



---

---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

“TRATAMIENTO CON CAPECITABINA E INHIBIDOR DE  
AROMATASA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA  
METASTASICO ALTAMENTE TRATADAS”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA

DR. JESÚS ALBERTO LIMÓN RODRÍGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
ONCOLOGÍA MÉDICA

DIRECTOR DE TESIS

DR. ALBERTO ALVARADO MIRANDA

ASESOR CLÍNICO

DR. FERNANDO ULISES LARA MEDINA

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS



MEXICO, D.F.

AGOSTO 2011



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.

TRATAMIENTO CON CAPECITABINA E INHIBIDOR DE AROMATASA EN  
PACIENTES CON CANCER DE MAMA METASTASICO ALTAMENTE  
TRATADAS

Dr. Jesús Alberto Limón Rodríguez

Vo.Bo.

Dr.

---

Director de Docencia

Vo.Bo.

Dr. Fernando Ulises Lara Medina

---

Titular del curso de Especialización en Oncología Médica.

Vo.Bo.

Dr. Alberto Alvarado Miranda

---

Director de Tesis.

Vo.Bo.

Dr. Fernando Ulises Lara Medina

---

Asesor Clínico

Vo.Bo.

Dra. Claudia Arce Salinas

---

Asesor Metodológico

## DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Nayeli y mi hijo Matías por ser fuente de inspiración, motivación y deseo de continuar en el camino, así como por ser mi luz que ilumina día a día mi sendero.

A mis padres Saúl, Lucy y mi hermano Saúl, porque con su educación y ejemplo lograron que fuera una persona de bien para servir a los demás, por inculcar en mí el hábito de la responsabilidad y además por apoyarme durante toda mi carrera con los altibajos que tuve que sobrellevar.

A mis maestros por enseñarme sin medida no solo en el ámbito médico sino también social la importancia que tiene nuestra labor, gracias.

A mis compañeros de residencia, porque estoy completamente seguro que el apoyo que nos brindamos para continuar adelante fue la clave del éxito al culminar esta etapa.

A los pacientes por permitirme aprender de ellos durante mi formación.

A Dios por darme las habilidades para ayudar al enfermo no solo a controlar su enfermedad sino también a reconfortar su sufrimiento.

## CONTENIDO O ÍNDICE

PORTADA.....	1
HOJA DE VISTOS BUENOS.....	2
DEDICATORIAS Y/O AGRADECIMIENTOS.....	4
ÍNDICE.....	5
RESUMEN Y PALABRAS CLAVE.....	6
INTRODUCCIÓN.....	11
MARCO TEÓRICO.....	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
JUSTIFICACIÓN.....	20
HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	21
OBJETIVOS.....	22
MATERIAL Y MÉTODOS.....	23
a) Diseño del Estudio.....	23
b) Criterios de Selección.....	23
c) Mediciones.....	23
d) Análisis Estadístico.....	24
RESULTADOS Y ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	25
DISCUSIÓN.....	27
CONCLUSIONES.....	29
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXOS.....	33

## RESUMEN

El cáncer de mama, en la mujer, es el más diagnosticado alrededor del mundo, causa más de 410,000 muertes anuales, en México constituye la segunda causa de defunción femenina mayor de 25 años por enfermedad neoplásica después del cáncer de cérvix. El cáncer de mama metastásico (CMM) es un problema actual para la Oncología, es una enfermedad incurable y a pesar de que no se logra erradicarlo completamente, puede ser efectivamente manejado mediante estrategias de tratamiento adecuadas. Los objetivos de la terapia incluyen controlar los síntomas y prolongar la supervivencia con una buena calidad de vida. En la actualidad no existe un esquema tratamiento estándar ante la progresión de antraciclina y taxanos, por lo que el mejor esquema de tratamiento en CMM va a depender en muchas ocasiones del sitio de metástasis, tiempo de evolución, estado funcional del paciente, comorbilidades y toxicidades del tratamiento. El uso concomitante de quimioterapia y hormonoterapia (Tamoxifen) ha cursado con respuestas negativas en el ámbito adyuvante en pacientes postmenopáusicas. Actualmente la asociación de ambas terapias no se recomienda en enfermedad avanzada; aunque resultaría interesante re explorar este concepto, utilizando agentes más activos y con un mayor número de pacientes.

**Objetivos:** Describir el tiempo a la progresión, respuesta global y beneficio clínico de la combinación de un Inhibidor de Aromatasa/Capecitabina en la enfermedad de mama metastásica. Evaluar la supervivencia libre de progresión de las pacientes que reciben la combinación de un Inhibidor de Aromatasa y Capecitabina.

**Diseño:** Observacional, descriptivo, Retrospectivo, asignación abierta, de una Cohorte de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en nuestra Institución.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 54 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en recurrencia o progresión, que recibieron tratamiento con Capecitabina en combinación con un Inhibidor de Aromatasa, Capecitabina como monoterapia o con terapia hormonal como manejo paliativo, en el servicio de Tumores Mamarios del Instituto Nacional de Cancerología.

Análisis estadístico: Se realizó el análisis del tiempo a la progresión con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se realizó con log-rank. Las respuestas clínicas serán reportadas como tasas. Se realizó un análisis multivariado para análisis de subgrupos.

Resultados: La media de edad fue de 50 años, 33 recibieron la combinación de Capecitabina con un Inhibidor de Aromatasa (CI), 16 recibieron Capecitabina (C) como monodroga y 5 recibieron hormonoterapia (H). Los pacientes que recibieron la combinación CI obtuvieron respuestas parciales en el 44% y enfermedad estable en 40% con progresión en el 12%, en comparación al grupo que recibió C con respuesta parcial de 9.5%, enfermedad estable de 14.28% y progresión en 57%, así como el grupo que recibió H con 29.4% de enfermedad estable, 5.8% de respuestas parciales y progresión en el 64.7%. La media del tiempo a la progresión para el grupo CI fue de 14.72 meses, para el grupo C fue de 6.4 y para el grupo (H) fue de 6.6 meses. No se encontró una diferencia ni en SLP ni en SVG en relación con la etapa clínica inicial o el haber obtenido una respuesta patológica completa a la neoadyuvancia, se encontró una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes que recibieron la combinación de Capecitabina con Inhibidor de Aromatasa con una  $p=0.015$  (IC 95% 1.14 - 3.51) en SLP. No se demostró una diferencia por análisis de subgrupos en el análisis de SLP, en el análisis de SG no se demostró diferencia que fuera estadísticamente significativa en ninguno de los grupos de tratamiento. La toxicidad grado 1 y 2 reportada fue la esperada y solo se reportó un paciente con Sd. Mano pie grado 3 en el grupo de pacientes que recibió Capecitabina como monoterapia.



