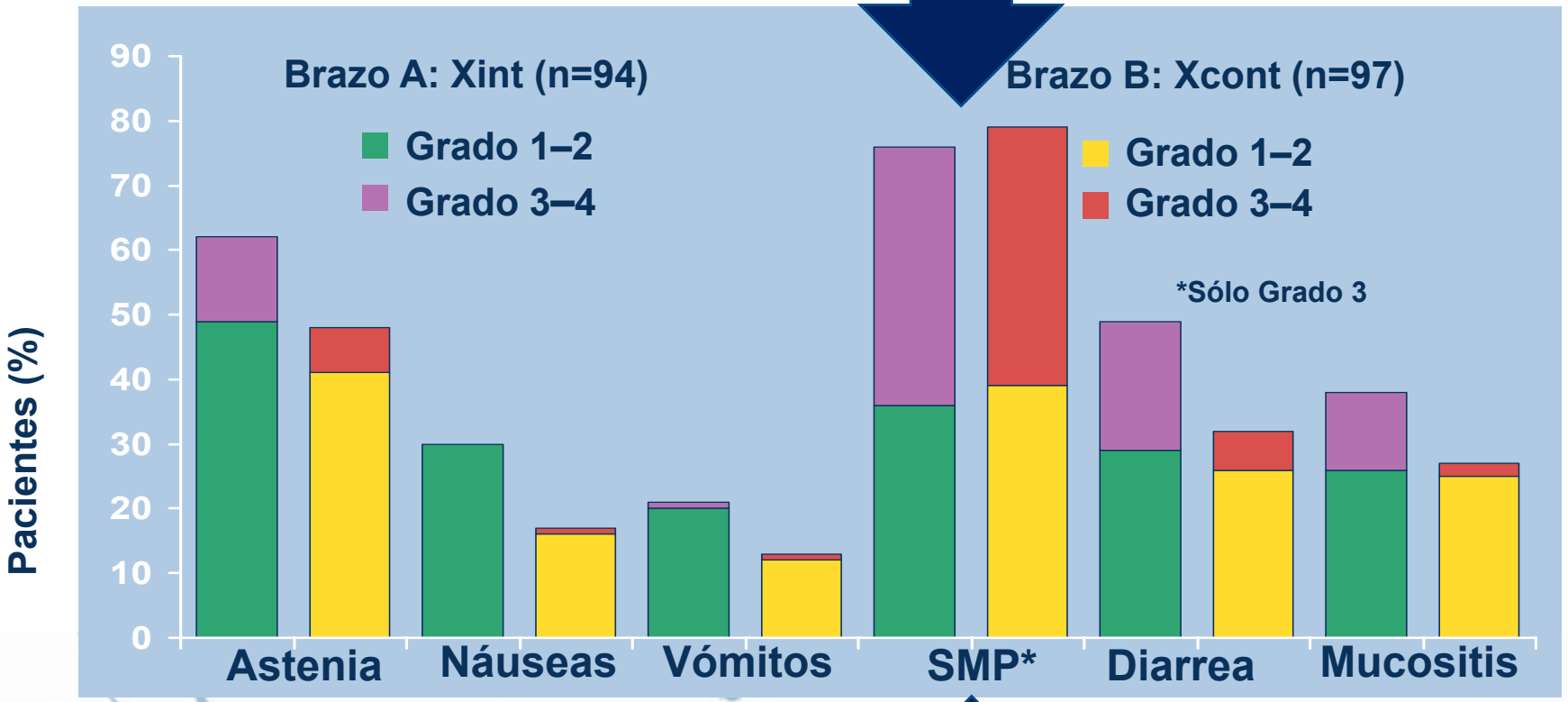
	Brazo A Xint (n=94)	Brazo B Xcont (n=97)
Mediana número de ciclos	7	6
Mediana duración de la terapia, semanas	23	22
Mediana de la intensidad de dosis, mg/m^2/semana	9,448	9,193
Mediana relativa de la intensidad de dosis	0.81	0.82
Retrasos de dosis, %		
Pacientes	60	52
Ciclos	16	14
Pacientes con reducción de dosis, %	63	49

Toxicidad hematológica Grado 3–4

Pacientes con evento, %	Brazo A Xint (n=94)	Brazo B Xcont (n=97)
Hemoglobina	1	2
Recuento absoluto de neutrófilos	5	1
Neutropenia febril*	3	1
Plaquetas	3	0

*Se encontró que una de estas pacientes tenía deficiencia de DPD y presentó mucositis severa y diarrea.

