



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

CURSO DE ESPECIALIDAD EN ONCOLOGÍA MÉDICA

**TRATAMIENTO SISTÉMICO CON CAPECITABINE EN
PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO EN
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. EXPERIENCIA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA (INCan)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

SUBESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA:

DR. ARMANDO CABELLO ALVARADO

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. CYNTHIA MAYTE VILLARREAL GARZA



MÉXICO, D.F.

2012



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

TRATAMIENTO SISTÉMICO CON CAPECITABINA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA METASTÁSICO EN SISTEMA NERVIOSO CENTRAL. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Dra. . Cynthia Mayte Villarreal Garza

Director de Tesis

Instituto Nacional de Cancerología

Dra. Sylvia Verónica Villavicencio Valencia

Coordinadora de Enseñanza

Instituto Nacional de Cancerología

Dr. Armando Cabello Alvarado

Médico Residente de Tercer Grado de Oncología Médica

Autor

Instituto Nacional de Cancerología

A MI FAMILIA

INDICE

CAPITULO 1	
Planteamiento del Problema	5
Justificación	6
Objetivos	7
Material y Métodos	8-10
CAPÍTULO 2	
Marco Teórico	11-31
Cáncer de Mama Metastásico	11-14
Metástasis a Sistema Nervioso Central	14-25
Capecitabina	26-27
Capecitabina en Cáncer de Mama	28-30
Capecitabina, tratamiento de mantenimiento	30-31
CAPÍTULO 3	
Resultados	32-48
CAPÍTULO 4	
Discusión	49-51
CAPÍTULO 5	
Bibliografía	52-56

CAPÍTULO 1

Planteamiento del Problema.

El Cáncer de Mama Metastásico, representa un 20% de los casos, con una supervivencia global media de 2.4 años, y con una tasa de recurrencia de la enfermedad de 30-70% durante este período de tiempo; en donde la piedra angular del tratamiento es la quimioterapia; donde se busca aumentar la Supervivencia Libre de Progresión, la Supervivencia Global, y manteniendo una adecuada Calidad de Vida.

Sin embargo, cuando el sitio de metástasis es a SNC, se observa un deterioro en la calidad de vida así como aumento en la morbilidad y mortalidad, teniendo una supervivencia global de 2 a 16 meses, que representa SVG a 1 año del 20% y a 2 años del 2%. El aumento en la incidencia de las metástasis cerebrales, es debida a varios factores que incluyen la detección más temprana de la enfermedad en SNC y mejores tratamientos sistémicos, que controlan la enfermedad a largo plazo.

La Capecitabina y sus metabolitos atraviesan la BHE intacta en cantidades limitadas, a pesar de esto, respuestas aisladas en las metástasis cerebrales han sido reportadas con múltiples agentes, la mayoría de los cuales, no atraviesan la BHE. Por ejemplo, el 5FU no cruza la BHE, pero la eficacia en el tratamiento de las MC, ha sido reportada, en combinación con otros fármacos. Hay 2 posibles explicaciones para los fármacos, que no penetran la BHE: el primero, es que la BHE es a menudo disfuncional con las MC, el segundo, es que la RT altera la estructura de la BHE.

En el estudio de Rogers, en el cual, se re-administro capecitabina, produjo una segunda respuesta mantenida con el tratamiento de mantenimiento por al menos un año; de la misma forma, existen reportes, con pacientes con CMM, con metástasis a SNC, en donde al continuar el tratamiento con capecitabina, permitió TPT más prolongados, comparado con la discontinuación

No existen estudios prospectivos que evalúen el tratamiento de mantenimiento con capecitabina en pacientes con CMM, hasta la progresión de la enfermedad comparada con la discontinuación.

Justificación.