## Conclusión:

Encontramos que una opción terapéutica en los pacientes con cáncer de mama metastásico es la combinación de quimioterapia y hormonoterapia demostrando beneficio en porcentaje de respuestas y tiempo a la progresión, aunque amerita una evaluación de mayor peso metodológico con un estudio prospectivo aleatorizado para sustentar esta opción terapéutica que hasta el momento ha sido rechazada en el terreno paliativo del cáncer de mama.

## PALABRAS CLAVE:

Cáncer de mama metastásico, Tamoxifen, Inhibidor de Aromatasa, Capecitabina, supervivencia libre de progresión, beneficio clínico y síndrome mano pie.

## ABSTRACT

The breast cancer in woman is the most commonly diagnosed around the world, causes more than 410.000 annual deaths, in Mexico constitutes the second cause of greater feminine of 25 years by cancer disease after the cervix cancer. The metastatic breast cancer (MBC) is a present problem for the Oncology, is an incurable disease and although it is not managed to eradicate it completely, it can indeed be handled by means of suitable strategies of treatment. The objectives of the therapy include to control the symptoms and to prolong the survival with a good quality of life. At the present time does not exist standard treatment before the progression of anthracyclines and taxanes, reason why the best treatment schedule in MBC often depend in many occasions of the site on metastasis, time of evolution, status performance, co morbidities and toxicities of the treatment. The concomitant use of chemotherapy and hormone-therapy (Tamoxifen) has attended with negative answers in the adjuvant scope in post menopausal patients. At the moment the association of both therapies does not recommend in disease outpost; although it would be interesting to explore this concept, using more active agents and with a greater number of patients.

**Objectives:** Describe the time to the progression, overall response and clinical benefit of combining an Aromatase Inhibitor/Capecitabine in MBC. To assess progression-free survival of patients who receive the combination of an Aromatase Inhibitor and Capecitabine.

**Design:** Observational, descriptive, open allocation of a cohort of patients with metastatic breast cancer treated at our institution.

**Methods:** We performed a retrospective analysis of 54 patients diagnosed with breast cancer recurrence or progression, treated with Capecitabine in combination with an Aromatase Inhibitor, Capecitabine as monotherapy or with hormone therapy as palliative treatment in the department of Breast Tumors of the Instituto Nacional de Cancerología.

Statistical analysis: We performed the analysis of time to progression with the Kaplan-Meier and compared between groups be conducted with log-rank. Clinical responses will be reported as rates. Multivariate analysis was performed for analysis of subgroups.

Results: The mean age was 50 years, 33 patients received the combination regimen of capecitabine with an aromatase inhibitor, 16 received capecitabine as single drug and 5 received hormone therapy. Patients who received the combination regimen obtained partial response in 44% and stable disease in 40%, progression in 12%, compared to the group of capecitabine alone with 9.5% of partial response, stable disease 14.28%, progression 57% and the group that received hormonotherapy 29.4% stable disease, 5.8% partial response and progression in 64.7%. The median time to progression for the group of combination therapy was 14.72 months for the capecitabine 6.4 and the hormonotherapy group 6.6 months. No difference was found neither progression-free survival nor overall survival by analysis of subgroups, the only statistically significant difference was for patients who received the combination regimen,  $p=0.015$  (95% CI 1.14 – 3.51). The toxicity grade 1 and 2 was expected and only one patient developed hand foot syndrome grade 3 in the group of patients receiving capecitabine as monotherapy.

Conclusion:

We found that a therapeutic option for patients with metastatic breast cancer is the combination of chemotherapy and hormonal therapy demonstrated benefit in response rate and time to progression, but deserves an evaluation with a prospective randomized trial to support this therapeutic option that has so far been rejected in the field of metastatic breast cancer.

KEYWORDS: Metastatic breast cáncer, tamoxifen, aromatase inhibitors, capecitabine, progression-free survival, clinical benefit and hand foot síndrome.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama, en la mujer, es el más diagnosticado alrededor del mundo, con un estimado de 1.38 millones de nuevos casos detectados en el 2008, lo que representa el 23 por ciento de casos en la mujer y de manera global, el 10.9% de todos los tipos de cáncer. Todos los años más de 1.1 millones de mujeres, en todo el mundo, reciben el diagnóstico de cáncer de mama por primera vez.

En el mundo el cáncer de mama causa más de 410,000 muertes anuales, aproximadamente cada minuto muere una mujer por esta enfermedad. En la actualidad es la enfermedad más común en países desarrollados y subdesarrollados, con cerca de 690,000 nuevos casos estimados en cada región. Existe una variación en las tasas de 19.3 por 100,000 mujeres en el Este de África, a 89.7 por 100,000 mujeres en el Oeste de Europa. El rango de las tasas de mortalidad se encuentra entre 6-19 por 100,000 mujeres, esto debido al beneficio de supervivencia en los países desarrollados, como resultado representa la quinta causa de muerte por cáncer a nivel mundial, pero sigue siendo la causa más común de muerte por cáncer en mujeres con una tasa de 269,000 muertes (12.7%) en las regiones desarrolladas y de 189,000 muertes en países subdesarrollados (1). En Estados Unidos, en el año 2010, se pronosticaban 209,060 casos y se esperaban 40,230 muertes ocupando el primer lugar en mujeres en cuanto a nuevos casos y el segundo lugar en mortalidad en mujeres (2). En materia de salud pública, en México representa un desafío, porque constituye la segunda causa de defunción femenina mayor de 25 años por enfermedad neoplásica después del cáncer de cérvix. De 2004 a 2006, igual que a nivel internacional se observa un incremento de casos al pasar de 19.2 a 19.8 por ciento; en el 2007 se observó una ligera disminución, se ubicó en 19.2 por ciento (3).

