



Instituto de Seguridad  
y Servicios Sociales  
de los Trabajadores  
del Estado

al ser reconocido de interés nacional de su sistema  
de atención y servicios sociales de salud y salud  
funcionamiento de los servicios de atención  
de salud de los trabajadores de los sectores público, social y privado  
de los trabajadores de los sectores público, social y privado  
de los trabajadores de los sectores público, social y privado



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO  
FACULTA DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACION

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"  
ISSSTE

**Curso Universitario de Especialización en Oncología Médica**

**Seguridad de Capecitabina como tratamiento prolongado en  
pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colorrectal  
metastásico**

Trabajo de Investigación Clínica

Presentado por:

**Dr. Alejandro Juárez Ramiro.**

Para obtener el Diploma de especialidad en

**Oncología Médica**

MEXICO DF. 2007



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

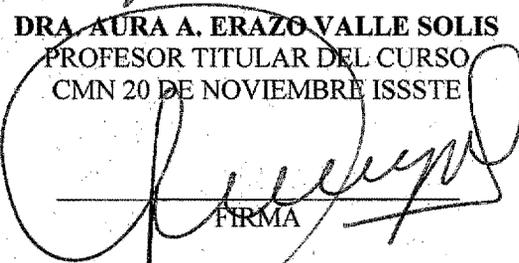


AGO 2007

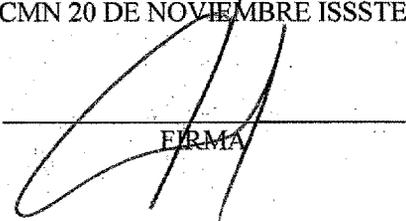
**DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ**  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

  
FIRMA

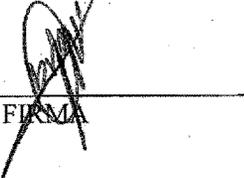
**DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO  
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

  
FIRMA

**DRA. GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ**  
TUTOR DE TESIS  
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

  
FIRMA

**DR. ALEJANDRO JUAREZ RAMIRO**  
RESIDENTE DE 3ER AÑO DE ONCOLOGIA MEDICA  
CMN 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE

  
FIRMA



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIONES  
MÉDICAS

OFICIO FMED/SEM/1999/2007

ASUNTO: Autorización del trabajo de  
investigación del Dr. Alejandro Juárez Ramiro.

**DR. ISIDRO ÁVILA MARTÍNEZ**  
**SECRETARIO DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**DE LA FACULTAD DE MEDICINA**  
Presente.

Estimado Dr. Ávila Martínez:

Me permito informar a usted que el Dr. Alejandro Juárez Ramiro, alumno del curso de especialización en Oncología Médica en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, presenta el trabajo de investigación intitulado "*Seguridad de Capecitabina como tratamiento prolongado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colorrectal metastático.*"

De conformidad con el artículo 23 capítulo 5º. de las Normas Operativas del Plan Único de Especializaciones Médicas (PUEM) se considera que cumple con los requisitos para validarlo como el trabajo formal de Investigación que le otorga el derecho de la diplomación como especialista.

Sin otro particular de momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente

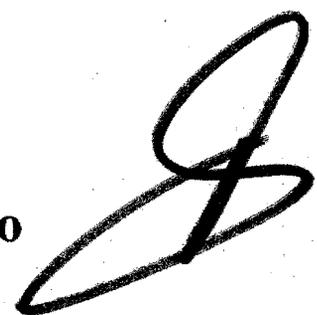
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D. F. a 3 de agosto del 2007.

JEFE DE LA SUBDIVISIÓN

**DR. LEOBARDO C. RUIZ PÉREZ**

LCRP\*cmr.