El Cáncer de Mama Metastásico a Sistema Nervioso Central (SNC), presenta un Supervivencia Global (SVG) pobre de sólo 1-2 meses con Mejor Soporte Médico, mientras, que si se administra tratamiento con Radioterapia (RT) a holocráneo, se alcanza una SVG de aproximadamente 4.2 meses; lo que refleja un pronóstico sombrío en este escenario. Las fluoropirimidinas, representan un grupo de fármacos, que tienen la capacidad de atravesar la Barrera Hemato-Encefálica, aunque, sin alcanzar concentraciones terapéuticas, sin embargo, se ha demostrado, la presencia de la enzima Timidin-Sintetasa (TS), en el SNC, aunado, a que la bomba GpG, no es tan efectiva, como mecanismo de resistencia a las fluoropirimidinas; éstas características lo que podría ser una herramienta, para la administración de Capecitabina, que es un pro-fármaco de 5FU.

En estudios fase II, y en Reportes de Caso, se ha demostrado, la utilidad de la administración de Capecitabina, en pacientes con Cáncer de Mama Metastásico a SNC, mostrando, Respuestas Objetivos de 10-20% (Enfermedad Estable, Respuesta Parcial), sin embargo, hasta el momento, no existe algún estudio, que demuestre el beneficio de administrar Capecitabina, en aumentar el Período Libre de Enfermedad a SNC.

Éste estudio, se realizo en pacientes con Cáncer de Mama Metastásico, quienes, recibieron Capecitabina (Grupo experimental), comparado con aquellas, que recibieron otro esquema de quimioterapia (platinos, anti-metabolitos, alcaloides de la vinca, taxanos), o incluso Hormonoterapia (Grupo Control), previo al desarrollo de las metástasis a SNC; para demostrar que la administración de Capecitabina, aumenta el período libre de metástasis a dicho órgano.

Objetivo:

Determinar la respuesta al tratamiento sistémico con Capecitabine, en pacientes con Cáncer de Mama, que presentan Progresión de la Enfermedad a SNC; en cuanto aumentar la Supervivencia Libre de Progresión a SNC y la Supervivencia Global.

Objetivos Específicos:***Objetivo Primario:***

- ✓ Determinar la Supervivencia Libre de Progresión (SVLP) a SNC, en pacientes con Cáncer de Mama, que posterior a la 1° recurrencia/progresión de la enfermedad, recibieron tratamiento a base de Capecitabine, comparado, con aquellas, pacientes, que no recibieron éste fármaco.

Objetivo Secundario:

- ✓ Determinar la Supervivencia Global en las pacientes con Cáncer de Mama Metastásico a SNC, que recibieron tratamiento sistémico con Capecitabina, comparado, con las pacientes que no recibieron éste fármaco.

Aspectos Metodológicos:

Material y Métodos:

Área de investigación:

Epidemiológica

Diseño del Estudio:

Retrospectivo, Longitudinal, Descriptivo, Comparativo.

Lugar y Duración:

Se realizará la revisión de los expedientes físicos y electrónicos de las pacientes con el diagnóstico de Cáncer de Mama de acuerdo a los criterios de inclusión y se construirá la base de datos para así obtener los datos de las variables identificadas y realizar el análisis respectivo.

Definición del Universo:

Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama Metastásico, confirmado por reporte histopatológico, con metástasis a SNC, posterior, a recibir quimioterapia con antraciclinas y taxanos, en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Mama, con Progresión/Recurrencia de la Enfermedad a SNC, posterior a recibir 1° línea de tratamiento con antraciclinas y taxanos, durante el período 2005-2012.
- Pacientes con Cáncer de Mama Metastásico a SNC, que hayan recibido tratamiento con Capecitabine, durante el período 2005-2012.

Criterios de Eliminación:

- Aquellos expedientes clínicos, que no se encuentren en el archivo del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

Diseño de la Muestra:***Tamaño de la Muestra:***

Censo

Estrategias de Recolección de Datos:

Fuentes e Instrumentos para la Recolección de Datos: Revisión de Expediente Clínico.

Se utilizaron hojas individuales, para coleccionar datos que posteriormente, se concentraron en una base de datos.

Procesamiento Estadístico:

Estadística Descriptiva: Los datos se presentan mediante medidas de dispersión y tendencia central, así como el sistema SPSS.

La determinación de la SVLP y SVG, se realizó, por medio de curvas de Kaplan-Meier.