## FACTORES DE RIESGO

La causa del cáncer de mama no se conoce pero si se han identificado múltiples factores de riesgo, entre estos se encuentran: la edad, antecedentes familiares, factores genéticos como alteraciones de los genes: (BRCA1 o BRCA2), exposición a hormonas (endógenas y exógenas), sobrepeso, dieta, uso de píldoras anticonceptivas, consumo frecuente de alcohol, enfermedades benignas de la mama y factores ambientales, como la exposición a radiaciones. La mayoría de estos factores conllevan un incremento en el riesgo de bajo a moderado para cualquier mujer.

Se estima que aproximadamente el 50% de las mujeres que desarrollan cáncer de mama no cuentan con un factor de riesgo identificable aparte de la edad y el género. La importancia de la edad como un factor de riesgo en ocasiones es sobrestimada. En el año 2005 en Estados Unidos se estimaron 9,510 casos de cáncer de mama invasor y 1,110 muertes en mujeres en la edad alrededor de 40 años, comparados con 165,460 casos estimados y 34,820 muertes en mujeres mayores de 50 años (4).

## PRESENTACIÓN

El cáncer de mama metastático es la etapa más avanzada del cáncer de mama (Etapa IV), se desarrolla cuando las células cancerígenas se diseminan más allá de la mama, pared torácica y ganglios regionales, o sea desde el lugar donde originalmente el tumor estaba emplazado. La diseminación tumoral puede ocurrir por medio de vasos sanguíneos y linfáticos, así como por extensión directa a la pared torácica, hacia diferentes partes del cuerpo. Los sitios de metástasis más comunes incluyen: el sistema óseo, pulmones, hígado, ganglios linfáticos, pared torácica y sistema nervioso central, aunque se han reportado casos de diseminación a casi cualquier órgano de del cuerpo.

Los tumores con receptores hormonales positivos cursan con diseminación más frecuente al sistema óseo como sitio inicial de metástasis. En contraparte los tumores con receptores hormonales negativos y/o HER 2 Neu positivo, es más frecuente que presenten metástasis viscerales. Los tumores lobulillares en oposición a los ductales son asociados con metástasis a serosa de pleura o abdomen. La mayoría de las mujeres con enfermedad metastásica, diagnosticadas en etapa temprana, inicialmente se les trata con intento curativo y posteriormente por lo general desarrollan la recurrencia.

En Estados Unidos, sólo el 10% de los casos nuevos diagnosticados de cáncer de mama corresponden a enfermedad metastásica; esta proporción es por mucho más elevada en regiones donde los programas de escrutinio y diagnóstico no están disponibles o se encuentran limitados (5).

## MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama metastásico (CMM) es un problema actual para la Oncología, es una enfermedad incurable y a pesar de que no se logra erradicarlo completamente, puede ser efectivamente manejado mediante estrategias de tratamiento adecuadas. Los objetivos de la terapia incluyen controlar los síntomas y prolongar la supervivencia con una buena calidad de vida. Debido a la quimiosensibilidad de esta enfermedad, la gran mayoría de los pacientes son o eventualmente se vuelven candidatos a recibir quimioterapia, así como también en pacientes hormonosensibles, después que han presentado una falla a la terapia hormonal. Los datos de la población en estudios y en ensayos clínicos demuestran que la supervivencia de los pacientes con CMM ha mejorado con el paso del tiempo y esto se asocia con el uso de agentes quimioterapéuticos o agentes hormonales.

En esta fase de la enfermedad, donde la paliación es el principal objetivo del tratamiento y la expectativa de vida es limitada, la toxicidad y la calidad de vida se vuelven factores importantes para decidir que agente terapéutico implementar. En la actualidad no existe un esquema tratamiento estándar ante la progresión de antraciclina y taxanos, por lo que el mejor esquema de tratamiento en CMM va a depender en muchas ocasiones del sitio de metástasis, tiempo de evolución, estado funcional del paciente, comorbilidades y toxicidades del tratamiento (6).

Dentro de los factores que hay que considerar para la elección del tratamiento del CMM se encuentran, el estado del receptor Her 2 Neu, receptores hormonales, sitio de metástasis, estado menopáusico, tipo de quimioterapia empleada previamente, intervalo libre de enfermedad (7).

En pacientes hormonosensibles sin compromiso vital, la hormonoterapia se considera una de las principales estrategias para controlar la enfermedad metastásica. Esta terapia sistémica tiene la ventaja de combinar eficacia con mínima toxicidad y adecuada calidad de vida. El uso de terapia hormonal en la práctica clínica se basa en el estado del receptor de estrógenos o de progesterona del tumor primario o si es posible del sitio de metástasis (8).

Este tipo de terapia es usualmente utilizada como primera opción cuando el riesgo de progresión rápida de la enfermedad es bajo. La selección de la terapia hormonal más adecuada está en relación al estado menstrual de la paciente, el tipo de terapia hormonal utilizada en adyuvancia, así como en la historia médica de enfermedad tromboembólica (7).

Los estrógenos interactúan con las células mamarias vía receptores de estrógeno (RE) específicos, esta interacción depende no sólo de la habilidad del estrógeno sino también de las características de los receptores, considerando que existen dos tipos de receptores, el tradicional RE $\alpha$  y el RE $\beta$ , así como diferentes niveles de estos. Los niveles de RE se encuentran bajos en el tejido mamario normal y los niveles elevados se han relacionado con un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Los niveles del receptor incrementan con la edad en algunos grupos étnicos y se encuentran elevados en mujeres blancas en comparación con mujeres de color o japonesas. El mecanismo por el cual la edad eleva los niveles de RE se desconoce. Se ha postulado que la carcinogénesis se pueda ver facilitada con la pérdida de un gen supresor de tumor que resulta en la falla de la regulación a la baja de los RE. En el cáncer de mama, los RE son el principal blanco de la terapia hormonal y la expresión de los receptores, consistentemente ha demostrado ser un marcador para predecir la respuesta a la hormonoterapia. La mayoría de los tumores con RE positivos, tratados con terapia hormonal eventualmente se vuelven resistentes. Muchos de ellos contienen RE $\alpha$  y frecuentemente responden a una terapia hormonal, indicando que mantienen un papel importante en la proliferación del cáncer.