# Seguridad de Capecitabina como tratamiento prolongado en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama y colorrectal metastásico

*Security of Capecitabine as a long term treatment y patients with diagnosis of breast and metastatic colorectal cancer.*

Dr. Alejandro Juárez Ramiro<sup>1</sup> Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez<sup>2</sup> Dra. Laura Torrecillas Torres<sup>3</sup>  
Dra. Patricia Cortés Esteban<sup>3</sup> Dr. Fernando Aldaco Sarvide<sup>3</sup> Dra. Aura A. Erazo Valle Solis<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Médico Residente de segundo año de Oncología Médica, <sup>2</sup>Jefe del servicio de Oncológica CMN 20 de Noviembre ISSSTE, <sup>3</sup>Médico adscrito al Servicio de Oncología Médica, <sup>4</sup>Jefe de la División de Padecimientos Neoplásicos y Linfoproliferativos del CMN 20 de Noviembre.

## Resumen

**Introducción.** Capecitabina es una fluoropirimidina oral que ha probado ser eficaz en el tratamiento del cáncer de mama y colon metastásico, con una toxicidad manejable en el tratamiento paliativo del cáncer.

**Objetivo.** Determinar la seguridad del uso prolongado de capecitabina en pacientes con cáncer de mama y colon metastásico.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo, basado en la revisión de 19 casos de cáncer de mama o colon metastásico, tratados con capecitabina por más de seis meses.

**Resultados.** Se incluyeron 19 pacientes de enero de 2002 a octubre de 2006, el 95% de la población eran mujeres en donde predominaba el diagnóstico de cáncer de mama y una edad media de 53 años. El promedio de ciclos recibidos por paciente fue de 20, con una dosis promedio administrada del 73%. Se analizaron 379 ciclos realizándose 24 ajustes de dosis. Sólo un paciente suspendió el tratamiento por trombocitopenia persistente.

**Conclusión.** El tratamiento prolongado con capecitabina a una dosis de 1250mg/m<sup>2</sup>, dos veces al día por 14 días, mostró ser seguro y bien tolerado cuando se realizan los ajustes de dosis oportunamente; sin embargo, la dosis total promedio administrada fue menor, debido a que la mayoría de los pacientes ameritan un ajuste de dosis durante el tratamiento.

**Palabras claves:** Capecitabina, seguridad, toxicidad, cáncer de mama y colorrectal metastásico.

## Summary

**Introduction.** Capecitabine is an oral fluoropyrimidine that has shown being effective on breast and metastatic colon cancer treatment, with a manageable toxicity in the palliative therapy of cancer.

**Objective.** To determine the safety of the long term use of capecitabine in breast and metastatic colon cancer patients.

**Material and method.** A retrospective study was made, based on the revision of 19 breast or metastatic colon cancer cases, treated with capecitabine for more than 6 months.

**Results.** 19 patients were included from January 2002 to October 2006, 95% of the population were women with diagnosis of breast cancer and a mean age of 53 years. Average of cycles received was 20, with a mean administered dose of 73%. 379 cycles were analyzed performing 24 dose adjust. Only a patient allowed treatment due to persistent thrombocytopenia.

**Conclusion.** Long term treatment with capecitabine at doses of 1250 mg/m<sup>2</sup> twice a day for 14 days, showed to be safe and well tolerated when dose adjustments are made with opportunity; however, mean total dose administered was minor, because most patients require a dose adjust during the treatment.

**Key words:** capecitabine, safety, toxicity, breast and metastatic colorectal cancer.

## Introducción

Durante más de 40 años las fluoropirimidinas han sido utilizadas en una amplia variedad de tumores sólidos. Capecitabina es una nueva fluoropirimidina oral que ha demostrado ser eficaz en el tratamiento del cáncer de mama y colon metastásico.<sup>1-2</sup> En el cáncer de mama metastásico ha demostrado una alta actividad, incluso como tratamiento de

primera línea, aumentando la supervivencia cuando se añaden taxanos, con una toxicidad aceptable en mujeres tratadas previamente con antraciclinas.<sup>3</sup>