Aspectos Éticos y de Bioseguridad:

Riesgo de la Investigación: Sin Riesgo

Aspectos Logísticos:

Se realizará revisión de expedientes de los pacientes con el diagnóstico de Cáncer de Mama Metastásico a SNC, en tratamiento con Capecitabina, así como aquellas pacientes, con cualquier otro esquema de 2º línea de tratamiento, en el INCa.

Se determinaran a cada caso clínico (expediente clínico), los siguientes parámetros:

- Edad de paciente.
- Reporte Histopatológico: Tipo histológico, estado de RE, RP, HER-2, PLV y Ki-67.
- Sitio de Metástasis de Cáncer de Mama.
- Tiempo desde inicio de síntomas a inicio de tratamiento sistémico (quimioterapia).
- Tratamiento sistémico de 1º línea
- Supervivencia Libre de Progresión/Sitio de Progresión de la Enfermedad.
- Tratamiento: Capecitabina
- Tratamiento de 2º Línea
- Tratamiento de Radioterapia a SNC
- Supervivencia Libre de Progresión/Recurrencia
- Supervivencia Libre de Progresión a SNC.
- Supervivencia Global

MARCO TEÓRICO

Cáncer de Mama Metastásico.

El Cáncer de Mama es el tipo tumoral más común en las mujeres. El Cáncer de Mama Metastásico es una enfermedad incurable y el tratamiento sistémico permite prolongar la supervivencia, el control de la progresión de la enfermedad, disminuir los síntomas e incrementar la calidad de vida de las pacientes. (1)

Aunque la detección temprana y la mejoría en las opciones terapéuticas ha aumentado las tasas de supervivencia en cerca de 1% por año; la tasa de supervivencia a 5 años es de sólo el 25%.

Los principales sitios de metástasis de cáncer de mama son: Óseo: 49-60%, Pulmón: 15-20%, Pleura: 5-18%, Pared Torácica y tejidos blandos: 7-15%, Hígado: 5-15%, SNC: 5%. Existen otros sitios de metástasis que representan <5% de los casos: glándulas suprarrenales, ovario, pericardio, tiroides, médula ósea. (2)

La SVG media en el escenario metastásico es de 2 a 4 años, sin embargo, con progresión/recurrencia de la enfermedad en el 30-70% de los casos. De la misma forma, el sitio y número de metástasis, influye en la SVG, siendo mayor ésta en la enfermedad ósea siendo de hasta 5-7 años, mientras, que la enfermedad visceral, presenta el peor pronóstico siendo de 8-12 meses. (3)

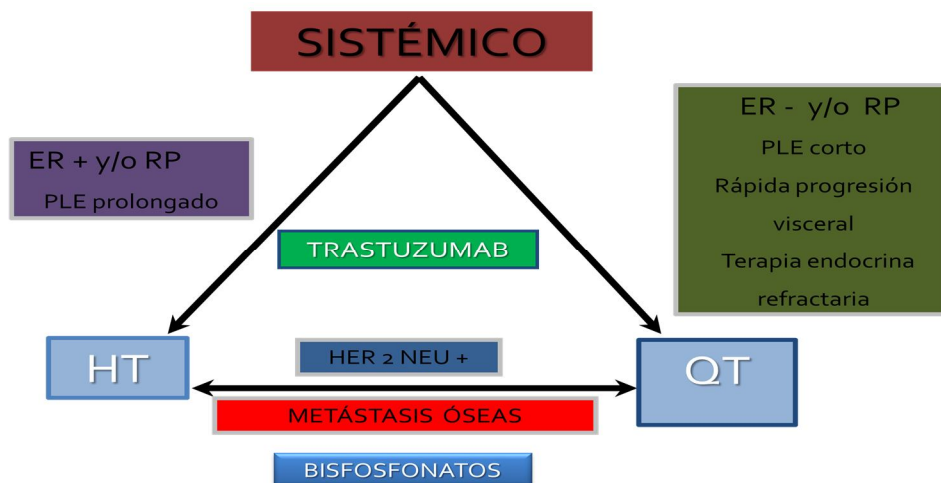
La piedra angular del tratamiento en éste escenario, es la Quimioterapia. La elección del tratamiento es guiada por un número de factores y es hecha basada en las características de las pacientes tomando en cuenta: estado de los receptores hormonales, HER-2/neu, sitio de metástasis, intervalo libre de recurrencia de la enfermedad, síntomas relacionados al tumor, tratamientos previos (neoadyuvancia, adyuvancia). Las pacientes con rápida progresión de la enfermedad y/o metástasis visceral sintomática, se pueden beneficiar de la quimioterapia de combinación; mientras que las pacientes con una enfermedad de progresión lenta, quienes, han agotado las opciones de la hormonoterapia, pueden beneficiarse de un esquema de un solo fármaco. (4)