Existen diversos mecanismos a través de los cuales las células de cáncer de mama que inicialmente responden al tratamiento, se vuelven resistentes al tratamiento hormonal. Estos incluyen activación de los RE, más frecuente que la inhibición de la terapia implementada, la activación del RE en la ausencia de estrógenos y la hipersensibilidad del RE a niveles bajos circulantes de estrógeno (9).

El uso de hormonoterapia para enfermedad metastásica utilizando agentes como: Tamoxifen o Inhibidores de Aromatasa (IA) ya sea Letrozol, Anastrozol o Exemestano, ha sido ensayado en pacientes con actividad tumoral, principalmente extravascular (piel, hueso) o metástasis pulmonares de lento crecimiento, en donde previamente se consiguen aceptables resultados de su uso adyuvante con un intervalo libre de enfermedad mayor de 2 años. Las respuestas oscilan entre 20,30 y 46 por ciento, con supervivencias libres de progresión de 5 hasta 11 meses en el mejor de los escenarios. (10) Los diferentes ensayos en donde se comparó el uso de Tamoxifen versus un IA, favorecían al uso de IA con respuestas en primera línea del 21-46 por ciento y en segunda línea del 10 al 24 por ciento, con diferencia en periodo libre de progresión de 4 meses y una supervivencia global de 24 meses (11).

En cuanto al Capecitabine, una flupirimidina oral, en la actualidad se usa frecuentemente en CMM como monoterapia o en combinación con otros agentes, especialmente en pacientes con receptor HER2 Neu negativo y/o en enfermedad previamente tratada. Como monoterapia el Capecitabine mejora de manera significativa la supervivencia global, comparado con un esquema clásico como el CMF (Ciclofosfamida, Metrotexato, y 5 Fluoracilo) HR 0.72 (95% IC 0.55-0.94)  $p=0.02$ . Si bien el uso del Capecitabine lleva más de 10 años en muchos países, existen aspectos de su actividad y su papel en el manejo del cáncer de mama que comienzan a emerger.

No existe evidencia en ensayos clínicos, que demuestren, qué combinaciones con hormonoterapia sean activas y bien toleradas, otra área de interés es su papel en pacientes con metástasis cerebrales así como la duración óptima del tratamiento (12).

El uso concomitante de quimioterapia y hormonoterapia (Tamoxifeno) ha cursado con respuestas negativas en el ámbito adyuvante en pacientes postmenopáusicas. Se ha reportado una disminución en la supervivencia libre de enfermedad comparado con el tratamiento secuencial. Esto se demostró en el ensayo del Intergrupo 0100, en donde se aleatorizaron 1477 mujeres postmenopáusicas para recibir Tamoxifen más CAF de manera secuencial y concomitante, se reportó que presentaron un incremento en la supervivencia libre de progresión en las pacientes que recibieron el tratamiento secuencial.

Los mecanismos biológicos de este efecto puedan estar relacionados a la citocinética en donde se reduce la efectividad de la quimioterapia por los cambios cinéticos que produce el Tamoxifen en la célula tumoral. Una explicación es el efecto antiproliferativo del Tamoxifen que previene la muerte celular por drogas, las cuales actúan de manera específica en la fase S del ciclo celular (13). Existen también resultados contradictorios de la interacción del Tamoxifen con la Doxorubicina en donde se ha demostrado un efecto tanto aditivo como antagonista en diferentes estudios (14,15).

Recientemente Boccardo evaluó los beneficios registrados en 25 años de combinar quimioterapia con Tamoxifen, esto se encuentra previamente documentado en el ensayo GROTCA-01. En el grupo de pacientes que recibió quimioterapia más Tamoxifen, se confirmó mejor supervivencia libre de progresión, en comparación al grupo que recibió sólo Tamoxifen durante los primeros 10 a 12 años, particularmente en mujeres post menopáusicas, aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos brazos.

En vista del beneficio limitado que provee la adición de quimioterapia al Tamoxifen, en pacientes con receptores de estrógeno positivos, especialmente en postmenopáusicas, debería de realizarse una identificación para saber qué pacientes podrían manejarse de manera segura solo con Tamoxifeno.

A través del análisis de sub población se intentó determinar de manera cuantitativa los valores de receptor de estrógeno y de progesterona; lo que se encontró fue que la adición de quimioterapia no parece beneficiar a mujeres con RE o RP por debajo de 50-60fmol/mg. Aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, esto permite no considerarlo un factor determinante de elección, sobre un grupo de pacientes se ve se benefició con el tratamiento combinado (16). Sin embargo, en base en la evidencia de 19 ensayos realizados entre 1977 y 1996 (17) la asociación de ambas terapias no se recomienda en enfermedad avanzada; aunque todos estos ensayos se realizaron con una muestra escasa de pacientes y no se incluían Inhibidores de Aromatasa de tercera generación o anti estrógenos puros, resultaría interesante re explorar este concepto, utilizando agentes más activos y con un mayor número de pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente los pacientes de cáncer de mama metastásico, tienen la posibilidad de ser tratados con múltiples opciones, y además existe la certeza de obtener resultados favorables en cuanto al ámbito paliativo y con la posibilidad de extender la expectativa de vida.

La problemática de las pacientes de cáncer de mama metastásico es en la actualidad la posibilidad de ser multitratadas con resultados favorables en cuanto al ámbito paliativo y que inclusive ha tenido un impacto en supervivencia.

Sin considerar un esquema estándar en el tratamiento paliativo del cáncer de mama metastático, existen múltiples opciones y combinaciones de fármacos que podemos utilizar. Así mismo la realidad de nuestra población es que hasta un 70 por ciento de las pacientes se presentan con enfermedad avanzada y la presencia de metástasis condicione la mortalidad.

Otra problemática con la que nos encontramos, es la de aquellos pacientes adultos mayores que presentan co-morbilidades que condicionan una limitante para el uso del tratamiento con poliquimioterapia o en su defecto por los múltiples tratamientos que han recibido de manera previa para control de su enfermedad.

