



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA METASTASICO HER 2 NEGATIVO, PRE-TRATADOS CON  
ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTÓRICA DE 5 AÑOS EN  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI IMSS**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**ONCÓLOGO MÉDICO**

**PRESENTA:**

**DRA. ALMA AZUCENA SEGURA CHAMA**

**ASESOR CLÍNICO: DR. MIGUEL ANGEL PLUMA JIMÉNEZ**

**ASESOR METODOLOGICO: DR GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA**

**MEXICO DF 2013**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**PROGRAMA DE RESIDENCIAS MÉDICAS ESPECIALIDAD: ONCOLOGÍA MÉDICA**

**BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA METASTASICO HER 2 NEGATIVO, PRE-TRATADOS CON  
ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTÓRICA DE 5 AÑOS EN  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI IMSS**

**ALUMNA: DRA. ALMA AZUCENA SEGURA CHAMA**

**ASESOR CLÍNICO: DR. MIGUEL ÁNGEL PLUMA JIMÉNEZ**  
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA HOSPITAL DE  
ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ASESOR METODOLÓGICO: DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA**  
JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL  
SIGLO XXI

*A MI AMADA VALERIA Y A MI AMADO  
ORLANDO GRACIAS POR ESTAR  
CONMIGO ESTA TESIS LLEVA MUCHO  
DE USTEDES, GRACIAS POR  
INSPIRARME Y POR ESTAR A MI LADO*

*CON TODO MI AMOR PARA LAS PERSONAS QUE HICIERON TODO EN LA  
VIDA PARA QUE YO PUDIERA LOGRAR MIS SUEÑOS, POR MOTIVARME Y  
DARME LA MANO CUANDO SENTIA QUE EL CAMINO TERMINABA, A  
USTEDES POR SIEMPRE MI CORAZON Y AGRADECIMIENTO*

*EMILIA Y PEDRO.*

CON CARIÑO A MIS HERMANAS  
ISABEL, EVA, CARMEN, BETY, BLANCA, Y REYNA  
A MI HERMANO DAVE, POR SU APOYO Y CONSEJOS.  
A MIS NIÑOS GISSET, MINERVA, JOEL, YOALI, OCTAVIO,  
PETER, ANGEL, NAOMI, KENET, EMILIO Y ELISA.

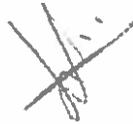
CON ADMIRACIÓN DR. MIGUEL ÁNGEL PLUMA, GRACIAS POR HABER  
FOMENTADO EN MÍ EL DESEO DE SUPERACIÓN Y EL ANHELO DE TRIUNFO  
EN LA VIDA, DE USTED ME LLEVO GRANDES ENSEÑANZAS.  
DR GABRIEL GONZALEZ, GRACIAS, POR LA PACIENCIA Y POR TODO EL  
APOYO A LO LARGO DE LA RESIDENCIA.

*CON ADMIRACION Y AGRADECIMIENTO A DR SILVA GRACIAS POR LAS  
ENSEÑANZAS, SU CONFIANZA Y APOYO. CON AGRADECIMIENTO A MIS  
MAESTROS DR RIVERA, DR VILLALOBOS, DR PEREZ, QUIENES EN ESTE  
ANDAR POR LA VIDA INFLUYERON CON SUS LECCIONES Y EXPERIENCIAS  
EN FORMARME Y PREPARARME PARA LOS RETOS QUE PONE LA VIDA.  
ACADA UNO DE USTEDES MIL GRACIAS.*

**BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA EN PACIENTES CON  
CÁNCER DE MAMA METASTASICO HER 2 NEGATIVO, PRE-TRATADOS CON  
ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTÓRICA DE 5 AÑOS EN  
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI IMSS**

*Alma A. Segura*  
**DRA ALMA AZUCENA SEGURA CHAMA**

**MEDICO RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA**



**DR MIGUEL ANGEL PLUMA JIMÉNEZ**

**ASESOR CLINICO**

*Gabriel González Ávila*  
**DR GABRIEL GONZALEZ ÁVILA**

**JEFE DE ENSEÑANZA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3602  
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 11/07/2012

**DR. MIGUEL ANGEL PLUMA JIMENEZ**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 NEGATIVO PRETRATADOS CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTORICA DE 5 AÑOS EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.**

que usted sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2012-3602-16

ATENTAMENTE

**DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RIOS**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

**IMSS**

SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

*Alma A. Segura*  
**DRA ALMA AZUCENA SEGURA CHAMA**

**MEDICO RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA**



**DR MIGUEL ANGEL PLUMA JIMÉNEZ**

**ASESOR CLINICO**

*Gabriel González Ávila*  
**DR GABRIEL GÓNZALEZ ÁVILA**

**JEFE DE ENSEÑANZA**

Instituto Mexicano del Seguro Social  
 Coordinación de Investigación en Salud  
 Informe de seguimiento técnico para protocolos

Periodo que abarca el informe técnico:				
Primer semestre	Segundo semestre	Tercer semestre	Cuarto semestre	Otro semestre <input checked="" type="checkbox"/>

Número de registro:	R-2012-3602-16
Título:	BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 NEGATIVO PRETRATADOS CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTORICA DE 5 AÑOS EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS.

Estado actual del protocolo de investigación en relación con el cronograma que se propuso:			
En tiempo	Terminado <input checked="" type="checkbox"/>	Atrasado	Cancelado
Justificación:			
Alternativas de solución:			

Fase de desarrollo del protocolo de Investigación:				
Estandarización de métodos o instrumentos	Recolección de datos (trabajo de campo)	Análisis de resultados	Redacción del escrito final	Trabajo publicado
			✓	

Nombre del alumno, Título de Tesis y Fecha de graduación del alumno e institución que avaló el curso (en caso de aplicar)			
Nombre	Título de tesis	Fecha de graduación	Institución
ALMA AZUCENA SEGURA CHAMA	BENEFICIO CLÍNICO DE CAPECITABINE MONODROGA, EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO HER 2 NEGATIVO, PRETRATADOS CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS. COHORTE HISTORICA DE 5 AÑOS EN HOSPITAL DE ONCOLOGIA IMSS SIGLO XXI	29/02/2012	IMSS

Referencia bibliográfica del trabajo de investigación si fue publicado:
---

Modificaciones metodológicas realizadas al protocolo de investigación:
--

2013-12-09

Fecha del Informe

Miguel Angel Pluma Jimenez

Investigador Responsable



## Contenido

### Sección

I.	ANTECEDENTES .....	2
II.	JUSTIFICACION.....	17
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA. ....	19
IV.	OBJETIVOS .....	19
V.	MATERIAL Y METODOS .....	19
VI.	PROCEDIMIENTOS .....	22
VII.	ANALISIS ESTADISTICO .....	23
VIII.	RECURSOS .....	23
IX.	CONSIDERACIONES ETICAS .....	23
X.	RESULTADOS .....	24
XI.	ANALISIS DE RESULTADOS .....	25
XII.	DISCUSION .....	34
XIII.	CONCLUSION .....	36
XIV.	BIBLIOGRAFIA .....	38
XV.	ANEXOS .....	50

## RESUMEN

Existe un alto porcentaje de pacientes diagnosticadas con cáncer de mama que desarrollaran enfermedad recurrente o metastásica, y hasta ahora no ha emergido un tratamiento estándar para su manejo en quienes han sido pre tratadas con antraciclinas y taxanos, existen varias recomendaciones para el grupo de pacientes HER2 negativos que han fallado a las líneas más activas de tratamiento, y son: capecitabine monodroga o en combinación con ixabepilona, vinorelbine oral monodroga o en combinación con capecitabine, ciclofosfamida oral monodroga y gemcitabine-carboplatino, entre otras. Se debe individualizar el enfoque en cada caso, tomando en cuenta la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico, las características clínicas, patológicas y biológicas del tumor, así como la decisión de la paciente para definir una estrategia terapéutica adecuada.

Uno de los objetivos primordiales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es mantener o mejorar la calidad de vida, y la quimioterapia oral parece favorecer este escenario, ya que tiene mayor aceptabilidad por las pacientes debido a su fácil administración, por ejemplo reduciendo la necesidad de visitas hospitalarias.

El objetivo de este estudio es describir cual es el beneficio clínico que puede obtenerse con capecitabine monodroga en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario) ya tratadas con antraciclinas y taxanos. Así como describir perfil de toxicidad de capecitabine, la tasa de respuesta global, tiempo a la progresión de la enfermedad, y sobrevida libre de progresión, valorando si existen o no factores pronósticos o predictivos para estos resultados. Es una cohorte histórica, de pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo (en el tumor primario) tratadas como se mencionó, con capecitabine monodroga que han recibido tratamiento con antraciclinas y taxanos o que presentaron progresión sobre estas líneas de tratamiento, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, este es un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal y longitudinal.

## I. ANTECEDENTES

En la actualidad, el cáncer de mama se considera como una enfermedad heterogénea, definida por perfiles genéticos diferentes, reconocida como la neoplasia más frecuente en mujeres en Norteamérica, Latinoamérica, y Europa afectando al menos a una de cada 8 mujeres, representando un problema de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.<sup>1,2.</sup>

La incidencia de cáncer de mama ha aumentado constantemente durante las últimas décadas, pero la mortalidad por cáncer de mama parece estar disminuyendo lo que sugiere un beneficio de la detección temprana y un tratamiento más eficaz.<sup>3</sup>

A pesar de las campañas de tamizaje y detección oportuna, se estima que a nivel mundial ocurren alrededor de 1, 151, 000 casos nuevos de cáncer de mama anualmente y fallecen aproximadamente el 36% de estos, es decir, alrededor de 410, 000 muertes por año, representando la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres.<sup>4</sup>

Representa el 23% de todos los cánceres, siendo el segundo en frecuencia al considerar todos los tumores en ambos sexos. Al menos la mitad de los casos se dan en los países industrializados, 361.000 en Europa (27.3% de los tumores en mujeres) y 230.000 en Norteamérica (31.3%). Las mayores tasas de incidencia se encuentran en áreas más desarrolladas y las menores en África central (16.5 por 100.000 habitantes).<sup>5</sup>

En México la mortalidad ha registrado un aumento importante, de una tasa de 2 por 100,000 mujeres en 1950 y de 9 por 100,000 mujeres para el 2005. En el 2006 se reportaron 4,451 muertes (un fallecimiento cada 2 horas), y desde entonces ocupa el segundo lugar como causa de muerte entre mujeres de 30 a 54 años, y la primera causa de mortalidad por cáncer en mujeres en general.<sup>6</sup>

Las opciones de tratamiento son varias y las investigaciones continúan para encontrar nuevos medicamentos antitumorales para su uso en la práctica clínica.<sup>7</sup> Una vez que se detecta enfermedad metastásica, la supervivencia oscila en las series clásicas entre 18 y 24 meses, el enfoque de la enfermedad suele ser paliativo, las respuestas completas (RC) al tratamiento son escasas y poco duraderas, y la progresión de la enfermedad es la evolución de la historia natural de esta enfermedad diseminada. Así, la mayoría de muertes relacionadas con cáncer son consecuencia de complicaciones de la enfermedad recurrente o metastásica.<sup>7,8</sup>

## **CANCER DE MAMA METASTASICO**

Entre 20 a 85% de las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama temprano podrán desarrollar enfermedad recurrente y/ o metastásica dentro de los 5 años subsecuentes,<sup>9,10</sup> dependiendo de su etapa clínica inicial, las estrategias de tratamiento empleadas y la biología tumoral; mientras que el 6 a 10% de los casos con cáncer de mama se presentan con enfermedad metastásica.<sup>11</sup> Los sitios más frecuentes de afección metastásica son a nivel óseo (65 a 75%) y/o visceral (50 a 60%),<sup>12</sup> y aproximadamente 25 a 30% de la enfermedad amplifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2 que está asociado con una corta sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, comparado con pacientes HER2 negativo.<sup>13</sup>

En adición, la mayoría de estos pacientes (70 a 80%) han recibido quimioterapia perioperatoria (neoadyuvante o adyuvante) con los regímenes o drogas más activas, usualmente CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5-fluorouracil) o antraciclinas, y recientemente taxanos, situación que limita su empleo subsecuente, debido a que los tumores se hacen resistentes a estas estrategias terapéuticas.<sup>14</sup>

Sin embargo, los tratamientos han incrementado la sobrevida media de 23 meses a 29 meses durante los periodos de 1987 a 1993 y 1994 al año 2000, respectivamente, mejorando la sobrevida de manera significativa, con incremento de la tasa de sobrevida a 5 años de un 11% para el periodo de 1987 a 1993, a un 28% durante el periodo de 1994 al 2000. Se espera que con el empleo de terapia blanco y las nuevas drogas en investigación se logre mayor beneficio en sobrevida y calidad de vida en el futuro inmediato.<sup>15,16</sup>

## **OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA METASTASICO**

Los objetivos de la terapia sistémica en el marco metastásico son: prolongar el control de la enfermedad (al prevenir o retrasar el inicio de los síntomas), mantener o mejorar la calidad de vida (al equilibrar la eficacia del tratamiento y su toxicidad) y sobretodo, para prolongar la sobrevida. El tiempo para la progresión de la enfermedad (reflejo de la habilidad para controlar la enfermedad y sus síntomas por largos periodos de tiempo) también es un objetivo importante, así como la sobrevida libre de progresión. Uno de los desafíos en la terapia con agentes citotóxicos radica en proporcionar una

exposición sostenida de las células malignas a concentraciones terapéuticas del fármaco sin comprometer la seguridad de los pacientes. <sup>17,19</sup>