El 5 fluorouracilo ha sido la base del tratamiento del cáncer de colon metastásico, aplicado en diversos esquemas en bolo o en infusión; sin embargo, el inconveniente de un acceso venoso por tiempo prolongado hace necesario la utilización de nuevos fármacos. Capecitabina está remplazando el uso de 5 fluorouracilo en combinación con ácido folínico como parte del tratamiento en el cáncer colorrectal

**Correspondencia:** Dr. Alejandro Juárez Ramiro  
CMN "20 de Noviembre" Félix Cuevas no 547 Jefatura de Oncología Médica, tercer piso sexta sección E-mail : alexjuarez9@hotmail.com

con la misma eficacia y seguridad cuando se combina con oxaliplatino o irinotecán.<sup>4</sup>

La capecitabina tiene cada vez más aceptación dentro de la práctica clínica ya que su administración no amerita de estancias hospitalarias; como monoterapia la dosis recomendada es de 1250mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, a menos que se reduzca la dosis por eventos adversos. La administración oral diaria produce efectos secundarios característicos de las fluoropirimidinas tanto a nivel del tracto gastrointestinal, hematopoyético y en piel. Los efectos provocados son reversibles al suspender el tratamiento. A esta dosis generalmente es bien tolerada con una baja incidencia de eventos adversos grado 3-4.<sup>5</sup>

Diversos estudios preclínicos y clínicos han confirmado que capecitabina es un tratamiento altamente activo y bien tolerado por los pacientes; sin embargo, hay muy poca información acerca de la seguridad en el uso prolongado como tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica.

En los pacientes que alcanzan una respuesta parcial o completa existe la posibilidad de suspender o continuar el tratamiento por tiempo indefinido, sin que existan, hasta el momento, estudios en los cuales se demuestre la seguridad de capecitabina por tiempo prolongado (mayor de seis meses).

#### Material y método

El estudio se realizó en el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE. El objetivo primario fue determinar la seguridad del uso prolongado de capecitabina en pacientes con cáncer de mama y colon metastásico. Los objetivos secundarios incluyeron evaluar el número de ciclos, dosis promedio empleada y las causas que llevaron a realizar el ajuste de dosis del fármaco.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron los siguientes: diagnóstico histopatológico de cáncer de mama o colon metastásico, cualquier género, antecedentes de haber recibido quimioterapia adyuvante y/o paliativa. Se incluían pacientes que iniciaran tratamiento con capecitabina como agente único o como parte del mantenimiento de un tratamiento combinado, incluyéndose en el análisis al término del mismo. Dentro de los criterios de exclusión se encuentran los pacientes que habían recibido menos de 10 ciclos de capecitabina, con dosis menores de 1650mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 14 días en cada ciclo. Se eliminaron los expedientes con datos incompletos.

Se define como tratamiento prolongado a aquel cuya duración fue mayor a seis meses de administración de capecitabina como tratamiento en cáncer de mama y colon metastásico.

Para clasificar la toxicidad por grados se utilizaron los criterios para eventos adversos del *Nacional Cancer Institute* versión 3.0.

El diseño del estudio es retrospectivo, descriptivo, analíti-

Cuadro 1

Características de los pacientes:		
	No de pacientes	%
Sexo		
Masculino	1	5
Femenino	18	95
Edad en años		
Mediana	53	
Rango	37 - 74	
Tipo de cáncer		
Cáncer de colon y recto	3	16
Cáncer de mama	16	84
Línea de tratamiento metastásico		
Primera	10	53
Segunda	4	21

co, longitudinal; utilizándose la estadística descriptiva para graficar los resultados.

#### Resultados

Se revisaron los expedientes clínicos de 19 pacientes que ingresaron al servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, con diagnóstico de cáncer de mama o colon metastásico, de enero del 2002 a octubre del 2006, que reunieran los criterios de inclusión previamente descritos.