Con esto surge el problema, cuál será el tratamiento indicado en el grupo de pacientes que previamente han recibido las drogas más activas y en donde las opciones terapéuticas son limitadas, considerando que la finalidad del tratamiento que ofrezcamos controle la sintomatología y logre así una adecuada paliación de la enfermedad.

### a) Pregunta de Investigación

Cuál es la ventaja que se brinda al combinar Capecitabina con un Inhibidor de Aromatasa en comparación con el uso de terapias individuales como mono tratamiento?

## JUSTIFICACIÓN

Considerando la alta afluencia de pacientes con enfermedad metastásica en nuestro medio, existe una obligación de brindar la mejor opción terapéutica posible. Sabemos que el manejo óptimo del CMM conlleva un reto terapéutico significativo; en la actualidad la terapia se ha vuelto más compleja con el desarrollo de un gran número de agentes biológicos con mecanismos de acción particulares. Los ensayos fase III que se han generado durante las últimas décadas no proveen un manejo estándar consensado; con excepciones como el uso de Inhibidores de Aromatasa como primera línea en pacientes con CMM postmenopausicas hormonosensibles o el uso de Docetaxel en enfermedad resistente a Antraciclinas y el uso de Trastuzumab en paciente con Her 2 Neu positivo. Teniendo en cuenta la situación particular de cada paciente en cuanto a lo que buscamos con el tratamiento del CMM, este grupo de pacientes pueden ser candidatas a diversos esquemas de manejo, es por eso que estamos obligados a evaluar combinaciones de tratamiento que no conlleven un deterioro funcional y que puedan brindar un beneficio en el terreno paliativo.

## HIPÓTESIS DE TRABAJO

En virtud del beneficio que ofrecen por separado el uso de un Inhibidor de Aromatasa y de una fluoropirimidina oral como lo es el Capecitabina en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, la combinación de ambos agentes brinda un mayor beneficio en comparación al uso aislado de cada agente

La sinergia farmacológica de un IA y una fluoropirimida oral se traducirá en un mayor tiempo a la progresión y beneficio clínico en el tratamiento del cáncer de mama metastásico en primera y segunda línea al compararlo con quimioterapia u hormonoterapia solas

b) Hipótesis nula (H<sub>0</sub>): La combinación de Inhibidor de Aromatasa y Capecitabina para el tratamiento de cáncer de mama metastásico brinda resultados semejantes al uso aislado sin ser deletéreo.

## OBJETIVOS

- a) General: Describir el tiempo a la progresión, respuesta global y beneficio clínico de la combinación de un Inhibidor de Aromatasa/Capecitabine en la enfermedad de mama metastásica.
- b) Específicos:
  - a. Evaluar la supervivencia libre de progresión de las pacientes que reciben la combinación de un Inhibidor de Aromatasa y Capecitabina.
  - b. Analizar la toxicidad que se presenta con la combinación de un Inhibidor de Aromatasa y Capecitabina.
  - c. Identificar qué grupo de pacientes se ve beneficiado del uso del tratamiento combinado
  - d. Describir la supervivencia global de las pacientes cáncer de mama metastásico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

- a) Diseño del Estudio: Observacional, descriptivo, Retrospectivo, asignación abierta, de una Cohorte de pacientes con cáncer de mama metastásico tratadas en nuestra Institución.
- b) Criterios de Selección:
  - a. Inclusión: Mujeres con cáncer de mama metastásico y/o recurrente, confirmado con clínica y estudios de imagen, postmenopáusicas, que hayan recibido tratamiento adyuvante o neoadyuvante para su cáncer de mama con esquemas basados en antraciclenos y/o taxanos, con una o más líneas de tratamiento para enfermedad metastásica. Receptores hormonales positivos (RE+ y/o RP+), cualquier estado de receptor de Her 2 Neu.
  - b. Exclusión: Presentar tumor doble primario al momento del diagnóstico o previamente, comorbilidades que contraindiquen el uso de quimioterapia, cambio en la expresión de receptores hormonales en la metástasis (negativo).
  - c. Eliminación: No haber completado cuando menos 2 ciclos, por decisión propia, por toxicidad o defunción. Información incompleta en el expediente.
- c) Mediciones:
  - a. Variables de medición
    - i. Dependientes: Tratamiento y tiempo libre de progresión
    - ii. Independientes: Edad, estadio clínico, tipo histológico, grado nuclear, estado de HER2, sitio de metástasis, desempeño físico, intensidad en la expresión de RE y/o RP, co-morbilidades asociadas, tratamiento neoadyuvante o adyuvante, radioterapia o quimioradioterapia.



d) Análisis Estadístico:

Las características demográficas se reportaron con estadística descriptiva, media/mediana y desviación estándar/intervalos mínimo-máximo de acuerdo a su curva de normalidad. El análisis del tiempo a la progresión se reportó con el método de Kaplan-Meier y la comparación entre grupos se realizó con log-rank. Las respuestas clínicas se reportaron como tasas. Se realizará un análisis multivariado para análisis de subgrupos. La toxicidad se reportó en base al CTCAE versión 4.03.