## **BENEFICIO CLINICO**

Si bien, lograr una respuesta objetiva es altamente gratificante tanto para los pacientes y los médicos, la estabilización de las metástasis es también un objetivo deseable del tratamiento, especialmente en pacientes quienes están mínimamente sintomáticos. Los pacientes en quienes se logran estabilizar las metástasis durante 24 semanas o más tienen una sobrevida (SV) similar a los pacientes con respuestas completas y parcial <sup>20</sup>, este evento es ahora comúnmente reportado en estudios clínicos como “respuesta clínica benéfica” o “beneficio clínico” e incluye el porcentaje de pacientes con enfermedad estable por 24 semanas o más, adicionando el porcentaje de respuestas completa y parcial <sup>17</sup>

No hay un estándar de tratamiento para la enfermedad metastásica, por lo que se debe individualizar el enfoque en cada caso, tomando en cuenta la heterogeneidad del cáncer de mama metastásico, las características clínicas, patológicas y biológicas del tumor, así como la decisión de la paciente para definir una estrategia terapéutica adecuada. <sup>13,14</sup>

## **FACTORES PRONOSTICOS Y GRUPOS DE RIESGO EN CANCER DE MAMA METASTASICO.**

Los factores pronóstico para la supervivencia en personas con cáncer de mama metastásico incluyen la condición cuanto a estado de receptores hormonales, agresividad de la afección, respuesta a la terapéutica previa (si la recibió), tiempo transcurrido hasta la recurrencia / desarrollo de cáncer de mama metastásico después del diagnóstico primario, ubicación de las metástasis, y número de sitios metastásicos. <sup>19,20</sup>

Podemos dividir estos factores como los relacionados al paciente, a la enfermedad y tratamientos previos: <sup>21</sup>

Relacionados al paciente:

- La edad y la preferencia del paciente.
- Comorbilidades
- Estado funcional (ECOG).

Características de la enfermedad y tratamientos previos:

- Estado del receptor hormonal (estrógeno y progesterona) del tumor primario o metastásico.
- Receptor del factor de crecimiento epidérmico (HER2).
- Sitios de metástasis (visceral vs no visceral) y volumen tumoral.
- Periodo libre de recaída (< 2 años Vs > 2 años) desde el diagnóstico primario.
- Quimioterapia previa, dosis acumuladas de antraciclinas.
- Toxicidad a largo plazo (sus efectos y tolerancia).

Así se han categorizado dos principales grupos de riesgo en enfermedad metastásica o recurrente, los de riesgo favorable incluyen <sup>19</sup>.

- Buen estado funcional
- Receptores hormonales positivos
- No sobreexpresión de HER 2
- Intervalo libre de enfermedad más de 2 años.
- Sin terapia adyuvante previa o para CMM
- Metástasis a tejidos blandos y hueso
- Limitado número y sitios de metástasis

Los de riesgo desfavorable incluyen:

- Pobre estado funcional
- RH negativos
- Sobreexpresión de HER-2
- Intervalo libre de enfermedad < 2 años
- Múltiples sitios de metástasis
- Metástasis viscerales.
- Con terapia adyuvante previa o para CMM

## **OPCIONES TERAPEUTICAS EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

La introducción de nuevos regímenes terapéuticos, representa un avance en tratamiento de cáncer de mama. Se han logrado avances significantes en la terapéutica del CMM y en tumores hormonosensibles los inhibidores de aromatasa de tercera generación (anastrozol, letrozol y exemestano) han ofrecido más opciones de terapia

endocrina después del tamoxifeno. En cuanto al manejo citotóxico además de las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina), los agentes como epotilonas (ixabepilona), taxanos (docetaxel, paclitaxel), vinorelbine, capecitabine, gemcitabine, los análogos del platino y la formulación pegilada de antraciclina liposomal han contribuido a multiplicar las opciones terapéuticas, ya sea como mono o poli quimioterapia. En adición, la terapia blanco con anticuerpos monoclonales incluyendo al trastuzumab, pertuzumab y bevacizumab, así como inhibidores tirosin quinasa (lapatinib) han mejorado la eficacia de la terapia convencional, también los bifosfonatos pueden reducir o retrasar los eventos esqueléticos relacionados y las metástasis óseas. La evaluación de estos agentes en estudios fase II y III mostraron tasas de respuesta en el rango del 20% a 70%, con incremento en la sobrevida libre de progresión (SVLP)<sup>22,27</sup> que junto con los tratamientos para el control loco-regional (cirugía o radioterapia en casos específicos) han mejorado la sobrevida a largo plazo en pacientes con metástasis visceral limitada, logrando aumentar la sobrevida global (SVG) principalmente en el 35-80% y 22-50% de pacientes con metástasis pulmonar y hepática, respectivamente, con sobrevida a más de 5 años.<sup>28</sup>

El manejo multimodal entonces, tiene el potencial de extender a una fase crónica esta enfermedad y al menos en un subgrupo de pacientes la posibilidad de curarse (pese al escenario metastásico) o sobrevivir a largo plazo. Sin embargo, pese a décadas de investigación, el cáncer de mama metastásico se considera incurable.<sup>29</sup>

La opción de tratamiento sistémico primario en pacientes con enfermedad no hormonosensible es la quimioterapia, recomendada también como tratamiento inicial en pacientes con enfermedad hormonosensible y síntomas asociados con deterioro significativo de su calidad de vida, o ante una enfermedad rápidamente progresiva o con crisis visceral, en general al grupo que se categoriza como de alto riesgo.<sup>30</sup> En contraste, pacientes con enfermedad hormonosensible sin síntomas o con progresión lenta de la enfermedad, el tratamiento de elección es con terapia endocrina, sin embargo ante falla de esta, la quimioterapia es la siguiente opción.

## **QUIMIOTERAPIA DE PRIMERA LINEA CON CMF Y ANTRACICLINAS EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

En pacientes que recurre la enfermedad dentro de los 12 meses después del uso de CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5FU) adyuvante, reintroducirse como tratamiento de rescate es completamente inefectivo. De tal manera que, tras un corto periodo libre de

enfermedad después de CMF adyuvante deben utilizarse regímenes sin resistencia cruzada, principalmente basados en antraciclinas o taxanos.<sup>31</sup>

La doxorubicina como agente único ha mostrado actividad elevada en cáncer de mama y por consiguiente se acepta como el “tratamiento estándar” en estos pacientes. La epirubicina, tiene eficacia equivalente a la doxorubicina, con menor toxicidad no hematológica y cardiotoxicidad.<sup>32,33</sup>

En resumen, los regímenes de quimioterapia de primera línea basados en antraciclinas (FAC o FEC) en CMM logran tasas de respuesta del 58 al 66%, un tiempo para la progresión (TTP) de 10.6 a 14 meses, y una SVG de 19.6 a 26 meses.<sup>34-37</sup>

### **ANTRACICLINAS Y TAXANOS SECUENCIAL O CONCOMITANTE COMO PRIMERA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO.**

Los taxanos presentan actividad importante en cáncer de mama metastásico y en estudios fase II se demostró que paclitaxel y docetaxel tienen eficacia similar a las antraciclinas (doxorubicina y epirubicina) sin resistencia cruzada.

De los estudios aleatorizados que han comparado la eficacia de combinar taxanos y antraciclinas con regímenes estándar basados en antraciclinas (antraciclina con ciclofosfamida con o sin fluorouracilo) como primera línea de quimioterapia en cáncer de mama metastásico y de los que han investigado la eficacia de taxanos comparado con antraciclinas como agentes únicos<sup>38, 39,40</sup>. Se han obtenido algunos resultados interesantes pero inconsistentes cuando se consideraron conjuntamente.

Los taxanos en términos de sobrevida libre de progresión (SVLP) como agentes únicos son significativamente pobres comparados con las antraciclinas, pero no en términos de tasas de respuesta o sobrevida. Mientras las combinaciones basadas en taxanos son significativamente mejor que las combinaciones basadas en antraciclinas en términos de tasas de respuesta y SVLP, pero no en términos de sobrevida.<sup>41, 42, 43,44</sup>

Con esta evidencia respecto a taxanos podemos concluir que, en pacientes que no han recibido antraciclinas, la epirubicina o doxorubicina como agentes únicos o en combinación con taxanos son una opción apropiada.<sup>45,46</sup>

## **QUIMIOTERAPIA COMBINADA (POLIQUIMIOTERAPIA) DE SEGUNDA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO (PREVIA EXPOSICION CON ANTRACICLINAS)**

La utilización de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia se conoce también como regímenes de terapia de rescate, y después del uso de antraciclinas en el marco adyuvante su utilización posterior en regímenes de rescate es limitado, en parte debido a la cardiotoxicidad que la doxorubicina ocasiona al exceder de 450–500mg/m<sup>2</sup> o de 1000 mg/m<sup>2</sup> para epirubicina, y en caso de recaída temprana (dentro de los 12 meses después de su utilización adyuvante) se sugiere resistencia a antraciclinas. Por lo tanto, estos pacientes deben recibir regímenes de rescate preferiblemente basados en taxanos como se mencionó anteriormente, una de las combinaciones posibles basado en un estudio fase III es el gemcitabine más paclitaxel que demostró aumento en sobrevida, tiempo a la progresión y tasa de respuesta <sup>47</sup>

## **QUIMIOTERAPIA DE TERCERA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO (PREVIA EXPOSICION CON ANTRACICLINAS Y TAXANOS)**

Actualmente, los pacientes con cáncer de mama tienen incremento a la exposición con antraciclinas y taxanos, ya sea durante el tratamiento perioperatorio o durante el tratamiento inicial de la enfermedad metastásica. Debido a la quimio resistencia y los efectos tóxicos acumulativos debe evitarse el uso repetitivo de estos agentes, existiendo clara necesidad del desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. <sup>49</sup>

Pero hasta ahora, no ha emergido una terapia estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, en quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. La eficacia de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia es uniformemente pobre <sup>48,49,50</sup>, con tasas de respuesta de corta duración que oscilan alrededor del 20% y usualmente SVMG (sobrevida media global) <10 meses (entre 6 y 12 meses) <sup>51,52</sup>

Los estudios que han investigado la actividad de capecitabine, vinorelbine, o doxorubicina liposomal pegilada como agentes únicos en estos pacientes, reportaron una sobrevida libre de progresión en el rango de 2.9–3.5 meses y sobrevida global media en el rango de 6–13 meses <sup>53,54</sup>.

## **QUIMIOTERAPIA COMBINADA DE TERCERA LINEA EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

En pacientes que no responden a antraciclinas y taxanos no existen estudios que hayan demostrado que algún otro agente solo o en combinación sea superior en términos de SV. Sin embargo 2 estudios fase III mostraron que la terapia combinada ofrece beneficio en términos de sobrevida libre de progresión (SVLP).

### **IXABEPILONA**

Las epotilonas son una clase nueva de agentes antineoplásicos que estabilizan la dinámica de los microtúbulos implicada principalmente en la muerte celular apoptótica. Ixabepilona, un análogo semisintético de epotilona B, es el primer agente de esta clase diseñado para ofrecer actividad antitumoral relativamente elevada comparada con otros agentes antineoplásicos.

En modelos preclínicos, ixabepilona demostró baja susceptibilidad a mecanismos que confieren resistencia tumoral, por la sobreexpresión de transportadores de bomba por ejemplo la glucoproteína P y la proteína -1 multidrogoresistencia e isoformas clase III de beta-tubulina<sup>56,57</sup>. Como agente único la ixabepilona en estudios fase II mostró actividad clínica en cáncer de mama metastásico, con una respuesta objetiva del 12% a 42% (pacientes altamente tratados, refractarios a antraciclinas, taxanos y capecitabine)<sup>58,59</sup>.

Ante esta evidencia, en un estudio fase III<sup>60</sup> como objetivo primario se evaluó la SVLP, observando que Ixabepilona mas capecitabine prolonga la SV relativa libre de progresión comparado con capecitabine monoterapia (media en meses 5.8 v 4.2), con una reducción del 25% en la estimación del riesgo para progresión de la enfermedad ( $P = .0003$ ), aumento en la tasa de respuesta objetiva (35% v 14%;  $P < .0001$ ).

Este estudio demostró que Ixabepilona mas capecitabine es superior sobre capecitabine solo en pacientes con cáncer de mama metastásico pretratados o resistentes a antraciclinas y taxanos, por lo que fue aprobada por la Food and Drugs Administration (FDA), en EE.UU. el 16 de Octubre de 2007, en base a estos resultados y su perfil de seguridad.

## QUIMIOTERAPIA ORAL EN CANCER Y SU IMPACTO

Se estima que un cuarto de todos los agentes antineoplásicos bajo desarrollo son de formulación oral, de estos capecitabine, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, sunitinib y sorafenib han sido aprobados, y otros aún bajo investigación podrían estar disponibles como formulaciones orales para el tratamiento de una variedad de tipos tumorales. Estos agentes ofrecen ventajas obvias en términos de conveniencia y facilidad de aplicación, así como más opciones de terapia oral dentro de la preferencia de los pacientes <sup>61-64</sup>.