Toxicidad No Hematológi



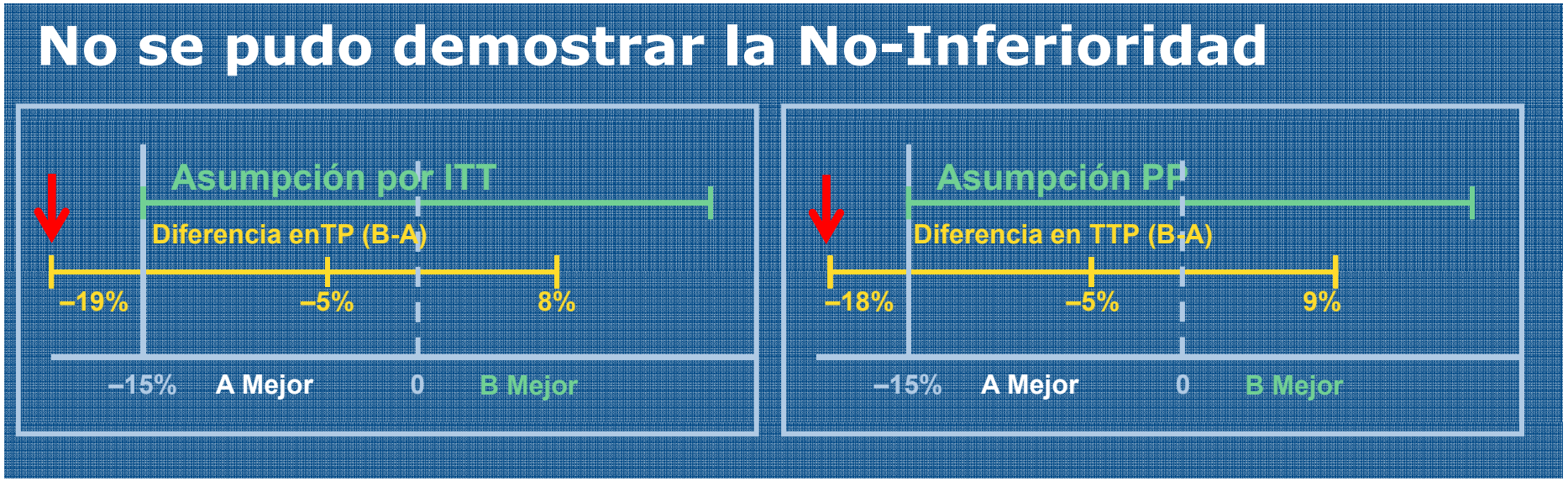
Dos polimorfismos en los genes T UTR del 6pb) y CES2 [C823G (promoter)] asociados co Síndrome Mano-Pie grado 3

Tasa de Respuesta Objetiva

	Población ITT		Población PP	
n (%)	Brazo A Xint (n=94)	Brazo B Xcont (n=97)	Brazo A Xint (n=89)	Brazo B Xcont (n=92)
Respuesta Completa	2 (2)	1 (1)	2 (2)	–
Respuesta Parcial	28 (30)	29 (30)	28 (31)	28 (30)
Enfermedad Estable	35 (37)	38 (39)	33 (37)	37 (40)
Progresión de la Enfermedad	19 (20)	23 (24)	16 (18)	21 (23)
Desconocido	10 (11)	6 (6)	10 (11)	6 (7)
ORR	30 (32)	30 (31)	30 (34)	28 (30)
Tasa de Beneficio Clínico	55 (59)	54 (56)	53 (60)	52 (57)