## RESULTADOS Y ANÁLISIS DE DATOS

- a) Datos demográficos: Se realizó una revisión de expedientes de 54 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama en recurrencia o progresión, de estos se encontraron con una media de edad de 50 años, con un rango de entre 30 y 85 años, cursando con co-morbilidades de HAS en el 16.7% (n=9) y DM en el 20.4% (n= 11) , con Karnofsky inicial mayor de 70 en el 96.3% (n= 52), de los cuales la mayoría corresponde a etapas clínicas IIB, IIIA, IIIB con 14.8, 25.9 y 22.2% (n= 8, 14,12) respectivamente, solamente 2 pacientes (3.7%) correspondían a cáncer de mama inflamatorio. Del 18.5% de los pacientes (n= 10) que se encontraban al inicio en etapa clínica IV, 1 paciente cursaba con metástasis a parénquima cerebral , 9 pacientes con metástasis óseas, 4 pacientes con metástasis a pulmón y 4 pacientes con metástasis a hígado, el 57.4% de las pacientes recibieron quimioterapia neoadyuvante (n= 31) y el 38.9% (n= 21) recibieron radioterapia concomitante con quimioterapia obteniendo respuestas patológicas completas en el 7.4% (n= 4) y respuestas parciales en el 37% (n= 20), solamente el 13% (n=7) de las pacientes presentaron sobreexpresión o sobreamplificación del receptor Her2 Neu. Tabla 1.
- b) Respuesta al tratamiento: De los 54 pacientes 33 recibieron la combinación de Capecitabina con un Inhibidor de Aromatasa (CI), 16 recibieron Capecitabina (C) como monodroga y 5 recibieron hormonoterapia (H). Los pacientes que recibieron la combinación CI obtuvieron respuestas parciales en el 44% y enfermedad estable en 40% con progresión en el 12%, en comparación al grupo que recibió C con respuesta parcial de 9.5%, enfermedad estable de 14.28% y progresión en 57%, así como el grupo que recibió H con 29.4% de enfermedad estable, 5.8% de respuestas parciales y progresión en el 64.7%. Tabla 3

c) La media del tiempo a la progresión para el grupo CI fue de 14.72 meses, para el grupo C fue de 6.4 y para el grupo (H) fue de 6.6 meses. En el análisis de regresión de Cox no se encontró una diferencia ni en SLP ni en SVG en relación con la etapa clínica inicial o el haber obtenido una respuesta patológica completa a la neoadyuvancia, no así para los pacientes que recibieron Quimioterapia y Radioterapia concomitante durante su manejo neoadyuvante, adyuvante o paliativo, con una diferencia estadísticamente significativa para SLP con  $p=0.049$  (IC 95% 1.002 - 7.20), así mismo se encontró una diferencia estadísticamente significativa para los pacientes que recibieron la combinación de Capecitabina con Inhibidor de Aromatasa con una  $p=0.015$  (IC 95% 1.14 - 3.51) en SLP. Figura 1. No se demostró una diferencia por análisis de subgrupos en el análisis de supervivencia libre de progresión, en el análisis de supervivencia global no se demostró diferencia que fuera estadísticamente significativa en ninguno de los grupos de tratamiento. Figura 2.

d) Seguridad: La toxicidad que se reporto fue diarrea grado 1 en 2 pacientes del grupo de CI y grado 2 en 1 paciente, grado 1 en 4 pacientes en el grupo C, Sd. mano pie grado 1 en 19 pacientes y grado 2 en 4 pacientes del grupo CI y en el grupo de pacientes C se reporto 8 pacientes con Sd. mano pie grado 1, 3 con toxicidad grado 2 y solo 1 paciente con toxicidad grado 3, la fatiga se encontró en 20 pacientes con grado 1 y 5 con grado 2 en el grupo CI y 10 pacientes grado 1 y 7 grado 2 en el grupo C, en el grupo de H se reporto a 2 pacientes con fatiga grado 1 y 1 paciente con fatiga grado 2. Tabla 4

## DISCUSIÓN

En la actualidad no existe evidencia clara del beneficio de la terapia combinada de Quimioterapia con Hormonoterapia y al contrario se han realizado reportes del efecto deletéreo de esta combinación. Existe información de que la adición de Tamoxifeno a 5 Fluoracilo tiene un efecto sinergista en cultivos celulares, esto secundario a una interacción citotóxica (18).

Los primeros reportes del beneficio de la actividad sinergista de la quimioterapia con hormonoterapia reportados por Allegra et al fueron respuestas cercanas al 50% en cáncer de mama metastásico, justificándolo por el efecto de sincronizar las células tumorales con el uso del Tamoxifen (19).

A su vez se han publicado 2 ensayos en donde se combinaba Tamoxifeno con Fluoropirimidinas con lo que se obtuvo mejores tasas de respuestas objetivas en comparación con quimioterapia sola en mujeres postmenopáusicas con receptores hormonales positivos (20,21).

En el ámbito adyuvante adicionar Tamoxifeno a una fluoropirimidina oral (UFT) no ha demostrado un decremento en la supervivencia global y si ha demostrado un efecto aditivo del uso concomitante (22).

De manera similar en el NSABP-B20 se reportó que la quimioterapia (CMF, MF) concomitante con Tamoxifen demostraba una supervivencia significativamente mejor que el Tamoxifeno solo (23).

En un ensayo presentado por Y Park et al en donde comparo dos esquemas adyuvantes CMF vs UFT , ambos brazos en combinación con Tamoxifeno concomitante no demostraron cursar con una diferencia significativa en tiempo libre de recurrencia y se mantiene como posibilidad el uso de combinar una fluoropirimidina con hormonoterapia (24).

Existe una diferencia entre los agentes citotóxicos y su efecto al combinarse con Tamoxifeno, como lo reportado por Kurebayashi et al, al analizar células tumorales con receptores hormonales positivos tratadas con Tamoxifen, 5 Fluoracilo y/o Doxorrubicina, en donde se encontró que la combinación solo de Tamoxifeno y 5 Fluoracilo inhibía el crecimiento celular además de que se demostró que el uso de Tamoxifen disminuía la actividad de la Timidilato sintetasa con lo que se incrementa la actividad antitumoral del 5 Fluoracilo y que no tenía efecto en cambiar los niveles de expresión de genes relacionados con sensibilidad o resistencia al Tamoxifeno, no siendo así al adicionar Doxorrubicina que cursaba con un incremento en la expresión de genes relacionados con la resistencia al Tamoxifeno (Eph A-2, ER- $\beta$ , Fos y VEGF) siendo esta la razón de su mala interacción (25).

En la actualidad no existen estudios que evalúen la efectividad de un agente citotóxico con un Inhibidor de Aromatasa y justificado en los reportes de la sinergia que puede surgir de la combinación se evaluó la experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología del uso de la terapia combinada de un Inhibidor de Aromatasa con un agente citotóxico como lo es el Capecitabina. Viéndose a favor en rubros desde el beneficio clínico y en mayor proporción el tiempo a la progresión. En cuanto a supervivencia global no se demostró un beneficio a favor de la combinación, pero esto quizá justificado a que la gran mayoría de las pacientes fueron sometidas a una nueva línea de tratamiento paliativo, no encontramos un efecto deletéreo del uso de la terapia combinada y las diferencias entre las toxicidades de el uso de Capecitabina como monodroga o en combinación no fueron significativas. Si bien el grupo de pacientes que se analizó fue heterogéneo, los datos que arrojó la revisión actual de las pacientes que en alguna fase de su tratamiento recibieron la terapia combinada favorece al uso de esta sin identificar algún criterio particular para ser candidata a recibirlo.