Con el desarrollo de polímeros hidrofílicos portadores que liberan drogas al intestino <sup>65</sup>, es probable que a corto plazo se incremente el número de drogas orales disponibles para el tratamiento del cáncer de mama y muestren su potencial quimioterapéutico.

La mayoría de pacientes prefiere terapia oral sobre la intravenosa, sin embargo, una minoría de pacientes prefiere terapia intravenosa porque piensa que la terapia oral es menos efectiva con respecto al tratamiento intravenoso.

La conformidad acerca de las complicaciones también conduce a preferir terapia intravenosa en una pequeña proporción de pacientes y en caso de terapia oral, la conformidad puede disminuir si los pacientes tienen que tomar diario un gran número de tabletas, ya que se sugiere como aceptable un máximo de 6 a 8 tabletas por día <sup>66</sup>

La conformidad también está influenciada por la capacidad del paciente para seguir con el horario de dosificación, el cual se relaciona con la complejidad del régimen <sup>67,68</sup>. Un horario simple es también una ventaja si la administración oral no exige una dosificación frecuente, porque un régimen de administración oral que gobierne las actividades diarias de los pacientes es probable que sea quebrantado o incómodo para ellos.

La terapia antineoplásica intravenosa impacta considerable en la vida de los pacientes, debido a que pasan una cantidad sustancial de tiempo viajando y en espera para recibir atención, ocasionando una carga mayor <sup>69</sup>, que pudiera reducirse si la terapia fuera en casa. Esta ventaja debe ser particularmente importante en pacientes que viven en áreas remotas o lejos de las clínicas oncológicas <sup>63</sup>.

Cabe mencionar que en el pasado, los profesionales al cuidado de la salud habrían creído que podían interpretar mejor las opciones terapéuticas de sus pacientes,<sup>70,71</sup> sin embargo esta tendencia se enfocaba exclusivamente en requerimientos médicos sin considerar el impacto que los pacientes tenían con terapia intravenosa (p.e. su convivencia, impacto en sus actividades diarias y el tiempo que pasaban viajando o en el hospital).

Sin embargo, la disponibilidad de medicamentos orales activos no asegura su uso, se requiere que los pacientes reciban educación eficaz acerca de su terapia, como información escrita para llevar a casa, diarios, guías o pautas para reducir la dosis en caso de eventos adversos y kits de ayuda para efectos secundarios<sup>72,73</sup>, particularmente al inicio de la terapia. Al mejorar los eventos colaterales de manera efectiva se mejora la tolerabilidad y se disminuirá la preocupación que tienen los pacientes, provocando además capacidad y facilidad de auto-tratamiento.

Una ventaja importante de la terapia oral sobre la intravenosa para los profesionales de la salud, es su flexibilidad y adaptabilidad, permitiendo en numerosas ocasiones retirar o modificar la terapia dentro de los ciclos del tratamiento en caso de toxicidad, mientras que el tratamiento intravenoso no permite este ajuste o retiro después de que se ha administrado.

Al igual que con la terapia intravenosa, se debe considerar y caracterizar la medicación concurrente y el perfil de interacción de un fármaco con los agentes orales. El ignorar las interacciones droga-droga puede llevar a una sobredosificación o subtratamiento, con resultados potencialmente fatales<sup>74</sup>.

## **QUIMIOTERAPIA ORAL EN CANCER DE MAMA METASTASICO**

### **VINOELBINE ORAL**

Los alcaloides de la vinca son una clase importante de agentes antimitóticos ciclo-dependientes con actividad demostrada en cáncer de mama. Inhiben el ensamblaje de los microtúbulos (despolimerización) e inducen el desdovolvimiento y la formación espiral. Los compuestos de esta familia son la vincristina y vinblastina, alcaloides de origen natural del *Catharanthus roseus* (nombre científico o latino) sinónimo: *Vinca rosea*; nombre común o vulgar: Catarantus, Pervinca, Vinca rosa; origen: Madagascar; ampliamente usados en regímenes de quimioterapia.<sup>75,76</sup>

Vinorelbine (VNB) intravenoso genera un nivel de actividad consistente con tasas de respuesta global en el rango del 35% a 50% en paciente con cáncer de mama metastásico, con perfil de toxicidad altamente aceptable.<sup>78,79</sup> Utilizado como agente simple, o en combinación con antraciclinas, trastuzumab, docetaxel, paclitaxel, capecitabine. Obteniendo tasas de respuesta global en combinación con antraciclinas y como primera línea de tratamiento, de 50 a 75%, con media de supervivencia de 18 a 19 meses, con neutropenia manejable, y rara cardiotoxicidad. En combinación con paclitaxel con respuesta global de 58 a 71%, en combinación con capecitabine con tasas de respuesta global de 43-68%, con media de supervivencia de más de 18 meses, como agente único con tasas de respuesta global como agente oral, de 30 a 31 % con supervivencia media de 20 a 24 meses. Obteniendo tasas de respuesta en primera línea de 25-40% y como segunda línea 16-29%.

## **CAPECITABINE**

Capecitabine (5'-deoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina) es un derivado de carbamato de la fluoropirimidina, el cual fue diseñado como agente citotóxico tumor-selectivo y tumor-activado, de administración oral. No es citotóxico in vitro, sin embargo, in vivo, es secuencialmente convertida a la molécula citotóxica 5-fluorouracilo (5-FU). La formación de 5-FU es catalizada preferentemente en el sitio tumoral, por el factor angiogénico timidina fosforilasa (dThPasa), asociado al tumor, minimizando así su exposición sistémica a tejidos sanos.<sup>80</sup>

La biotransformación enzimática secuencial de la capecitabina hacia 5-FU, conduce a concentraciones más elevadas dentro de los tejidos tumorales. Las células normales y células tumorales, metabolizan el 5-FU en monofosfato de 5-fluoro-2-desoxiuridina (FdUMP) y trifosfato de 5-fluorouridina (FUTP). Estos metabolitos causan lesión celular por medio de dos mecanismos diferentes. En el primero, el FdUMP y el cofactor N5-10-metilenetetrahidrofolato se unen a la timidilatosintetasa (TS), para formar un complejo ternario de enlace covalente. Esta unión inhibe la formación de timidilato a partir del uracilo. El timidilato es el precursor necesario del trifosfato de timidina, el cual es esencial para la síntesis de ADN, por lo que una deficiencia de este compuesto, puede inhibir la división celular.<sup>80,81</sup>

Después de la administración oral, capecitabine se absorbe rápido y en gran cantidad, seguido de una amplia conversión hacia los metabolitos 5'-deoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR) y 5'-DFUR. Capecitabina se metaboliza primero por la carboxilesterasa hepática en 5'-DFCR, el cual a su vez es convertido a 5'-DFUR por la citidina desaminasa principalmente localizada en el hígado y los tejidos tumorales. Capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5-FU se une a las proteínas en 54%, 10%, 62% y 10% respectivamente, principalmente a la albúmina<sup>81</sup>

Los metabolitos de capecitabina se convierten en citotóxicos únicamente después de la conversión hacia 5-FU y los anabolitos de 5-FU. El 5-FU es posteriormente catabolizado hacia los metabolitos inactivos dihidro-5-fluorouracilo (FUH2), ácido 5-fluoroureido propiónico (FUPA) y  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -alanina (FBAL), a través de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), lo cual es limitante de la velocidad.<sup>82</sup>

Después de la administración oral, los metabolitos de la capecitabina son principalmente vertidos en la orina. La mayor parte (95.5%) de la dosis administrada de capecitabina, se recupera en la orina. La excreción fecal es mínima (2.6%). El principal metabolito excretado en la orina es el FBAL, el cual representa 57% de la dosis administrada. Aproximadamente 3% de la dosis administrada, se excreta en la orina en forma inalterada.<sup>82</sup>

Un estudio clásico Fase I proporciono la base para la selección de la dosis de monoterapia de capecitabine para futuros estudios. La dosis de 1250 mg m<sup>2</sup> dos veces por día en días 1 a 14, cada tres semanas, se estableció como la dosis en estudios fase II recomendada de capecitabine basándose en los perfiles de seguridad de todas las dosis probadas.<sup>83</sup>

El programa de desarrollo clínico para monoterapia de capecitabine en el tratamiento de cáncer de mama metastásico incluyó cuatro estudios clínicos fase II no comparativos en pacientes con falla a tratamiento previo con paclitaxel o paclitaxel y/o docetaxel, y dos estudios aleatorizados fase II, (un estudio donde se administró ya sea capecitabine o ciclofosfamida, metotrexate y 5FU (CMF) como tratamiento citotóxico de primera línea, en pacientes con cáncer de mama metastásico, y un estudio en el que se administró ya sea capecitabina o paclitaxel a pacientes con falla a antraciclinas.<sup>84</sup>

Uno de los estudios fase II en pacientes con cáncer de mama metastásico con falla previa a paclitaxel evaluó la eficacia y seguridad de 1255 mg m<sup>2</sup> de capecitabine administrada dos veces al día durante 14 días , seguidas por una semana de descanso. Este régimen produjo un 20% de respuestas globales, con pronunciada durabilidad y muy buena tolerancia.<sup>84</sup>

De acuerdo con estos resultados se aprobó el uso de capecitabine como monoterapia en más de 70 países, incluyendo EU, Suiza y Canadá para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico resistentes a esquemas de antraciclinas o paclitaxel, y la terapia adicional con antraciclina no estaba indicada.<sup>83</sup>

De acuerdo con los resultados combinados de este estudio y otro que reporto respuestas globales del 26%, mediana de supervivencia de 12.2 meses y mediana de tiempo a la progresión de 3.2 meses en pacientes previamente tratados con taxanos, la Unión Europea aprobó el uso de monoterapia de capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado después de falla a antraciclinas y/o taxanos o para quienes la terapia adicional con antraciclina no está indicada.<sup>83-84</sup>

Se han observado tasas de respuesta global 9-36% y una mediana de tiempo hasta la progresión (TTP) de 3.1-7.4 meses con capecitabina monoterapia de primera línea, y se ha demostrado una alta eficacia en pacientes con cáncer de mama metastásico que son mayores de 65 años. Los pacientes con reducción de la dosis de 2500 a 2000 mg / m<sup>2</sup> debido a la toxicidad no mostraron eficacia inferior en análisis retrospectivos de subgrupos.<sup>85</sup>

Otros ensayos con pocos pacientes han usado capecitabine en dosis bajas iniciales de (1600-2000 mg / m<sup>2</sup>) y han sugerido similar eficacia, pero menor toxicidad en comparación con capecitabina a dosis plenas. Sin embargo, los intervalos de confianza eran grandes y se carece de pruebas de confirmación.<sup>86-87</sup> En el marco de terapia de primera línea, el estudio abierto MONICA representa hasta la fecha el estudio más grande no aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, fase II, con capecitabine monoterapia para el tratamiento de primera línea de enfermedad metastásica en cáncer de mama. Mostrando una mediana de TP de 7,9 meses, que fue significativamente mayor que las hipótesis predefinidas para excluir la actividad inferior debido a una menor dosis (2000 mg / m<sup>2</sup>). Trombocitopenia y síndrome mano-pie son los únicos eventos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes en grado 3 y 4. La aparición del síndrome

mano-pie y la edad de 65 años se correlacionaron con resultados de mejoría de la actividad.<sup>88</sup>

En general, la dosis moderada de 2000 mg/m<sup>2</sup> parece ser activa y viable, sobre todo en pacientes mayores de 65 años de edad. En comparación con otros estudios de primera línea, se observó una mediana mayor para TTP y SVG, sin embargo, solo se incluyeron pacientes con HER-2 negativo, mientras en los otros estudios citados los pacientes fueron seleccionados de acuerdo con estado de HER2 .<sup>88</sup>

El estudio MONICA muestra actividad comparable de capecitabina 2000 mg/m<sup>2</sup> con una dosis más alta, pero con un perfil de seguridad favorable. Esta dosis por lo tanto podría ser elegida si se considera capecitabina para el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de mama metastásico.<sup>88</sup>

Estudios más recientes fase II-III han demostrado en pacientes con enfermedad HER2-positivo que capecitabina en combinación con terapia blanco biológica con trastuzumab o lapatinib ofrecen un mayor TTP (6.2 a 8.5 meses) en comparación con capecitabina solo (4,3 a 5,6 meses).<sup>89</sup>

Es importante señalar, que capecitabina combinado con lapatinib se evaluó a dosis de 2000 mg/m<sup>2</sup> y se comparó con capecitabina monoterapia a dosis de 2500 mg /m<sup>2</sup>. En este estudio, los pacientes > 65 años logran mayor TTP que las pacientes jóvenes.<sup>88-89</sup>

Esto es apoyado por el estudio de Bajetta et al. que examinó sólo a las pacientes de edad mayor de 65 años, observando un TTP similar de cuatro meses, pero inferior toxicidad en un segundo grupo tratado con una dosis de 2000 mg/m<sup>2</sup> en comparación con un primer grupo tratado con 2500 mg /m<sup>2</sup>.<sup>90</sup>

Se ha sugerido que la gravedad de los efectos secundarios como síndrome mano pie puede ser un signo indirecto de menor actividad de la enzima dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) y timidina fosforilasa y (TP). En un reciente meta-análisis de 13 estudios retrospectivos como en pacientes con cáncer de colon, cáncer colorrectal, gástrico y de mama, se observó una correlación positiva entre la aparición del síndrome mano-pie y la sobrevida global.<sup>91</sup>

Es importante recordar que los términos quimioterapia *secuencial* y de *combinación* con frecuencia se usan para abarcar una variedad de indicaciones terapéuticas. Por ejemplo, terapia secuencial puede referir a la administración consecutiva de varias quimioterapias, con cada régimen sucesivo introducido después de la progresión radiográfica y/o sintomática de la enfermedad. Alternativamente, puede referir una secuencia de quimioterapia multicíclica planeada sin interrupción entre los regímenes de tratamiento <sup>91</sup>.