En la siguiente tabla, se determinan los factores de riesgo, para establecer plan de tratamiento:

HORMONOTERAPIA			
	SI	Presencia de RH	NO
	NO	Sobre-expresión HER-2/neu	SI
	> 2 años	Intervalo Libre de Enfermedad	< 2 años
	Limitada	# de Mets	Extensa
	Tej. Blandos y óseos	Sitio de Mets	Visceral
	NO	Compromiso de órganos vitales	SI
			QUIMIOTERAPIA

Las pacientes con tumores con receptores hormonales positivos, con síntomas mínimos y/o modesto involucramiento de órganos viscerales, usualmente, se inicia tratamiento con Hormonoterapia. Estudios aleatorizados han comparado la hormonoterapia con la quimioterapia como tratamiento del cáncer de mama metastásico, que mostro, que el inicio de la endocrinoterapia tuvo resultados similares a largo plazo en la supervivencia global y en supervivencia libre de progresión, sin tener los efectos adversos asociados a la quimioterapia.(5)

En un estudio que comparo la quimioterapia con la quimioterapia y hormonoterapia, se observo que la combinación podría estar asociada con SVLP prolongada, sin presentar mejoría significativa en las respuestas globales, sugiriendo un beneficio de la combinación en la respuesta “mantenida”, sin presentar diferencia significativa en la SVG. (6)



Las opciones de Quimioterapia, están en un constante cambio, aunque, las Antracíclicas y los Taxanos son los principales fármacos empleados en el escenario metastásico, presentando respuestas objetivas de 50% y del 65%, respectivamente.

En la siguiente tabla se muestran las Respuestas Globales por fármaco, en Cáncer de Mama Metastásico(4):

RESPUESTAS GLOBALES		
Fármaco	1° LÍNEA %	2° LÍNEA %
ADRIAMICINA	40-50	32-36
EPIRRUBICINA	52-68	25-35
PACLITAXEL	29-63	19-57
DOCETAXEL	47-65	39-58
CAPECITABINA	20-30	20-27
GEMCITABINA	23-37	13-41
VINOELBINE	40-44	17-36

Entre el 5-15% de las pacientes presentan Respuesta Clínica Completa a la quimioterapia, y éstas pacientes, presentan un mejor pronóstico, comparada con las pacientes que presentan respuesta parcial, enfermedad estable (6).

En el meta-análisis de Fossati, que incluyo a 15 estudios clínicos aleatorizados, se reportaron Respuestas Objetivas con Poliquimioterapia de 48%, mientras, que con monoterapia fue del 34%. (7)

En la revisión sistémica de D Ghersi, que incluyo a 23 estudios clínicos, se observo una respuesta global del 49% en las pacientes que recibieron quimioterapia a base de antracíclicas, comparado con el 44%, para las pacientes que no recibieron este esquema de tratamiento; con reducción del riesgo de muerte del 22% con esquema de antracíclicas, y SVG media de 18 meses comparado con 14 meses, para el grupo de pacientes sin éste esquema. (8)

Por su parte, en otra revisión sistémica (Adams), que incluyo a 21 estudios clínicos, que compararon la administración de esquemas basados con o sin taxanos, demostró diferencia significativa en SVG, SVLP, con respuestas globales del 40-94% y RC: 12-41% (p: 0.0001). (9)