## CONCLUSIONES

En conclusión nosotros encontramos que los pacientes con cáncer de mama metastásico ameritan un tratamiento que brinde un control de síntomas relacionados a la enfermedad sin llegar a deteriorar su función, creemos que la opción de brindar un tratamiento combinado de quimioterapia y hormonoterapia puede lograr un beneficio claro en el terreno paliativo por un tiempo prolongado.

El análisis que se realizó sirve como base para proponer la elaboración de un estudio prospectivo aleatorizado para sustentar una opción terapéutica que hasta el momento ha sido rechazada en el terreno paliativo del cáncer de mama.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. GLOBOCAN 2008, Breast Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008 Summary
2. Cancer Facts and Figures 2010
3. SSA. SINAIS. Egresos Hospitalarios 2004-2009 Cubos dinámicos INEGI
4. American Cancer Society. Breast cancer facts and figures 2005-2006. World Wide Web URL: [www.cancer.org](http://www.cancer.org).
5. Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ, et al. NCCN clinical practice guidelines, invasive breast cancer. J Natl Compr Cancer Netw 2007;5:246.
6. Alessandra Gennari, Martin Stockler, Matteo Puntoni, Mariapia Sormani, Oriana Nanni, Dino Amadori, Nicholas Wilcken, Mauro D'Amico, Andrea DeCensi, and Paolo Bruzzi Referencia Duration of Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials, JCO, VOLUME 29 \_ NUMBER 16 \_ JUNE 1 2011
7. Chantal Bernard-Marty, Fatima Cardoso and Martine J. Piccart Facts and Controversies in Systemic Treatment of Metastatic Breast Cancer, The Oncologist 2004;9:617-632
8. Glass EL, Heffelfinger S, Blau R et al. Estrogen receptor and progesterone receptor status: differences between primary and metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2003;82(suppl 1):257a.
9. Fernando Cordera and V. Craig Jordan, Steroid Receptors and Their Role in the Biology and Control of Breast Cancer Growth, Semin Oncol 33:631-641 2006
10. Bertelli, Optimal sequence of hormonotherapy in advanced breast cancer, Current Opinion Oncology, 2006; 18: 572-577,
11. Herruzo, Tratamiento hormonal del cáncer de mama, Oncología, 2004; 27 (7):427-434

12. 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
13. Albain KS, Green SJ, Ravdin PM, et al. Adjuvant chemohormonal therapy for primary breast cancer should be sequential instead of concurrent: initial results from intergroup trial 0100 (SWOG-8814). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: (abstr 143).
14. Osborne CK, Kitten L, Arteaga CL. Antagonism of chemotherapy-induced cytotoxicity for human breast cancer cells by antiestrogens. *J Clin Oncol* 1989; 7: 710–17.
15. Woods KE, Randolph JK, Gewirtz DA. Antagonism between tamoxifen and doxorubicin in the MCF-7 human breast tumour cell line. *Biochem Pharmacol* 1994; 47: 1449–52.
16. Francesco Boccardo • Pamela Guglielmini, Andrea Parodi • Alessandra Rubagotti, Chemotherapy versus tamoxifen versus chemotherapy plus tamoxifen in node-positive, oestrogen receptor-positive breast cancer patients. Very late results of the ‘gruppo di ricerca per la chemio-ormonoterapia adiuvante (GROCTA)’ 01-Trial in early breast cancer, *Breast Cancer Res Treat* (2011) 126:653–661
17. Fossati R, Confalonieri C, Torri V et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomised trials involving 31,150 women. *J Clin Oncol* 1998;16:3439-3460.
18. Chris Benz, Ed Cadman, Tamoxifen and 5-Fluorouracil in Breast Cancer: Cytotoxic Synergism in Vitro<sup>1</sup>, *Cancer Research* 43,5298-5303, November 1983
19. Allegra, J. C., Woodcock. T. M., Richman, S. P., Bland, K. I., and WittJiff, J. L. A phase II trial of tamoxifen, premarin, methotrexate, and 5-fluorouracil in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2:93-99, 1982.
20. Fisher, B., Redmond et al, Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen. *N. Engl. J. Med.*, 305:1-6, 1981.



21. Mouridsen, H., Palshof, T., Engelsman, E., and Silvester, R. CMF versus CMF plus tamoxifen in advanced breast cancer in postmenopausal women: an EORTC trial. In: H. T. Mouridsen and T. Palshof (eds.), *Breast Cancer Experimental and Clinical Aspects*, pp. 119-123. Oxford: Pergamon Press, 1980.
22. Shinzaburo Noguchi, Postoperative Adjuvant Therapy With Tamoxifen, Tegafur Plus Uracil, or Both in Women With Node-Negative Breast Cancer: A Pooled Analysis of Six Randomized Controlled Trials, *JCO*, Vol 23 No. 10 2172-2184, April 1 2005
23. Fisher B, Dignam J, Wolmark N, et al: Tamoxifen and chemotherapy for lymph node negative, estrogen receptor-positive breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1673-1678, 1997
24. Y Park, K Okamura Uracil-tegafur and tamoxifen vs cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, and tamoxifen in post-operative adjuvant therapy for stage I, II, or IIIA lymph node-positive breast cancer: a comparative study. *British Journal of Cancer* 2009 101, 598 – 604
25. Junichi Kurebayashi · Mamoru Nukatsuka, Additive antitumor effect of concurrent treatment of 4-hydroxy tamoxifen with 5-Fluorouracil but not with doxorubicin in estrogen receptor-positive breast cancer cells, *Cancer Chemother Pharmacol* 2007 59:515–525