## **TERAPIA DE MANTENIMIENTO CON O SIN CAPECITABINE EN CMM**

En cuanto al uso prolongado o repetido de quimioterapia, Muss et al. Demostró un beneficio significativo del TTP en pacientes que recibían quimioterapia de mantenimiento comparado con observación sola (mediana de 9.4 meses Vs 3.2 meses, respectivamente;  $p < 0.001$ ) pero la SVG fue similar en ambos grupos <sup>92</sup>. Un meta-análisis de siete estudios aleatorizados indicó que mayor duración de quimioterapia, usualmente hasta la progresión de la enfermedad, disminuye el riesgo de muerte significativamente comparado con un tratamiento de duración corta <sup>93</sup> y otro meta-análisis de cuatro estudios mostro ventaja modesta en SV en mujeres aleatorizadas a más ciclos de quimioterapia <sup>94</sup>.

Sin embargo, los principales estudios clínicos que valoraron la administración continua indefinida de quimioterapia (doxorrubicina combinada con ciclofosfamida o con ciclofosfamida combinada con metotrexate, fluorouracilo y prednisona) en la década pasada, no encontraron beneficio en SVG, si bien se puede retrasar el tiempo para la progresión de la enfermedad <sup>95-96-97</sup>.

En el caso de capecitabine, no se ha evaluado prospectivamente su mantenimiento hasta la progresión comparada con la discontinuación, sin embargo, frecuentemente se continúa capecitabine por periodos prolongados, reflejando tres características de este antimetabolito: 1º, en algunos pacientes la enfermedad es controlada y la progresión se retrasa por periodos prolongados, 2º, el tratamiento es bien tolerado y la toxicidad acumulativa como neuropatía y cardiotoxicidad no evita el tratamiento a largo plazo; 3º, capecitabine está asociado con buena aceptabilidad de las pacientes, debido particularmente a la omisión del requerimiento de acceso venoso por largo plazo.

En el estudio clínico fase III de Stockler et al. La monoterapia con capecitabine en el marco de primera línea se continuo por hasta 3.5 años en pacientes con cáncer de mama no candidatos a quimioterapia intensiva <sup>98</sup>. Pese a que el estudio se paro prematuramente, se observó un beneficio significativo en SVG con capecitabine de primera línea comparado con CMF oral. Debido a que la tasa de respuesta global, SVLP y tratamiento post-estudio fue similar entre los brazos de tratamiento, es posible que la duración larga del tratamiento con capecitabine en una proporción considerable de pacientes pudiera haber contribuido a beneficiar la SV. Algunos estudios también ilustran la posibilidad de reintroducir capecitabine después de la progresión de la enfermedad. En el caso reportado por Rogers et al., <sup>99</sup> la re-exposición a capecitabine logro una segunda respuesta mantenida con terapia continua por al menos 1 año.

Un reciente análisis retrospectivo (septiembre 2002 a Septiembre 2009) evaluó el mantenimiento de capecitabine monoterapia a 1,000 mg/ m<sup>2</sup> dos veces al día de 1 a 14 días con ciclos trisemanales en pacientes con CMM <sup>100</sup> o recurrente, administrado hasta la progresión o toxicidad inaceptable, en pacientes que previamente habían logrado RC/RP/EE. Después del mantenimiento un 32.2% obtuvo beneficio clínico. Se preservó la respuesta previa en 81.36% y el TTP medio del mantenimiento fue de 4 meses (rango 1-20 meses). La toxicidad más común fue síndrome mano-pie (n=34, 53.13%), grado 3 en 9 pacientes (14.06%). Estos resultados sugieren que capecitabine puede ser óptimo como tratamiento de mantenimiento después de una terapia combinada efectiva, con buena tolerancia.

## **II. JUSTIFICACION**

Hasta ahora no ha emergido un régimen estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. La eficacia de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia es uniformemente pobre y de corta duración. Estudios iniciales demostraron que la administración de capecitabine, vinorelbine o doxorubicina liposomal pegilada como agentes únicos logran una sobrevida libre de progresión en el rango de 2.9 a 3.5 meses y una sobrevida global media en el rango de 6 a 13 meses, situación que evidencia la clara necesidad de investigar o desarrollar nuevas estrategias de tratamiento.

Los objetivos primarios del tratamiento son muy claros e incluyen paliar los síntomas maximizar la calidad de vida, prolongar el periodo libre de progresión,

supervivencia global y recientemente, lograr beneficio clínico (suma de la RP, RC o EE) al estabilizar las metástasis durante 24 semanas, ya que se ha observado que estas pacientes tienen sobrevida similar a los pacientes con respuestas completas y parciales.

Actualmente, en el grupo de pacientes HER2 negativos que han fallado a antraciclinas y taxanos, las drogas o regímenes recomendadas son: capecitabine monodroga o en combinación con ixabepilona, vinorelbine oral monodroga o en combinación con capecitabine, ciclofosfamida oral monodroga y gemcitabine-carboplatino (quimioterapia endovenosa ambulatoria, 2 a 3 aplicaciones cada 21 días). Hablando de costos es importante recordar que el fármaco de ixabepilona no lo tenemos en existencia en el IMSS cuyo precio es aproximadamente de 30 mil pesos mensuales, en el caso de tratamiento con capecitabine monoterapia el costo es de alrededor de 15 mil pesos (existente y disponible en el CBM del Hospital de Oncología CMN SXXI, IMSS).

Debido a que uno de los objetivos primordiales en el tratamiento del cáncer de mama metastásico es mantener o mejorar la calidad de vida (al equilibrar la eficacia del tratamiento y su toxicidad), la quimioterapia oral parece favorecer este escenario, ya que tiene mayor aceptabilidad por las pacientes sobre la terapia intravenosa (IV) debido a su fácil administración, reducir la necesidad de hospitalización (de 1 a 3 veces por mes con quimioterapia ambulatoria). Además de su flexibilidad y adaptabilidad que permite en numerosas ocasiones retirar o modificar el régimen dentro de los ciclos del tratamiento en caso de toxicidad.

Bajo este escenario, resulta atractivo e importante revisar de manera retrospectiva para conocer el beneficio clínico obtenido con capecitabine monodroga en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo, (del tumor primario) pre-tratados con antraciclinas y taxanos-docetaxel o paclitaxel- en el hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, ya que los estudios iniciales que aprobaron este antineoplásico no reportaron este objetivo reciente en cáncer de mama. Además, pese a que es poca la información sobre el beneficio de capecitabine como terapia de mantenimiento o secuencial por largo plazo en el marco metastásico, actualmente esta terapia se mantiene y se ha reportado hasta por periodos de más de 3.5 años, logrando la estabilización de metástasis, especialmente en pacientes quienes están mínimamente sintomáticos.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es el beneficio clínico\* de capecitabine monodroga en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario), pre-tratadas con antraciclinas y taxanos-docetaxel o paclitaxel?

### **IV. OBJETIVOS**

#### **OBJETIVOS PRIMARIOS**

1. Describir el beneficio clínico obtenido con capecitabine monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario), pre-tratados con antraciclinas y taxanos.
2. Describir el perfil de toxicidad de capecitabine monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario), pre-tratados con antraciclinas y taxanos.

#### **SECUNDARIOS.**

- A. Describir tasa de respuesta global de capecitabine monodroga en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario), pre-tratados con antraciclinas y taxanos.
- B. Describir el tiempo a la progresión de la enfermedad.
- C. Sobrevida libre de progresión.

### **V. MATERIAL Y METODOS**

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se trata de una cohorte histórica no comparativa, que describirá el beneficio clínico de capecitabine monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo (en el tumor primario), que han recibido tratamiento con antracilinas y taxanos, por lo que es un estudio retrolectivo, observacional, descriptivo, transversal y longitudinal.

Al ser una cohorte histórica no comparativa, se hará la descripción de los resultados sobre el beneficio clínico en las pacientes de Centro Médico Nacional siglo XXI.

#### **POBLACION DE ESTUDIO:**

Pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente HER2 negativo (en el tumor primario), tratadas con capecitabine monodroga que han recibido tratamiento con antracilinas y taxanos o que presentaron progresión sobre estas líneas de tratamiento, en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

#### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

- Pacientes de sexo femenino con edad mayor de 18 años y  $\leq$  80 años
- Con diagnóstico de cáncer de mama corroborado histológicamente.
- Con cáncer de mama recurrente o metastásico (EC IV) HER2 negativo (en el tumor primario).
- Pacientes que hayan recibido previamente un régimen basado en antraciclinas o taxanos (docetaxel o paclitaxel) como neoadyuvante, adyuvante o para enfermedad metastásica (EC IV).
- Con radioterapia previa neoadyuvante o adyuvante o para manejo y/o control de sitios con enfermedad recurrente o metastásica.
- Pacientes que cuenten con lesiones medibles o evaluables según criterios de RECIST.
- Pacientes con al menos un ciclo de capecitabine monodroga.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes que por cualquier causa se haya retrasado su ciclo de tratamiento por un periodo mayor a 14 días.

#### **DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION**

##### **VARIABLES DE ESTUDIO:**

**BENEFICIO CLINICO:** incluye el porcentaje de pacientes con enfermedad estable por 24 semanas o más, adicionando el porcentaje de respuestas completa y parcial por lo que utilizaremos los siguientes conceptos de medición, para definir enfermedad estable, porcentajes de respuestas.

Definición operacional: Todas las medidas deben registrarse métricamente, usando regla o Vernier.

Escalas de medición: El tipo de respuesta es cualitativa (RC, RP, EE, PE, beneficio clínico). La toxicidad es ordinal (grados 1 a 4) y leve, moderada y severa.

Forma de codificación: La respuesta es ordinal y se definirá como RC, RP, EE, PE y beneficio clínico. La toxicidad en grados, 1 a 4 y como leve, moderada y severa. (ANEXO 1)

Lesión medible: Lesiones que pueden ser medidas con precisión en al menos una dimensión en su diámetro mayor, que debe ser  $\geq 10$  mm. Por medio de estudios de gabinete (tomografía, telerradiografía de tórax, ultrasonido). (ANEXO 2)

**RESPUESTA COMPLETA (RC):** desaparición de todas las lesiones tumorales.

**REPUESTA PARCIAL (RP):** disminución de al menos 30% de la suma que resulta del diámetro mayor en las lesiones basales.

**PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD (PE):** aumento de al menos 20% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones base o aparición de nueva (s) lesión (s).

**ENFERMEDAD ESTABLE (EE):** Sin respuesta parcial pero tampoco progresión de la enfermedad.

**TASA DE RESPUESTA** (suma de la RP y RC).

**CICLOS DE TRATAMIENTO:** Pacientes con al menos un ciclo de capecitabine iniciado y terminado.

**TRATAMIENTOS PREVIOS:**

**QUIMIOTERAPIA:** se considerara pacientes con tratamiento previo a base de antraciclinas y taxanos, en el contexto perioperatorio (adyuvante o neoadyuvante) independientemente del número de ciclos recibidos pero que hayan presentado progresión a dichos tratamientos.

**RADIOTERAPIA:** en contexto perioperatorio o enfermedad metastásica para control local.

**HORMONOTERAPIA PREVIA:** En contexto adyuvante, o como tratamiento para enfermedad metastásica.

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION:** tiempo transcurrido, durante y después del tratamiento en el que la enfermedad no presenta datos de progresión.

**TOXICIDAD:** Son los daños tóxicos de la terapia citotóxica a la célula normal, expresada en cualquier tejido u órgano según los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer en los EU. La toxicidad se medirá con los criterios del INC, que podrá ser graduada de 1 hasta 4, o como leve, moderada y severa, utilizando parámetros clínicos o de laboratorio, al inicio y al final de cada ciclo. (ANEXO 3).

TOXICIDAD CRITERIOS CTC \_El grado de toxicidad se refiere al grado de gravedad. El CTCAE clasifica en grados de 1 a 4, con descripción para cada efecto adverso.

Grado 1 LEVE, síntomas leves o asintomática, diagnóstico clínico, no hay intervención indicada.

Grado 2 MODERADO, síntomas mínimos, locales, intervención no invasiva indicada;

Grado 3 GRAVE o de importancia médica, pero no pone en peligro la vida, puede ameritar hospitalización,

Grado 4 pone en peligro la vida; intervención urgente indicada.

## **VI. PROCEDIMIENTOS**

- A. Se realizará inclusión de pacientes que cumplan criterios de selección.
- B. Se realizará revisión de expedientes de los pacientes con cáncer mama metastásico o recurrente HER2 negativo (en el tumor primario) con exposición previa a antraciclinas o taxanos tratados con capecitabine monodroga, obtenidos del archivo del Hospital de Oncología del centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- C. Se confirmará reporte histopatológico en el expediente.
- D. Se analizará beneficio clínico, (porcentaje de pacientes con enfermedad estable por 24 semanas o más, adicionando el porcentaje de respuestas completa y parcial ) y datos como edad de las pacientes, el estado de

receptores hormonales, tratamiento previamente recibido, número de metástasis, sitio de metástasis, toxicidad presentada, ajustes de dosis.