- **No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos brazos.**

Análisis de no-inferioridad

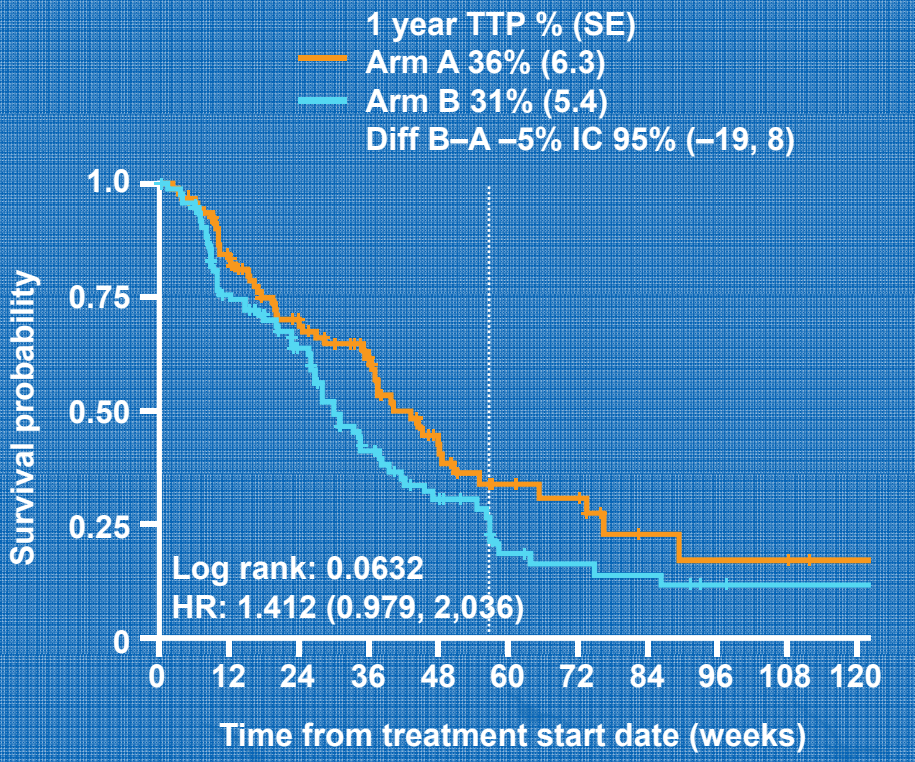


138 pacientes (65 Xint y 73 XCont) progresaron o fallecieron durante el primer año (53 pacientes censuradas: 29 Xint y 24 Xcont).

TP a 1 año:

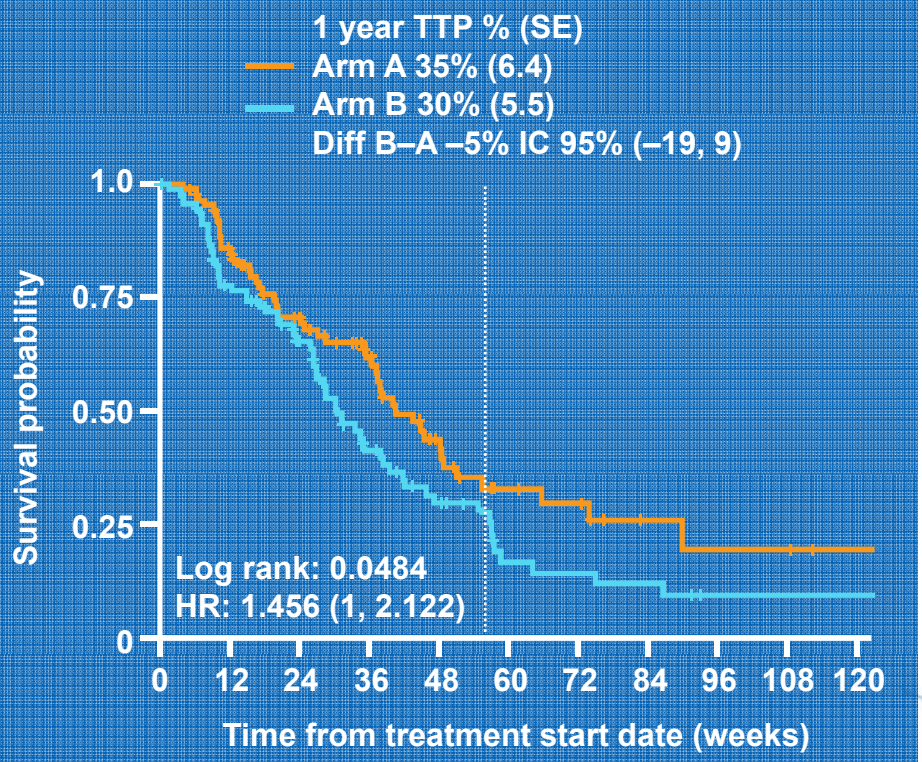
- **Población por Intención de Tratar: 36% vs 31% (A vs B: -5%)**
- **Población por Protocolo: 35% vs 30% (A vs B: -5%)**

Tiempo hasta progresión



Brazo	Patients	Event	Censored	Median (CI 95%)
A	94	54% (51)	46% (43)	40.29 (36.29, 50.71)
B	97	70% (68)	30% (29)	30.14 (26.14, 38.14)

ITT population



Brazo	Patients	Event	Censored	Median (CI 95%)
A	89	54% (48)	46% (41)	40.29 (35.29, 48.57)
B	92	71% (65)	29% (27)	30.14 (26.14, 38.14)

PP population

Conclusiones

- El estudio no pudo demostrar no inferioridad para Xcont (capecitabina continua a bajas dosis) frente al esquema estándar (Xint), a pesar de la similar intensidad de dosis y dosis acumulada.
- De hecho, el TP fue significativamente mayor con Xint (población por protocolo HR 1,412, p = 0,0484), con una tendencia a una mejor SG.
- La incidencia del síndrome mano-pie (SMP) fue similar en ambos brazos. Dos polimorfismos relacionados con el metabolismo de capecitabina (TS 3'UTR, CES2 C823G) se asociaron con el SMP grado 3.
- La **densidad de dosis** de capecitabina es más relevante que la intensidad de dosis o que la dosis total acumulada. Se deberían investigar, nuevos esquemas con mayor densidad de dosis (p.ej. administración semanal intermitente) en ensayos clínicos randomizados, para determinar si la eficacia y/o de seguridad de capecitabina se puede mejorar.