En una revisión sistemática, que incluyo a 11 estudios clínicos aleatorizados, donde se comparo el esquema de combinación de quimioterapia de Antracíclicas y Taxanos vs taxanos, así como el esquema de monoterapia de antracíclicas vs taxanos, se observo un beneficio de la combinación sobre la monoterapia en la SVLP (p: 0.03), sin impactar en la SVG; así como también se observo mayor SVLP (p: 0.011) en el esquema de Antraciclina vs taxanos. (10)

El HER2/neu se encuentra sobreexpresado en el 20-25% de las pacientes con Cáncer de Mama Metastásico, con SVG media de 3 años; mientras que en las pacientes que no se encuentra sobreexpresado éste, la SVG es de 6-7 años. A éste grupo de pacientes, se le administra Trastuzumab obteniendo respuestas globales de 51%, comparado con 31% en aquellas, donde no se administro el fármaco (p: 0.001), con beneficio absoluto en la SVLP de 2.8 meses (p: 0.001), sin encontrar diferencia en la SVG en ambos brazos de tratamiento. (11)

En el meta-análisis de Slamon, que incluyo 8 estudios clínicos aleatorizados, que compararon quimioterapia con quimioterapia y trastuzumab; se observo un beneficio en la SVG con HR: 0.78, en la SVLP con HR: 0.63, Respuesta Globales del 67%. (12)

En un estudio, se observo, que la suspensión de la administración de trastuzumab, posterior a la progresión de la enfermedad, tuvo un riesgo de presentar de 1.4 veces metástasis pulmonares, 2.5 veces metástasis hepáticas, 2.8 veces más de metástasis a SNC, con mayor riesgo de mortalidad con HR: 2.44. (12)

Además, en el estudio BIG 03-05, se ha observado un beneficio significativo, en continuar el tratamiento con Trastuzumab posterior a la Progresión de la Enfermedad, en aquellas pacientes, que recibieron trastuzumab como 1º línea de tratamiento; con beneficio absoluto en la SVLP de 3.1 meses (p: 0.003), Respuestas Globales (p: 0.01), Beneficio Clínico (beneficio absoluto de 20%, p: 0.005), sin embargo, sin tener diferencia significativa en la SVG (p: 0.25). (13)

Metástasis a Sistema Nervioso Central (SNC).

Barrera Hematoencefálica:

Existen tres aspectos de la anatomía y fisiología del SNC, hacen la particular vulnerabilidad a los efectos de las metástasis:

El primero, es que el SNC, se encuentra encerrado por hueso, el resultado de esto, es que cuando el tumor crece, ellos no solo distorcionan y comprimen el tejido normal, ya que también aumentan la presión tanto en el área inmediata y a distancia (presión intracraneana); de forma, que interfiere con la función del tejido neural, que no está directamente invadido o comprimido por el tumor.

El segundo mecanismo, es a través de la Barrera Hemato-Encefálica (BHE), esa barrera reside en el endotelio de los vasos del SNC, apoyado por los astrocitos perivasculares; y también se encuentra

en el plexo coroide y en la piamadre. Esta BHE, retarda la entrada de sustancias hidrosolubles en el SNC, una consecuencia de ello, es que muchos agentes de quimioterapia, no tienen acceso a las células tumorales en el SNC, tal vez, causando un aumento en la incidencia de metástasis cerebrales de ciertos tumores primarios que han sido controlados con tratamiento sistémico. Los tumores en el cerebro, que crecen, desde pocos milímetros, promueven la angiogénesis, y los capilares que se forman de éste proceso, carecen de las uniones celulares, y de otras características de los capilares cerebrales normales; esto, ocasiona la alteración en la permeabilidad de la BHE, a los agentes hidrosolubles, que permite su paso a través de ella, aunque, no siempre a las concentraciones que se necesitan para tener un efecto citotóxico a las células malignas.