- E. Los datos serán obtenidos de los expedientes en el archivo del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

## **VII ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se hará descripción de las variables (datos) del estudio, las categóricas (sexo, etapa clínica) en una tabla de frecuencias expresada en porcentaje. Medidas de tendencia central, describiendo la media, moda y mediana de las variables numéricas según los datos disponibles obtenidos en el estudio. Para las variables continuas describiremos la dispersión de las mismas, utilizando la varianza, desviación típica.

## **VIII RECURSOS.**

**Humanos.** Revisión de expedientes por parte del equipo de investigadores.

**Financieros:** No se requiere de ningún recurso financiero externo o por el hospital debido a que es un estudio retrospectivo, excepto para captura de la información, papelería y cómputo, que queda a cargo del equipo de investigación. Tampoco se requiere presupuesto adicional para capecitabine, ya fue administrado como parte los principales regímenes de quimioterapia oral en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. Los estudios de imagen ya realizados forman parte de los lineamientos de evaluación y seguimiento en pacientes con este tipo de neoplasia en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

**Físicos:** El estudio se llevará a cabo en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS. No se requerirá uso de algún área adicional fuera de la institución y solo se empleará para la recopilación y análisis de la información el área de protocolos del servicio de Oncología Médica.

## **IX. CONSIDERACIONES ETICAS**

El presente estudio tiene objetivo de conocer el beneficio clínico de capecitabine monodroga mediante un análisis retrolectivo en pacientes con cáncer de mama

metastásico o recurrente HER2 negativo, con exposición previa a antraciclinas y taxanos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Por lo tanto, el investigador no intervendrá en alguna maniobra clínica que modifique el efecto de capecitabine monodroga, si no, que solo describirá los resultados obtenidos de la maniobra ya realizada por el médico tratante, de acuerdo al tratamiento recomendado y normas del hospital. Por lo tanto, no se requiere de un consentimiento informado.

La integración de los resultados de este estudio se analizará y manejarán de forma responsable y ética, en ningún caso se modificará lo escrito, reportado o señalado en el expediente.

Tanto el investigador principal así como el equipo de colaboradores, declaramos no tener conflictos de interés, y no aceptamos ningún tipo de ayuda de parte de la industria farmacéutica por la realización de este análisis. Este estudio es una idea original del investigador y sus colaboradores.

## **X. RESULTADOS**

De manera retrospectiva se obtuvieron datos de 376 mujeres con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo, pretratadas con antraciclinas y taxanos en periodo comprendido de diciembre de 2006 a diciembre 2011, en Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS.

El 100% había recibido antraciclinas y taxanos, en etapa perioperatoria (neo y adyuvante) o metastásica de primera línea. La media de edad fue de 57 años (rango de 25-80 años). La histología más frecuente fue ductal en 222 pacientes (59%), y lobulillar en 100 pacientes (27%), con histología mixta en 54 (14%).

En etapa posmenopáusicas 294 pacientes (78%) y 82 pacientes (22%) premenopáusicas. En cuanto a el estado de receptores de estrógeno y/o progesterona 239 pacientes (64 %) fue positivos y 117 (31 %) negativos y 20 (5%) indeterminado, por lo que el 36% no recibió hormonoterapia por estado de receptores hormonales negativos o indeterminados, y el resto de pacientes recibieron de una a 2 líneas previas de terapia hormonal (adyuvante o para enfermedad metastásica).

En relación al estado funcional 31 pacientes (8%) con ECOG de 0, 64% con ECOG de 1, el 24% con ECOG de 2 y 13 pacientes (4%) con ECOG de 3. La etapa clínica inicial fue IA en 4 pacientes (1%), IIA 38 pacientes (9%), IIIA 108 pacientes (28%), IIIB 88 pacientes (23%), IIIC 82 pacientes (21%) y etapa clínica IV en 28 pacientes (7%). (Tabla 1).

Se encontró que 195 pacientes presentaban comorbilidades por obesidad, DM, HAS, una paciente con epilepsia, y dos con artritis reumatoide y 181 pacientes sin comorbilidades. (Tabla 2)

En cuanto a sitios de metástasis 340 pacientes con oligometastasis, y 36 con polimetastasis, el sitio metastásico más común fue a nivel óseo con un total de 140 pacientes, seguido de pulmón con un total de 113 pacientes (Tabla 3)

La agrupación de pacientes por dosis recibida de Capecitabine mono droga, fue: dosis menor de 1500 mg/m<sup>2</sup> en 4% de pacientes, en 52% 1500 mg/m<sup>2</sup>, y 42% 2000 mg/m<sup>2</sup>, y 2% dosis de 2500 mg/m<sup>2</sup>. (Tabla 4)

#### **CICLOS:**

La mediana de ciclos recibidos de capecitabine fue de 16 ciclos con un rango de 4 a 50 ciclos. Para pacientes pre menopáusicas el rango fue mínimo de 5 y máximo de 25 ciclos. Para las pacientes posmenopáusicas el rango fue mínimo de 4 ciclos y máximo de 50.

#### **TOXICIDAD:**

La principal toxicidad observada fue síndrome mano pie grado 1 en 150 pacientes (40%), síndrome mano pie grado 2 en 62 pacientes (16%) y síndrome mano pie grado 3 en 13 pacientes (3.4%). Otras toxicidades no hematológicas fueron astenia, diarrea y náusea, todas solo grado 1 y 2, y en 67 pacientes (18%) no se describió toxicidad por capecitabine mono droga. El 9 % requirió retraso en ciclos de capecitabine por presencia de síndrome mano pie grado 2, y el 7.4% requirió ajuste de dosis por síndrome mano pie grado 3 y 2 (Tabla 5).

### **XI. ANALISIS DE RESULTADOS**

Un total de 127 pacientes tuvieron respuesta a tratamiento con capecitabine monodroga, de las cuales 83 (22%) pacientes presentaron respuesta completa, y respuesta parcial en 44 pacientes (12%), lo que corresponde a una tasa de respuesta del 34 %. Se observó 135 pacientes con enfermedad estable. Logrando un beneficio clínico en el 69% de las pacientes. Hubo progresión de la enfermedad en 119 pacientes (31%). (Tabla 5).

#### **TIEMPO A LA PROGRESION**

En cuanto a la sobrevida libre de progresión se observó: media de 12.5 meses, rango de 3 a 36 meses, (intervalo de confianza de 95% de 12.0 a 12.9 meses), y mediana de 13 meses. (GRAFICA 1).

Por análisis de subgrupos se observó para pacientes pre menopáusicas el tiempo de sobrevida libre de progresión fue de 12.2 meses (intervalo de confianza del 95% de entre 11.2 y 13.1 meses), y en posmenopáusicas el tiempo de sobrevida libre de progresión fue de 12.6 meses (intervalo de confianza del 95% de entre 12 y 13.1 meses), sin diferencia estadística para el estado menopáusico. (GRAFICA 2). Tampoco se encontró diferencia en cuanto a sobrevida libre de progresión para pacientes mayores o menores de 50 años.

En cuanto a la toxicidad presentada el mayor tiempo a la progresión se encontró en pacientes que presentaron síndrome mano pie grado 3 con una media de 13 meses (IC 95% 11.1-14.8 meses pero sin diferencia estadística comparando con pacientes que no presentan toxicidad con una media de 12.6 meses (IC 95% 11.5-13.7 meses) p.606.

En cuanto al sitio de metástasis se encontró con menor sobrevida libre de progresión a las pacientes con actividad tumoral a nivel de sistema nervioso central con una sobrevida libre de progresión de 9 meses con IC de 95 % de 6.1 a 13.5 meses. Pero al realizar análisis por sitios de metástasis no hubo diferencia estadística entre pacientes con oligometastasis comparado con polimetastasis (p de 0.137).

En cuanto al estado del receptor hormonal, las pacientes hormonosensibles que recibieron tamoxifeno y letrozol tuvieron mayor sobrevida libre de progresión con una media de 15 meses (IC DE 95% 12.8 -17.3 meses), comparando con pacientes que no recibieron hormonoterapia por perfil biológico triple negativo con una media de 12 .5 meses (IC de 95% 11.6-13-5 meses) pero sin diferencia estadísticamente significativa (p.150).

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística para determinar si variables como la edad, estado de receptores hormonales, ECOG, toxicidad, etapa clínica inicial o histología pueden ser variables predictoras del beneficio clínico; sin embargo el análisis nos indica que ninguna de estas variables predice el beneficio clínico de capecitabine monodroga al no mostrar diferencia estadísticamente significativa (TABLA 7); este dato es muy relevante ya que nos sugiere un beneficio clínico *per se* del tratamiento en nuestro grupo evaluado sin importar las características de las pacientes. La única variable que parece tener relación con el beneficio clínico obtenido fue el sitio de metástasis inicial al mostrar significancia estadística en nuestro análisis (p=0.011; TABLA 7).

**TABLA 1 CARACTERISTICAS DE PACIENTES**

CARACTERISTICA	NUMERO	PORCENTAJE (%)
<b>EDAD</b>		
<b>MEDIA</b>	57 AÑOS	
<b>RANGO</b>	25-80 AÑOS	
<b>ESTADO MENOPAUSIA</b>		
<b>PREMENOPAUSICAS</b>	82	22
<b>POSTMENOPAUSICAS</b>	294	78
<b>ECOG</b>		
<b>0</b>	31	8.24
<b>1</b>	241	64.09
<b>2</b>	90	23.93
<b>3</b>	14	3.72
<b>HISTOLOGIA</b>		
<b>LOBULILLAR</b>	100	26.59
<b>DUCTAL</b>	222	59.04
<b>MIXTO</b>	54	14.36
<b>ETAPA CLINICA INICIAL</b>		
<b>IA</b>	4	1.06
<b>IIA</b>	38	9.84
<b>IIB</b>	28	7.44
<b>IIIA</b>	108	28.72
<b>IIIB</b>	88	23.40
<b>IIIC</b>	82	21.80
<b>IV</b>	28	7.44
<b>ESTADO DE RECEPTORES</b>		
<b>NEGATIVO</b>	117	31
<b>POSITIVO</b>	239	64
<b>INDETERMINADO</b>	20	5
<b>ESTADO DE HER 2</b>		
<b>NEGATIVO</b>	376	100%

**TABLA 2 COMORBILIDADES**

AR	DM	DM-HAS	DM-OBES	EPILEPSIA	HAS	HAS-OBES	OBES	NO	TOTAL
2	54	38	11	1	28	11	50	181	376

**TABLA 3. SITIOS DE METASTASIS**

SITIOS DE METASTASIS	N	%
LOCAL	56	15
HEPATICA	68	18
OSEA	121	32
SNC	7	2
PULMON	88	23
	OLIGOMETASTASIS (340)	90 %
PULMON LOCAL	12	3.1
PULMON-OSEA	10	2.6
SNC-PULMON	1	0.2
HEPATICA-OSEA	6	1.5
LOCAL.HEP.PUL.SNC	1	0.2
LOCAL-HEP	1	0.2
SNC -OSEA	1	0.2
LOCAL-OSEA	2	0.5
SNC-LOCAL	1	0.2
LOCAL.HEP.PUL.	1	0.2
	POLIMETASTASIS (36)	10 %

**TABLA 4. DOSIS DE CAPECITABINE**

DOSIS M2 SC	No.	%
MENOS 1500 mg	15	4
1500 mg	196	52
2000 mg	157	42
2500 mg	8	2

**TABLA 5 TOXICIDAD**

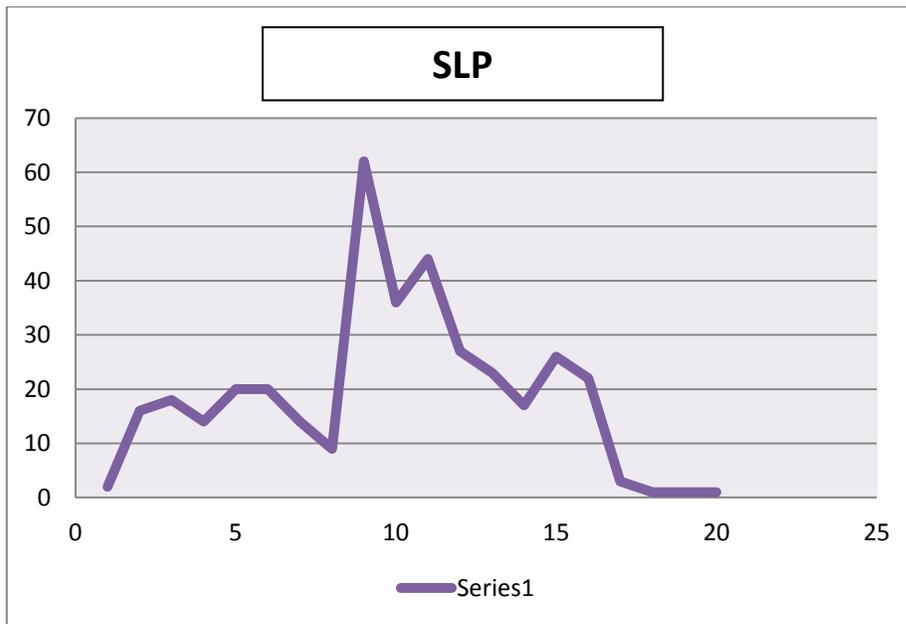
TOXICIDAD	NUMERO	PORCENTAJE	AJUSTE DOSIS	RETARDO
SX MANO PIE GRADO1	150	39.89		
SX MANO PIE GRADO2	50	13.29	15 (4%)	35 (9.3%)
SX MANO PIE GRADO 3	13	3.45	13 (3.4%)	
NEGADA	67	17.81		
HEMATOLOGICA grado1	28	7.44		
DIARREA GRADO 1	30	7.97		
SX MANO PIE G2 ASTENIA G1	10	2.65		
NAUSEA GRADO 1	13	3.45		
ASTENIA Y DIARREA G1	3	0.79		
DIARREA G1 NAUSEA G2	11	2.92		
SX MANO PIE G2 NAUSEA G1	1	0.26		