ANEXOS Tabla 1. Características Generales

Características	Capecitabina con Inhibidor de Aromatasa	Capecitabina	Hormonoterapia	Otros esquemas	TOTAL	
					N	%
DM	5	4	2	0	11	20.4
HAS	5	2	1	1	9	16.7
ACO	7	2	1	1	11	20.37
Nulíparas	4	5	1	0	10	18.51
Otros Hormonales	1	0	0	0	1	1.85
Ant. Fam. de Ca de mama	3	0	0	0	3	5.55
<u>Karnofsky</u>						
70	23	13	9	8	53	96.3
Menor de 70	1	0	0	0	1	1.9
<u>Etapa Clínica</u>						
IIA	0	0	1	0	1	1.9
IIB	3	1	2	2	8	14.8
IIIA	5	5	2	2	14	25.9
IIIB	5	2	1	3	12	22.2
IIIC	2	0	1	0	3	5.6
IV	6	3	1	0	10	18.5
No etapificable	3	1	1	1	6	11.1
Inflamatorio	1	1	0	0	2	3.7
<u>Sitio de Metástasis</u>						
SNC						
Ósea	1	0	0	0	1	1.9
Pulmón	5	4	0	0	9	16.7
Hígado	2	2	0	0	4	7.4
Otros sitios	1	2	1	0	4	7.4
	1	0	1	0	2	3.7
QT Neoadyuvante	10	9	4	8	31	57.4%
<u>Respuestas Patológicas</u>						
Completas						
Parciales	1	1	1	1	4	7.4
	10	6	1	3	20	37
<u>Histología</u>						
CCI	20	9	7	6	42	77.7
CLI	2	1	0	1	4	7.4
Mixto	1	3	1	1	6	11.1
Mucinoso	1	0	0	0	1	1.85
Otra	1	0	0	0	1	1.85
<u>SBR</u>						
3,4,5	3	3	0	1	7	12.96
6 y 7	9	5	4	2	20	37.03
8 y 9	6	4	1	3	14	25.92
No Valorable	5	3	3	2	13	24.07

Tabla 2 Sitio de Recurrencia

	Capecitabina e Inhibidor de Aromatasa	Capecitabina	Hormonoterapia
No Visceral	10	2	5
Visceral	6	5	1
Locoregional (no piel)	1	1	1
Visceral y no visceral	6	4	0
No visceral y locoregional	1	1	2

Tabla 3 Respuestas

	Enfermedad Estable	Respuesta Parcial	Respuesta completa	Progresión	No valorable
Capecitabina e Inhibidor de Aromatasa	40%	44%	4%	12%	0
Capecitabina	14.28%	9.5%	0	57%	19.2%
Hormonoterapia	29.41%	5.8%	0	64.7%	0

Tabla 4 Toxicidad

Esquema	Capecitabina e Inhibidor de Aromatasa			Capecitabina			Hormonoterapia		
	G1	G2	G3 o >	G1	G2	G3 o >	G1	G2	G3 o >
Toxicidad									
Dolor	9	2	1	2	3	0	2	0	0
Nausea	5	2	0	2	5	0	1	0	0
Vomito	3	1	0	2	1	0	1	0	0
Diarrea	2	1	0	4	0	0	0	0	0
Hiperpigmentación	27	0	0	13	0	0	0	0	0
Sd. Mano pie	19	4	0	8	3	1	0	0	0
Fatiga	20	5	0	10	7	0	2	1	0

Tabla 5 Estado Actual de los pacientes

Estado	Capecitabina e Inhibidor de Aromatasa	Capecitabina	Hormonoterapia
Se Ausento	3	4	0
Vivo Enfermedad Estable	10	4	3
Vivo Progresión	5	5	1
Vivo Respuesta Parcial	12	1	0
Falleció Causa Oncológica	2	2	1
Vivo Respuesta Completa	1	0	0

Figura 1

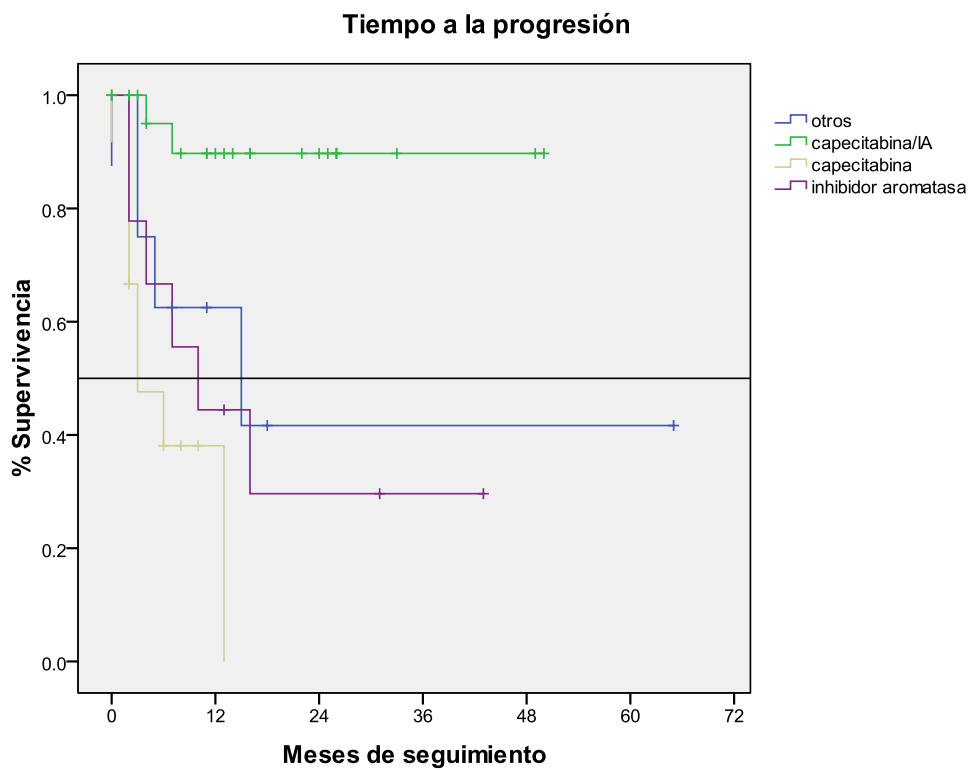


Figura 2