Las características de los pacientes se muestran en el cuadro 1, en donde se observó que la edad media de los pacientes fue de 53 años, con un rango de 37 - 74 años. Hasta en un 95% de la población eran mujeres y predominaba el diagnóstico de cáncer de mama. El 53% de la población había recibido capecitabina como parte del tratamiento en primera línea para el cáncer de mama y colon metastásico.

El promedio de ciclos recibidos fue de 20, la mediana de 16 ciclos, con un rango de 10 - 65 ciclos.

De los 19 pacientes incluidos, nueve suspendieron el tratamiento, debido a las causas siguientes: siete por progresión de la enfermedad, una por trombocitopenia persistente y otra por pancreatitis secundaria a colédoco-litiasis que ameritó tratamiento quirúrgico; una vez resuelto el cuadro se reinició el tratamiento con capecitabina. Los 10 pacientes restantes continuaban con el tratamiento al momento del corte del estudio como se muestra en el cuadro 2.

La dosis promedio por ciclo que recibieron los pacientes se observa en la gráfica 1. De todos los pacientes, sólo tres no ameritaron ajuste de dosis recibiendo el 100% de la dosis planeada. La dosis promedio fue del 73% con un rango del 42 al 100% de la dosis planeada al momento del análisis. En

Cuadro 2

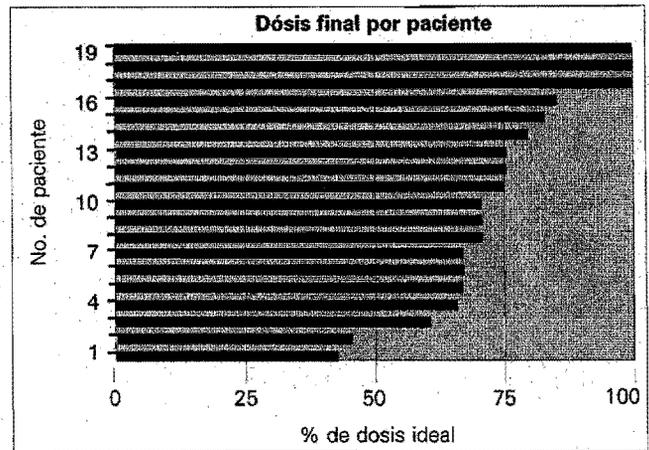
Estado actual de los pacientes	No. de pacientes
Tratamiento activo	10
Tratamiento inactivo	9
• Progresión tumoral	7
• Trombocopenia persistente	1
• Pancreatitis secundaria a coledocolitiasis	1

la gráfica 1 también se puede observar que sólo dos pacientes recibieron menos del 50% de la dosis planeada al final del tratamiento.

La toxicidad analizada por paciente presentada durante el tratamiento se muestra en el cuadro 3. Todos los pacientes cursaron, en algún momento del tratamiento, síndrome mano - pie G1 y en 14 pacientes síndrome mano - pie G2; no se observó síndrome mano - pie G3. La diarrea fue el evento que ocupó el segundo lugar presentándose en 13 pacientes G1 y en 4 G2. Otros eventos frecuentes en orden de incidencia fueron náuseas, elevación de bilirrubinas y mucositis. Con respecto a la toxicidad hematológica sólo se presentó neutropenia, anemia y trombocitopenia G1 y G2, sin tener toxicidad hematológica grado 3 o 4. Sólo un paciente suspendió el tratamiento por trombocitopenia persistente y en otro hubo elevación de transaminasas grado 3 que ameritó ajuste de dosis. En ningún paciente se observó elevación de cifras de creatinina sérica que ameritara realizar algún ajuste en la dosis del tratamiento.