**TABLA 6 RESPUESTA A TRATAMIENTO**

RESPUESTA A QT	No.	%
ENFERMEDAD ESTABLE	130	35
RESPUESTA COMPLETA	83	22
RESPUESTA PARCIAL	44	12
PROGRESION	119	31
BENEFICIO CLINICO	257	69

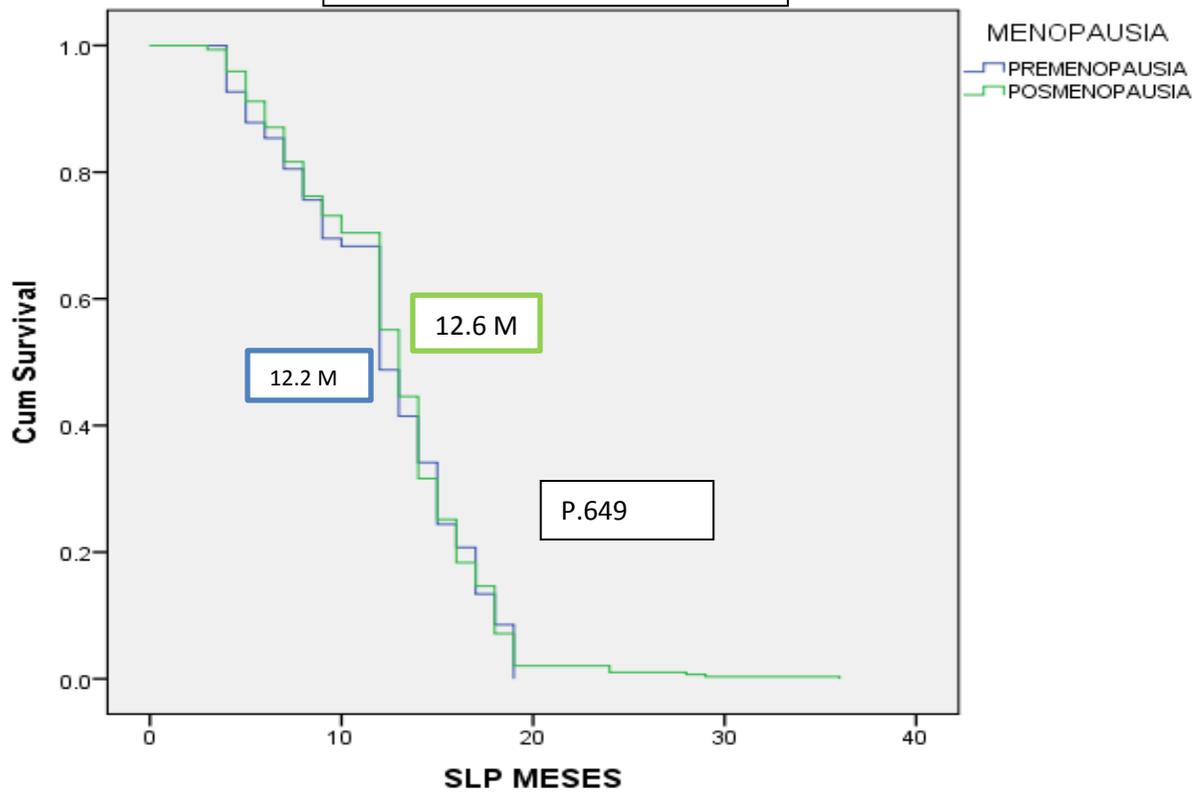
**TASA RESPUESTA**  
**34%**  
**BENEFICIO CLINICO**  
**69%**

**GRAFICA 1 SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION**

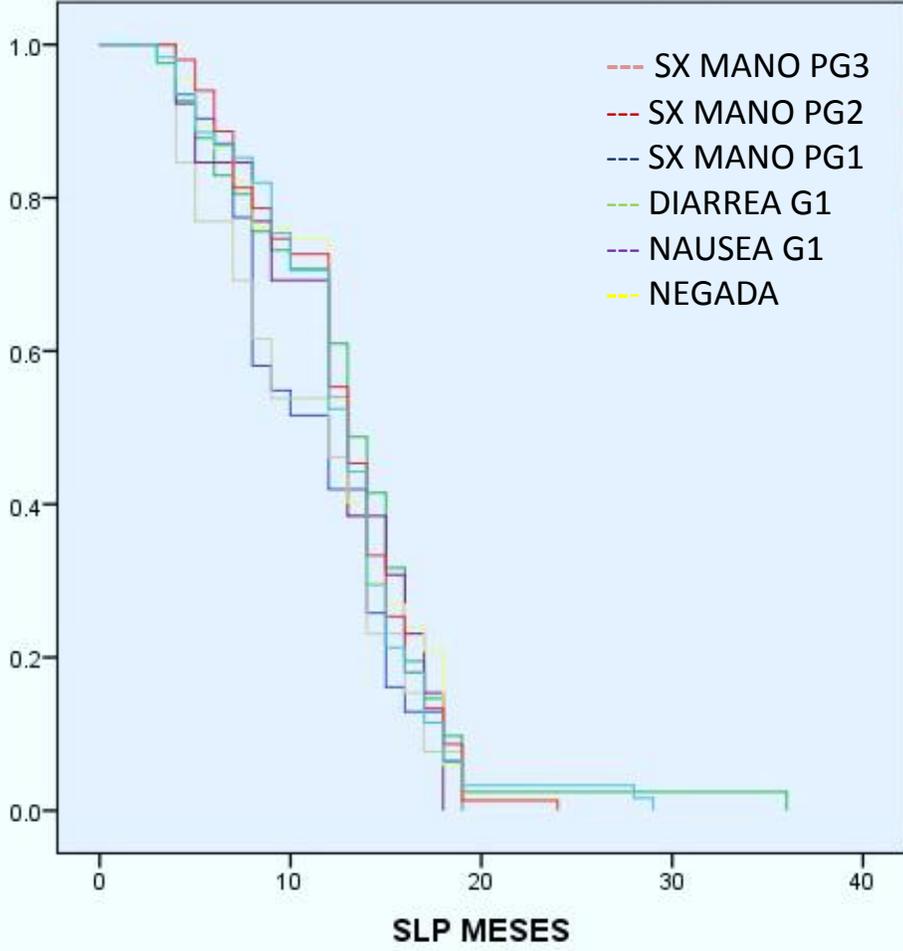


**SLP**  
**MEDIA 12.5 m**  
**RANGO 3-36 m**  
**IC 95% 12-12.9 m**

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESION  
ESTADO DE MENOPAUSIA**



### SLP TOXICIDAD



## FACTORES PRONOSTICO Y PREDICTIVOS

FACTOR		NO.		
TOXICIDAD	SX MANO PIE GRADO 3	13	SLP 13 MESES	P.606
			IC 95% 11.5-14.8	
	SIN TOXICIDAD	67	SLP 12.6 MESES	
			IC 95% 11.5-13.7	
HORMONOTE- RAPIA	TAMOXIFENO-LETROZOL	17	SLP 15 M	P.150
			IC 95% 12.8-17.3M	
	SIN HT	99	12.5 M	
			IC 95% 11.6-13.5	
ESTADO MENOPAUSIA	PREMENO- PAUSICAS	82	12.2 M	P.644
			IC 95% 11.2-13.1	
	POSMENO-PAUSICAS	294	12-6M	
			IC 95% 12-13.1	
SITIO METASTASIS	DE OLIGOMETASTASIS	340		P.766
	POLIMETAS	36		
	TASIS			

**TABLA 7. REGRESIÓN LOGÍSTICA BENEFICIO CLÍNICO VS VARIABLES PREDICTORAS: SITIO METASTASIS INICIAL, ESTADO DE MENOPAUSIA, EDAD.**

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	SITIOMETSINIC	-.073	.029	6.483	1	.011	.930
	MENOP	-.150	.427	.123	1	.726	.861
	EDAD_CAT	.127	.184	.474	1	.491	1.135
	Constante	1.087	.571	3.630	1	.057	2.967
Paso 2 <sup>a</sup>	SITIOMETSINIC	-.072	.028	6.367	1	.012	.931
	EDAD_CAT	.076	.115	.438	1	.508	1.079
	Constante	1.015	.530	3.665	1	.056	2.759
Paso 3 <sup>a</sup>	SITIOMETSINIC	-.072	.028	6.482	1	.011	.930
	Constante	1.325	.251	27.891	1	.000	3.764

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: SITIOMETSINIC, MENOP, EDAD\_CAT.

Variables en la ecuación							
		B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1 <sup>a</sup>	SITIOMETSINIC	-.072	.028	6.482	1	.011	.930
	Constante	1.325	.251	27.891	1	.000	3.764

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: SITIOMETSINIC.

## XII. DISCUSION

Este es un análisis retrospectivo que evaluó la eficacia de capecitabine monodroga como régimen de quimioterapia en tercera línea para pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo, que habían recibido como tratamientos previos de quimioterapia antraciclinas y taxanos.

Obteniendo datos de 376 mujeres con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo, pre tratadas con antraciclinas y taxanos en periodo comprendido de diciembre de 2006 a diciembre 2011, en Hospital de Oncología CMN Siglo XXI IMSS.

El objetivo principal describir el beneficio clínico obtenido con capecitabine monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico HER 2 negativo el cual

supera el 50% alcanzado una tasa de respuesta objetiva de 34% y logrando enfermedad estable en 35% de pacientes. Reportando un beneficio clínico de 69% por la suma de las respuestas por respuesta completa en 22 % y 12 % respuesta parcial, además de enfermedad estable en 35% de pacientes.

Otro objetivo describir perfil de toxicidad con capecitabine observando que la principal toxicidad observada fue síndrome mano pie grado 1 en 150 pacientes (40%), síndrome mano pie grado 2 en 62 pacientes (16%) y síndrome mano pie grado 3 en 13 pacientes (3.4%). Otras toxicidades no hematológicas fueron astenia, diarrea y náusea, todas solo grado 1 y 2, y en 67 pacientes (18%) no se describió toxicidad por capecitabine mono droga. Solo un 9 % requirió retraso en ciclos de capecitabine por presencia de síndrome mano pie grado 2, y el 7.4% requirió ajuste de dosis por síndrome mano pie grado 3 y 2, todas las toxicidades manejables y grado 3 menos de 4 %, sin reportar toxicidades grado 4 .

Comparando con estudios con mismo tratamiento se observa por ejemplo en el estudio MONICA que es un estudio aleatorizado prospectivo multicéntrico que utiliza capecitabine monoterapia y que reporta un tiempo a la progresión de 7.9 meses con toxicidades por trombocitopenia y síndrome mano-pie son los únicos eventos adversos que ocurrieron en más del 5% de los pacientes en grado 3 y 4. Estudios como el de Kaufmann y Baselga de fase II , reportan como principal toxicidad síndrome mano pie, y diarrea, y estudios fase III como el de Stockler, el estudio de Jager y el deVahdat reportan como principal toxicidad síndrome mano pie grado 3 entre 16 y 26 % sin reportar síndrome mano pie grado 4, otra toxicidad reportada es diarrea entre 4 y 7 % en los estudios mencionados.

Estudios que han investigado la actividad de capecitabine, como agente único en pacientes con cáncer de mama metastásico, se han reportado sobrevividas libre de progresión en el rango de 2.9–3.5 meses y sobrevida global media en el rango de 6–13 meses por lo que podemos observar en este análisis un tiempo mayor en cuanto a sobrevida libre de progresión, por ende se busco si había variables que puedan influir en la sobrevida libre de progresión sin encontrar relación entre sobrevida y variables

predictoras. En este análisis comparando con otros estudios, se observó una mediana mayor para SLP, sin embargo, es importante tomar en cuenta que solo se incluyen pacientes con HER-2 negativo.

Se ha reportado en la literatura tasas de respuesta global 9-36% con capecitabine monoterapia de primera línea, y se ha demostrado una alta eficacia en pacientes con cáncer de mama metastásico que son mayores de 65 años, en este análisis la tasa de respuesta global es similar a algunas reportadas en la literatura con un 34%.

En general, la dosis moderada de 2000 mg/m<sup>2</sup> parece ser activa y tolerable, sobre todo en pacientes mayores de 65 años de edad, se han reportado estudios fase II y fase III con dosis desde 1500 mg a 2500 mg/m<sup>2</sup>.

Hemos por lo tanto comprobado los resultados de la tercera línea de la quimioterapia para el cáncer de mama metastásico, en nuestra institución y hemos tratado de identificar factores de predicción de esos resultados, sin embargo se encontró que la edad, el sitio de metástasis, estado de receptores hormonales, agentes previos utilizados, terapia endocrina no fueron variables independientes estadísticamente significativas.

### **XIII. CONCLUSION**

A la fecha no ha emergido una terapia estándar para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico, en quienes han sido pretratados con antraciclinas y taxanos. La eficacia de una segunda o líneas subsecuentes de quimioterapia es

uniformemente pobre, con tasas de respuesta de corta duración que oscilan alrededor del 20% y usualmente SVMG (sobrevivencia media global) <10 meses (entre 6 y 12 meses) .

Este análisis muestra para capecitabine un perfil de seguridad favorable y ha demostrado que una tercera línea de quimioterapia, para cáncer de mama metastásico puede proporcionar eficaces beneficios paliativos, estos resultados pueden tenerse en cuenta como punto de referencia para comparación de ensayos con nuevos agentes terapéuticos utilizados en el mismo escenario. Se muestra que capecitabine mostro ser altamente activo con un beneficio clínico que supera el 50%, además de un buen perfil de seguridad.

#### XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007, *Annals Of Oncology*. 2007; 18:1133-44
2. Arlene Chan, Mark Verrill. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. *European Journal Of Cancer* 45 (2009) 2253-2265.
3. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) *The Lancet* 2005;365: 1687-1717
4. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58:71-96.
5. Ahmedin Jemal, Rebecca Siegel, Elizabeth Ward, Yongping Hao, Jiaquan Xu, Taylor. Cancer Statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58:71-96.
6. Lozano, Knaul, Gómez Dantés, Arreola-Ornelas y Méndez, 2008. "Tendencias en la mortalidad por cáncer de mama en México, 1979-2006". Observatorio de la Salud. Documento de trabajo. Competitividad y Salud, Fundación Mexicana para la Salud.2008
- 7 Fatima Cardoso, Philippe L. Bedard, Eric P et al. International Guidelines for Management of Metastatic Breast Cancer: Combination vs Sequential Single-Agent Chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1174-1181.
8. S. Beslija, J Bonnetere, HJ Burstein, et al. Third consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 20: 1771-1785: 2009.

9. Harris JR, Morrow M, Bonadonna G. Cancer of the breast. In De Vitta VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): Cancer. Principles and Practice of Oncology, 4th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Company 1993; 1264–1332.
10. Greenberg P, Hortobagyi G, Smith T et al. Long-term followup of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin Oncol 1996;14:2197-2205.
11. Miller KD, Sledge GW Jr. The role of chemotherapy for metastatic breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 1999; 13: 415–434.
12. Van Oosterom AT. Docetaxel (Taxotere): An effective agent in the management of second-line breast cancer. Semin Oncol 1995; 22 (Suppl 13): 22–28.
13. Pier Franco Conte, Carmelo Bengala, Valentina Guarneri. Controversies of chemotherapy for the treatment of metastatic breast cancer. ejc supplements 5, no. 1 (2007) 11–16
14. Arlene Chan, Mark Verrill. Capecitabine and vinorelbine in metastatic breast cancer. European Journal of Cancer 45 (2009) 2253-2265.
15. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta, Georgia: American Cancer Society: 2008.
16. Andre F, Slimane K, Bachelot T, et al. Breast cancer with synchronous metastases: Trends in survival during a 14-year period. J Clin Oncol 2004; 22:3302–3308.
17. Barni S, Cabiddu M, Petrelli F. Chemo-hormonal therapy for metastatic breast cancer patients: Treatment strategy. E J C S U P P L E M E N T S 6 (2 0 0 8) 1 3 –2 0
18. Ramon Colomer. Review of gemcitabine plus taxane combination therapy in the first-line treatment of metastatic breast cancer. ejc supplements 6, no. 8 (2008) 9–12

19. S. Beslija, J. Bonneterre, H. Burstein, V. Cocquyt, M. Gnant, P. Goodwin, V. Heinemann, J. Jassem, W. J. Koestler, M. Krainer, S. Menard, T. Petit, L. Petruzella, K. Possinger, P. Schmid, E. Stadtmaier, M. Stockler, S. Van Belle, C. Vogel, N. Wilcken, C. Wiltchke, C. C. Zielinski & H. Zwierniza. Second consensus on medical treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 2007; 18: 215–225.
20. Robertson JF, Howell A, Buzdar A, et al. Stable disease on anastrozole provides similar benefit as objective response in patients with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;58:157.
21. Laura Biganzoli. State-of-the-art therapy for HER2-negative metastatic breast cancer. *E J C S U P P L E M E N T S 6 ( 2 0 0 8 ) 1 0 – 1 5*
20. Chung CT, Carlson RW. Goals and objectives in the management of metastatic breast cancer. *Oncologist* 2003; 8:514–20.
22. Moulder S, Hortobagyi GN. Advances in the treatment of breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:26–36.
- 23 Sparano JA. Taxanes for breast cancer: an evidence based review of randomized phase II and phase III trials. *Clin Breast Cancer* 2000; 1:32–42.
- 24 Blackwell KL. The significance of distant metastases in breast cancer. *Breast* 2008; 17(Suppl 1):S1–2.
25. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2005; 10(Suppl 3):20–29.
26. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer* 2007; 110:973–9.

27. Lipton A, Cook RJ, Major P, et al. Zoledronic acid and survival in breast cancer patients with bone metastases and elevated markers of osteoclast activity. *Oncologist* 2007; 12:1035–43.
28. Bathe OF, Kaklamanos IG, Moffat FL, Boggs J, Franceschi D, Livingstone AS. Metastectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer. *Surg Oncol* 1999; 8:35–42
29. Pier Franco Conte. The 2007 Rome Forum on the Treatment of Breast Cancer: first-line treatment choices for metastatic breast cancer in Europe. *ejc supplements* 6, no. 8 (2008) 1–4
30. Volker Heinemann. Definition of an optimal first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 81 (Suppl. 1): S43–S48, 2003.
31. Valagussa P, Brambilla C, Zambetti M: Salvage treatments in relapsing resectable breast cancer. *Recent Res Cancer Res* 115: 69–76, 1989
32. Launchbury AP, Habboubi N. Epirubicin and doxorubicin: a comparison of their characteristics, therapeutic activity and toxicity. *Cancer Treat Rev* 1993;19(3):197–228.
33. Mouridsen HT, Alfthan C, Bastholt L, et al. Current status of epirubicin (farmorubicin) in the treatment of solid tumours. *Acta Oncol* 1990; 29(3):257–85.
34. Bontenbal M, Andersson M, Wildiers J, Cocconi G, Jassem J, Paridaens R, Rotmensz N, Sylvester R, Mouridsen HT, Klijn AT, van Oosterom AT. Doxorubicin vs epirubicin, report of a second-line randomized phase II/III study in advanced breast cancer. EORTC Breast Cancer Cooperative Group. *Br J Cancer* 1998;77(12):2257–63.
35. Kardinal CG, Perry MC, Korzun AH et al. Responses to chemotherapy or 1296 Chemotherapy for Anthracycline-Pretreated MBC Downloaded from www.TheOncologist.com by on June 24, 2008 chemohormonal therapy in advanced breast cancer patients treated previously with adjuvant chemotherapy. A subset analysis of CALGB Study 8081. *Cancer* 1988;61:415– 419.

- 36 Venturini M, Bruzzi P, Del Mastro L et al. Effect of adjuvant chemotherapy with or without anthracyclines on the activity and efficacy of first-line cyclophosphamide, epidoxorubicin, and fluorouracil in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:764 –773.
37. Pierga JY, Asselain B, Jouve M et al. Effect of adjuvant chemotherapy on outcome in patients with metastatic breast carcinoma treated with first-line doxorubicin-containing chemotherapy. *Cancer* 2001; 91:1079 –1089.
38. Chan S, Friedrichs K, Noel D et al.: Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 17: 2341–2354, 1999
39. Paridaens R, Biganzoli L, Bruning P et al.: Paclitaxel versus doxorubicin as first-line single-agent chemotherapy for metastatic breast cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer randomized study with cross-over. *J Clin Oncol* 18: 724–733, 2000
- 40 Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, et al: Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: An intergroup trial (E1193). *J Clin Oncol* 21:588-592, 2003
- 41 Mackey JR, Paterson A, Dirix LY et al.: Final results of the phase III randomised trial comparing docetaxel, doxorubicin and cyclophosphamide to FAC as first-line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21: 35a, #137, 2002
- 42 Carmichael J: UKCCCR trial of epirubicin and cyclophosphamide (EC) versus epirubicin and taxol (ET) in the first-line treatment of women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 20: 22a, 2001

43. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M, et al: Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin versus 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 91:1466-1471, 2004
44. By George W. Sledge, Donna Neuberg, Patricia Bernardo, James N. Ingle, Silvana Martino, Eric K. Rowinsky, and William C. Wood. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193) *J Clin Oncol* 2003; 21:588-592.
45. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as firstline therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. *Cancer* 2004;101(4):704–12
46. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study. *J Clin Oncol* 2004; 22(13):2587–93
47. Kathy S. Albain, Shona M. Nag, German Calderillo-Ruiz, Johann P. Jordaan, Antonio C. Llombart, Anna Pluzanska, Janusz Rolski, Allen S. Melemed, Jose M. Reyes-Vidal, Jagdev S. Sekhon, Lorinda Simms, Joyce O'Shaughnessy Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *JCO* 2008; 20; 3950-3957
48. Muss HB, Case D, Richards F et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 325: 1342–1348
49. Nabholz JM, Senn HJ, Bezwoda WR et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus mitomycin plus vinblastine in patients with MBC progressing despite previous anthracycline-containing chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1413–1424.

50 Sjostrom J, Blomqvist C, Mouridsen H et al. Docetaxel compared with sequential methotrexate and 5-fluorouracil in patients with advanced breast cancer after anthracycline failure: a randomised phase III study with crossover on progression by the Scandinavian Breast Group. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1194–1201.

51 Buckner JC, Ingle JN, Everson LK et al. Results of salvage hormonal therapy and salvage chemotherapy in women failing adjuvant chemotherapy after mastectomy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 135–142.

52 Joensuu H, Holli K, Heikkinen M et al. Combination chemotherapy versus single-agent therapy as first- and second-line treatment in metastatic breast cancer: a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3720–3730

53 Blum JL, Jones SE, Buzdar AU, et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 485–93

54 Keller AM, Mennel RG, Georgoulas VA, et al. Randomized phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3893–901

55 Kathy S. Albain, Shona M. Nag, German Calderillo-Ruiz, Johann P. Jordaan, Antonio C. Llombart, Anna Pluzanska, Janusz Rolski, Allen S. Melemed, Jose M. Reyes-Vidal, Jagdev S. Sekhon, Lorinda Simms, Joyce O'Shaughnessy .Gemcitabine Plus Paclitaxel Versus Paclitaxel Monotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer and Prior Anthracycline Treatment. *JCO* 2008; 20; 3950-3957.

56 Lee FYF, Camuso A, Castenada S, et al: Preclinical studies of ixabepilone (BMS-247550) demonstrate optimal antitumor activity against both chemotherapy-sensitive and -resistant tumor types. *Proc Am Assoc Cancer Res* 47:119, 2006 (abstr 503)

57 Wartmann M, Altmann KH: The biology and medicinal chemistry of epothilones. *Curr Med Chem Anticancer Agents* 2:123-148, 2002

58 Perez EA, Lerzo G, Pivot X, et al: Efficacy and safety of ixabepilone (BMS-247550) in a phase II study of patients with advanced breast cancer resistant to an anthracycline, a taxane, and capecitabine. *J Clin Oncol* 25:3407-3414, 2007

59 Roché H, Yelle L, Peck R: Efficacy results of a phase II study of ixabepilone in patients with metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline. Presented at the International Union Against Cancer World Cancer Congress, Washington, DC, July 8-12, 2006 (abstr 96-3).

60 Eva S. Thomas, Henry L. Gomez, Rubi K. Li, Hyun-Cheol Chung, Luis E. Fein, Valorie F. Chan, Jacek Jassem, Xavier B. Pivot, Judith V. Klimovsky, Fernando Hurtado de Mendoza, Binghe Xu, Mario Campone, Guillermo L. Lerzo, Ronald A. Peck, Pralay Mukhopadhyay, Linda T. Vahdat, and Henri H. Roché. Ixabepilone Plus Capecitabine for Metastatic Breast Cancer Progressing After Anthracycline and Taxane Treatment. *J Clin Oncol* 2007; 25:5210-5217.

61 Twelves C, Gollins S, Grieve R et al. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006 17: 239–245.

62 Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110–115.

63 Wojtacki J, Wiraszka R, Rolka-Stempniewicz G et al. Breast cancer patients' preferences for oral versus intravenous second-line anticancer therapy. *Eur J Cancer* 2006; 4 (Suppl 2): 159 (Abstr 381).

64 Fallowfield L, Atkins L, Catt S et al. Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. *Ann Oncol* 2006; 17: 205–210.