Durante los 379 ciclo aplicados, se realizaron 24 ajustes de dosis; en más de la mitad de los pacientes (53%) la causa fue el síndrome mano - pie grado 2. Otras fueron toxicidad gastrointestinal, hematológica y alteración en los niveles de transaminasas y bilirrubinas como se muestra en el cuadro 4. La dosis recibida en 13 pacientes (68%) fue de 2500mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días. Al resto de los pacientes se les

Gráfica 1



administró una dosis menor debido a que habían recibido previamente capecitabina con algún otro fármaco como taxanos o presentaban otros factores que influyeron en el cálculo de la dosis inicial como la edad y/o la presencia de enfermedades concomitantes.

**Discusión**

La supervivencia de los pacientes con los diversos esquemas de tratamiento y fármacos nuevos, crea la necesidad de emplear regímenes que deban de utilizarse por periodos prolongados. Capecitabina es un tratamiento oral que por la comodidad de su posología se utiliza hasta progresión de la enfermedad o toxicidad. En un estudio realizado para valorar la preferencia de los pacientes a la administración oral versus intravenosa de quimioterapia paliativa se observó, que en el 89% de ellos preferían un tratamiento oral. Las razones principales por la cuales eligieron la terapia oral incluían la comodidad, problemas con la vía de adminis-

Cuadro 3

Toxicidad por grados (%)	o	o	o	o	
o	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Síndrome mano - pie	0	5 (26)	14 (74)	NA	NA
Náusea	10 (53)	9 (47)	NA	NA	NA
Diarrea	3 (16)	13 (63)	4 (21)	NA	NA
Mucositis	12 (63)	6 (32)	1 (5)	NA	NA
Anemia	4 (74)	2 (11)	3 (15)	NA	NA
Neutropenia	4 (74)	3 (15)	2 (11)	NA	NA
Trombocitopenia	2 (63)	5 (26)	2 (11)	NA	NA
<b>Elevación de transaminasas:</b>					
ALT	14 (74)	4 (21)	NA	1 (5)	NA
AST	13 (69)	4 (21)	1 (5)	1 (5)	NA
Elevación de bilirrubinas totales	9 (47)	6 (32)	4 (21)	NA	NA
NA: No aplica					

Cuadro 4

Motivo de ajuste de dosis:	(%)
• Síndrome mano - pie grado 2	13 (64.1)
• Toxicidad gastrointestinal	4 (16.6)
• Neutropenia grado 2	2 (8.3)
• Trombocitopenia grado 1	2 (8.3)
• Elevación bilirrubinas totales	2 (8.3)
• Elevación de transaminasas	1 (4.1)
Total	24

tración y la estancia en su domicilio, sin sacrificar el índice y duración de la respuesta.<sup>6</sup> En otro estudio se evaluó si el sitio de aplicación de la quimioterapia influía en la calidad de vida de los pacientes con tratamientos paliativos y se concluyó que la calidad de vida mejoraba en forma significativa en los pacientes que recibían quimioterapia en su domicilio, en comparación con aquellas tratadas en el hospital.<sup>7</sup> Por todo lo anterior, capecitabina es una opción de tratamiento de quimioterapia paliativa oral que sin sacrificar el índice y duración de la respuesta mejora la calidad de vida de los pacientes.

En estudios fase I realizados en Europa y Estados Unidos para determinar la dosis de capecitabina se identificó que la dosis máxima tolerada y recomendada era de 1250mg/m<sup>2</sup> dos veces al día por 14 días. En este mismo estudio se demostró actividad antineoplásica en tumores de mama, esófago, colon y recto.<sup>8,9</sup> Posteriormente se desarrolló un estudio fase II, en el que se evaluaron tres esquemas de tratamiento, lo que permitió identificar que el régimen intermitente era el más favorable. Con base en estos resultados se recomendó la administración del medicamento hasta la progresión tumoral o toxicidad.<sup>10</sup>