- 65 Blanchette J, Peppas NA. Oral chemotherapeutic delivery: design and cellular response. *Ann Biomed Eng* 2005; 33: 142–149
- 66 O'Neill VJ, Twelves CJ. Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer* 2002; 87: 933–937.
- 67 Partridge AH, Avorn J, Wang PS et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652–661.
- 68 Sharma S. Patient selection for oral chemotherapy. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15 (1 Suppl 2): 33–35.
- 69 Yabroff KR, Warren JL, Knopf K et al. Estimating patient time costs associated with colorectal cancer care. *Med Care* 2005; 43: 640–648.
- 70 Kee F. Patients' prerogatives and perceptions of benefit. *Br Med J* 1996; 312: 958–960.
71. Ruland CM. Decision support for patient preference-based care planning. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 304–312.
- 72 Faithfull S, Deery P. Implementation of capecitabine (Xeloda) into a cancer centre: UK experience. *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 (Suppl 1): S54–S62.
- 73 Chau I, Legge S, Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 (Suppl 1): S41–S53.
- 74 Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004; 5: 489–496.
- 75 TortorielloA, Facchini G, Caponigro F, et al. Phase I/II study of paclitaxel and vinorelbine inmetastatic breast cancer. *Breast Cancer ResTreat*1998;47:91-7.

- 76 Winer EP, Chu L, Spicer DV. Oral vinorelbine (Navelbine) in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22:72-9.
- 77 Canobbio L, Boccardo F, Pastorino G, et al. Phase-II study of Navelbine in advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1989;16:33 -6.
- 78 Fumoleau P, Delgado FM, Delozier T, et al: Phase II trial of weekly intravenous vinorelbine in first-line advanced breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 11:1245-1252, 1993
- 79 Terenziani M, Demicheli R, Brambilla C, et al: Vinorelbine: An active, non-cross-resistant drug in advanced breast cancer: Results from a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 39:285-291, 1996
- 80 Toshiki Tabata, Miki Katoh, et al Bioactivation of capecitabine in human liver: involvement cytosolic enzyme on 5'-deoxy-5-fluorocytidine formation. *Drug metabolism and disposition* Vol 32, no7
- 81 M Malet-Martino, R Martino. Clinical studies of three oral prodrugs of 5-fluorouracil (capecitabine, UFT, S1):A review. *The Oncologist* 2002,7; 288-323
- 82 Lamont EB, Schilsky RL, The oral fluoropyrimidines in cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* |1999;5:2289-2296.
- 83 C. Zielinski, J. Gralow<sup>3</sup> & M. Martin. Optimising the dose of capecitabine in metastatic breast cancer: confused, clarified or confirmed? *Annals of Oncology* 21: 2145–2152, 2010
- 84 Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18(6): 1337–1345.
- 85 Giuseppe Luigi Banna, Elena Collova et al. Anticancer oral therapy: Emerging related issues. *Cancer treatment Reviews* 36 (2010) 595-605

- 86 Jacek Jassem, Cristopher Carroll, et al. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: a systemic review . European Journal Of Cancer. 45 (2009) 2749-2758.
- 87 A.A. Kotsori, JI, Noble, et al. Moderate dose capecitabine in older patients with metastatic breast cancer: A standard option for first line treatment ? The breast 19 (2010) 377-381.
- 88 M. Kaufmann N. Maass , S.D. Costa et al. First-line therapy with moderate dose capecitabine in metastatic breast cancer is safe and active: Results of the MONICA trial. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 46 ( 2010 ) 3184–3191
- 89 Peter Barrett-Lee a,d, François-Clément Bidard b, Jean-Yves Pierga Contemporary issues and the potential uses of capecitabine in metastatic breast cancer Cancer Treatment Reviews 35 (2009) 582–589
- 90 Udai Banerji, Alexandra Kuciejewska, Sue Ashley, Factors determining outcome after third line chemotherapy for metastatic breast cancer The Breast (2007) 16, 359–366
- 91 Miles D , von Minckwitz G , Seidman AD . Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer . Oncologist . 2002 ; 7 ( suppl 6 ):13 – 19
92. Muss HB, Case LD, Richards 2nd F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The piedmont oncology association. N Engl J Med 1991; 325:1342–8.
93. Coates A, Stockler M, Wilcken N. Controversies in metastatic breast cancer: optimal duration of chemotherapy. Am Soc Clin Oncol Educ Book: 119–21.
- 94 Stockler M, Wilcken N, Coates A. Chemotherapy for advanced breast cancer – how long should it continue? Breast Cancer Res Treat 2003;81(Suppl. 1):49–52

95. Coates A, Gebski V, Bishop JF, et al. Improving the quality of life during chemotherapy for advanced breast cancer. A comparison of intermittent and continuous treatment strategies. *N Engl J Med* 1987, 317(24), 1490–5.
96. Muss HB, Case LD, Richards F, et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. The Piedmont Oncology Association. *N Engl J Med* 1991, 325, 1342–8.
97. French Epirubicin Study Group. Epirubicin-based chemotherapy in metastatic breast cancer patients: role of dose-intensity and duration of treatment. *J Clin Oncol* 2000, 18, 3115–24.
- 98 Stockler MR, Sourjina T, Grimison P, et al. A randomized trial of capecitabine (C) given intermittently (IC) rather than continuously (CC) compared to classical CMF as first-line chemotherapy for advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol* 2007; 25(18S):1031.
99. Rogers LR, Remer SE, Tejwani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. *Neuro Oncol* 2004; 6:63–4.
- 100 H. Huang, Z. Jiang, T. Wang, S. Zhang, L. Bian, Y. Cao, S. Wu and S. Song. The retrospective study of single-agent capecitabine in the maintenance treatment of recurrent and metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 28, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2010

## XV. ANEXOS

### ANEXO 1 Criterios de estado funcional.

Toxicidad hematológica.

Toxicidad gastrointestinal.

Toxicidad dermatológica.

### ANEXO 2 Hoja de recolección de datos

#### Anexo 1A

Sistema de calificación del estado de desempeño según ECOG.

ECOG	
0	PACIENTE ACTIVO, ASINTOMÁTICO
1	AMBULATORIO, SINTOMÁTICO; CAPAZ DE EFECTUAR TRABAJO DE NATURALEZA LIGERA O SEDENTARIA. EJ. TRABAJO DOMÉSTICO LIGERO, TRABAJO DE OFICINA
2	PERMANECE EN CAMA <50% DEL TIEMPO: CAPAZ DE CUIDARSE SOLO, PERO NO DE TRABAJAR
3	EN CAMA >50% DEL TIEMPO: CAPAZ ÚNICAMENTE DE CUIDARSE SOLO, PERO CON LIMITACIONES
4	ESTA COMPLETAMENTE CONFINADO EN CAMA, INCAPAZ DE CUIDARSE SOLO

## Anexo 1B

### Criterios de Toxicidad Hematológica

GRADO	0	1	2	3	4
<b>HEMOGLOBINA</b>	VN	< VN HASTA 10.0 GR/DL	8.0 - < 10.0 GR/DL	6.5 - < 8.0 GR/DL	< 6.5 GR/DL
<b>LEUCOCITOS</b>	VN	< VN HASTA 3,000/MM <sup>3</sup>	≥ 2000 – < 3,000/MM <sup>3</sup>	≥ 1000 – < 2000/MM <sup>3</sup>	< 1000/MM <sup>3</sup>
<b>LINFOCITOS</b>	VN	< VN HASTA 1,000/MM <sup>3</sup>	≥ 500 – < 1,000/MM <sup>3</sup>	< 500/MM <sup>3</sup>	-
<b>NEUTRÓFILOS / GRANULOCITOS</b>	VN	≥ 1,500 – < 2,000/MM <sup>3</sup>	≥ 1,000 - < 1,500/MM <sup>3</sup>	≥ 500 – < 1,000/MM <sup>3</sup>	< 500/MM <sup>3</sup>
<b>PLAQUETAS</b>	VN	< VN HASTA 75,000/MM <sup>3</sup>	≥ 50,000 – < 75,000/M <sup>3</sup>	≥ 10,000 – < 50,000/MM <sup>3</sup>	< 10,000/MM <sup>3</sup>

VN: Valor normal.

### Anexo 1C TOXICIDAD GASTROINTESTINAL

GRADO	0	1	2	3	4
ANOREXIA	NO	PÉRDIDA DE APETITO	DISMINUCIÓN DE LA INGESTA	REQUIERE LÍQUIDOS IV	REQUIERE ALIMENTACIÓN POR SONDA O NUTRICIÓN PARENTERAL.
COLITIS	NO	-	DOLOR ABD, HECES CON MOCO O SANGRE	DOLOR ABD, FIEBRE, CAMBIOS EN HÁBITOS INTESTINALES. RX CON ÍLEO.	PERFORACIÓN, REQUIERE CIRUGÍA O PRESENTA MEGACOLON TÓXICO.
CONSTIPACIÓN	NO	REQUIERE MODIFICACIONES EN LA DIETA	REQUIERE LAXANTES	REQUIERE ENEMA O EVACUACIÓN MANUAL	MEGACOLON TÓXICO U OBSTRUCCIÓN.
DESHIDRATACIÓN	NO	MUCOSAS SECAS O DISMINUCIÓN EN TURGENCIA DE PIEL	REQUIERE LÍQUIDOS IV	REQUIERE LÍQUIDOS IV	REQUIERE CUIDADOS INTENSIVOS, HAY COLAPSO HEMODINÁMICO.
DIARREA	NO	HASTA 4 EVACUACIONES/DÍA	DE 4-6 EVACUACIONES/DÍA	MAS DE 7 EVACUACIONES/DÍA O INCONTINENCIA O NECESITA APOYO PARENTERAL POR LA DESHIDRATACIÓN.	REQUIERE CUIDADOS INTENSIVOS, HAY COLAPSO HEMODINÁMICO
DISFAGIA, ESOFAGITIS U ODINOFAGIA	NO	DISFAGIA MODERADA, TOLERA DIETA.	DISFAGIA, TOLERA SOLO ALIMENTOS BLANDOS O LÍQUIDOS.	DISFAGIA, REQUIERE HIDRATACIÓN IV.	OBSTRUCCIÓN COMPLETA REQUIERE NUTRICIÓN PARENTERAL.
GASTRITIS	NO	-	REQUIERE MANEJO MÉDICO	REQUIERE HOSPITALIZACIÓN	SANGRADO, REQUIERE

			PERO NO CIRUGÍA.	O CIRUGÍA.	CIRUGÍA DE EMERGENCIA.
NÁUSEA	NO	PERMITE INGESTA.	DISMINUCIÓN DE INGESTA.	REQUIERE LÍQUIDOS IV, NO HAY INGESTA.	-
VÓMITO	NO	1 EPISODIO/24 H.	2-5 EPISODIOS/24 H.	>6 EPISODIOS EN 24 H REQUIERE LÍQUIDOS IV.	REQUIERE CUIDADOS INTENSIVOS, HAY COLAPSO HEMODINÁ-MICO.

IV: Intravenosa, RX: radiografía

## Anexo 1D

Criterios de Toxicidad dermatológica.

SÍNDROME DE MANO PIE	CARACTERÍSTICAS
1	ENTUMECIMIENTO, DISESTESIA, PARESTESIA, HORMIGUEO, ERITEMA QUE NO INTERFIERE EN LA ACTIVIDAD DIARIA DEL PACIENTE.
2	ERITEMA DOLOROSO Y TUMEFACCIÓN DE MANOS Y PIES CON INCOMODIDAD QUE AFECTA LA VIDA DIARIA.
3	DESCAMACIÓN HÚMEDA, ULCERACIÓN Y APARICIÓN DE VESÍCULAS, DOLOR INTENSO QUE INCAPACITA AL PACIENTE.



## VISITAS

### EXPLORACION FISICA

Fecha d\_\_\_\_\_ m\_\_\_\_\_ a \_\_\_\_\_

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ SC \_\_\_\_\_

### VALORACION LESIONES BASALES BLANCO

<b>Sitio actual de enfermedad medible</b>	<b>Valorada por TAC (1) Tele torax (2) Ultrasonido (3) PET-CT (4)</b>	<b>Lesion blanco 1 (cm)</b>	<b>Lesion blanco 2 (cm)</b>	<b>Lesion blanco 3 (cm)</b>	<b>Suma</b>
Local(mama)					
Tejidos blandos					
Pulmon					
Mediastino					
Higado					
Otro					
Total					

## VALORACION LESIONES BASALES NO MEDIBLES

Lesion basal no medible	Si	No
Hueso		
Derrame pleural		
Carcinomatosis abdominal		
Otro		

### PARAMETROS DE LABORATORIO

---

---

---

### TRATAMIENTO

NUMERO DE CICLO	DOSIS	AJUSTE DE DOSIS

## EVALUACION DE LA TOXICIDAD

Toxicidad	Grado	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
NEUTROPENIA													
TROMBOCITOPENIA													
NAUSEA													
VÓMITO													
SX. DE MANO PIE													
OTRA													

## EVALUACION DE LA RESPUESTA DESPUES PRIMER CICLO

### VALORACION LESIONES BASALES BLANCO

Sitio actual de enfermedad medible	Valorada por TAC (1) Tele torax (2) Ultrasonido (3) PET-CT (4)	Lesion blanco 1 (cm)	Lesion blanco 2 (cm)	Lesion blanco 3 (cm)	Suma	Tipo de respuesta
						RP
						RC
						EE
						PE
Local(mama)						
Tejidos blandos						
Pulmon						
Mediastino						
Higado						
Otro						
Total						

### VALORACION LESIONES BASALES NO MEDIBLES

Lesión basal no medible	Si	No
Hueso		
Derrame pleural		
Carcinomatosis abdominal		
Otro		