En nuestro estudio la dosis empleada en 68% de la población fue de 2500mg/m<sup>2</sup> por día. Sin embargo, en 30% de los 16 pacientes se realizó ajuste de dosis posterior al primer ciclo, lo que ameritó en 50% de los pacientes dos ajustes de dosis durante el tratamiento. El principal motivo por el cual se realizaron los ajustes de dosis fue el síndrome mano - pie G2. Dicho ajuste se realizó de acuerdo a las recomendaciones establecidas en base a la gran cantidad de estudios fase II y III. En nuestra unidad hospitalaria el ajuste de dosis se llevó a cabo después del primer evento de síndrome mano - pie G2 en 13 pacientes y sólo en uno se ajustó la dosis hasta la segunda presentación. Probablemente esto ha influido en la toxicidad observada en nuestros pacientes, ya que no se documentó algún evento de síndrome mano - pie G3. Sólo tres pacientes no ameritaron ajuste de dosis del inicio al momento del corte del estudio.

De los 19 pacientes, sólo cuatro habían recibido quimioterapia combinada y posteriormente fueron incluidos en el estudio. Los fármacos que recibieron fueron oxaliplati-

no, docetaxel y paclitaxel. Sólo en dos pacientes que recibieron taxanos se continuó con la dosis de 1650mg/m<sup>2</sup> cada 24 horas por 14 días, ya que habían presentado toxicidad previa. El resto de los pacientes continuó con la dosis recomendada; sin embargo, ameritaron ajuste de la dosis en los ciclos previos.

La máxima de ciclos administrados fue de 65 en una paciente con cáncer de mama y actividad hepática, la dosis inicial de capecitabina fue de 2000mg/m<sup>2</sup> por día por 14 días, debido a que era la tercera línea de tratamiento metastásico, por lo que los cálculos no tuvieron como referencia la dosis recomendada. Durante el tratamiento ameritó sólo un ajuste de dosis en el tercer ciclo por síndrome mano - pie G2. Posterior a ello, hasta el momento del corte, la paciente continuaba con el tratamiento con un 70% de la dosis inicial planeada y toxicidad aceptable.

### Conclusión

De acuerdo a los resultados observados, el tratamiento prolongado con capecitabina a una dosis de 2500mg/m<sup>2</sup>/día por 14 días proporciona un perfil de seguridad y tolerancia adecuado al realizar los ajuste de dosis oportunamente en presencia de toxicidad. El promedio de dosis que recibieron los pacientes fue de 73% de la inicial planeada. La dosis en los estudios fase I y II fue determinada en población de Europa y América del Norte. Con base a este estudio, la mayoría de nuestras/nuestros pacientes recibieron una dosis menor ya que durante la administración del tratamiento ameritaron un ajuste de dosis. Si bien, el objetivo del estudio no fue evaluar respuesta, de manera indirecta y por el hecho de observar el número de ciclos recibidos, es muy probable que a pesar del ajuste de dosis no se sacrifique la eficacia, lo que ya ha sido informado en otros estudios.

### Bibliografía

1. O'Shaughnessy y cols. Randomized open-label, phase II trial of oral Capecitabine vs. a reference arm of intravenous CMF as first line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.
2. Hoff PM y cols. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-92.
3. O'Shaughnessy y cols. Superior survival with Capecitabine plus Docetaxel. Combination therapy in Antraciline - Pretreatment patients with advanced breast cancer. Phase III Trial Result. *J Clin Oncol* 2002;12:2812-23.
4. Cassidy J y cols. Capecitabine plus Oxaliplatin first - line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2084-91.
5. Cassidy J y cols. Effective dose - modification scheme for de management of toxicities with capecitabine therapy. *Annals of Oncology* 11:Suppl. 4
6. Liu G y cols. Patients preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:110-15.
7. Payne SA y cols. A study of quality of life in cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Soc Sci Med* 1992;35:1505-9.
8. Mackean M y cols. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice - day oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:2977-85.
9. Budman DR y cols. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998;16:1975-802.
10. Van Cutsem y cols. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000;18:1337-45.