El tercer factor, es la ausencia de vasos linfáticos en el parénquima cerebral; de forma que el drenaje linfático no es suficiente para absorber el edema cerebral para reducir la presión intracraneal; de forma, que ésta absorción ocurre a través de los vasos tortuosos y largos, que se originan de la angiogénesis, a través del parénquima cerebral al espacio ventricular o subaracnoideo, donde es absorbido por la circulación sistémica. Pero, tanto el tumor como el edema, al aumentar la presión intracraneana, a menudo, alteran la vía de absorción normal del LCR, favoreciendo así el edema cerebral, favoreciendo la isquemia, más edema, y mayor deterioro neurológico; además, de la concentración de potasio y glutamato en el líquido de edema, que favorece el daño neurológico. (14)

En el cerebro, hay áreas donde la función de la BHE es normalmente defectuosa o se encuentra ausente, como son: la eminencia media, neurohipófisis, glándula pineal, órgano vasculosum de la lámina terminalis, órgano subfornical, órgano subcomisural, y el área postrema.

Los capilares cerebrales normales de la BHE difieren del resto de los capilares, por las características de las células endoteliales, que se muestran en la siguiente tabla:

Cerebro	Periféricas
Uniones intercelulares	Pérdida de las uniones intercelulares
Pocas vesículas pinocíticas	Muchas vesículas pinocíticas
Sin Fenestraciones	Con Fenestraciones
Alta Resistencia eléctrica	Baja resistencia eléctrica
Pericitos	Pericitos
Presencia de Astrocitos	Sin Astrocitos
Muchos transportadores:	Pocos Transportadores

Las células endoteliales capilares están conectadas por pequeñas uniones, más que por uniones tipo GAP, las cuales, están perforadas por canales acuosos con diámetro no mayor de 0.6 a 0.8 nm, que restringen la difusión libre de la mayoría de las sustancias. De forma, que el agua, incluso, no se mueve libremente a través de la BHE. Las proteínas que participan en las uniones son: Ocludina, Claudina 5, y moléculas de la unión que son proteínas trans-membrana. Otras proteínas son: ZO1, p120, cateninas, Claudina, caderina. (15)

Las grandes moléculas, incluyendo las proteínas, no pueden atravesar la BHE, por la falta de fenestraciones, lo que retarda el paso de éstas sustancias. Las vesículas pinocíticas en el cerebro, se encuentran en una densidad de 5% aproximadamente, comparada con la de otros órganos, por lo que disminuye en forma significativa, el transporte de sustancias. Las mitocondrias que aportan la energía para el transporte activo a través del endotelio, son 10 veces más abundantes en el cerebro, que en otros órganos, lo que permite la activación de diferentes bombas dependientes de ATP, y por lo tanto, el paso de sustancias hidrosolubles, que de otra forma, no atravesarían la BHE; y también, favorece la salida de sustancias tóxicas al cerebro. La glucoproteína P (P-gp), que tiene un peso molecular de 180 KDa, se encuentra expresada en las células endoteliales de la BHE, incluyendo la glándula pineal (sitio donde no se encuentra BHE); pero, que evita el paso de agentes de quimioterapia al cerebro. El tumor primario y las metástasis del cerebro, también expresan la P-gp. Muchos agentes hidrosolubles que son necesarios para la función del cerebro, y que no son sintetizados por éste, incluyendo proteínas, aminoácidos y glucosa, se utilizan transportadores especializados, de difusión facilitada a través de la BHE. (16)

El endotelio capilar de la BHE, está rodeado de una membrana basal, en la que, se encuentran los pericitos, que ayudan a determinar el diámetro de los capilares y por lo tal, el control del flujo sanguíneo cerebral. Hay evidencia, que los pericitos, también participan en la regulación de la función de la BHE. Estas células, particularmente sus filamentos de actina, están alterados en los vasos de los tumores cerebrales, contribuyendo al aumento de la permeabilidad de los capilares. Cerca del 90% de la superficie de los capilares cerebrales están rodeados por las extensiones de los astrocitos, ellos, y tal vez, las neuronas, y los macrófagos perivascular, juegan un papel en mantener la estructura y función de la BHE.

En el órgano subfornical, el órgano vasculosum de la lámina terminalis, y en el área postrema, contienen neuronas que tienen la capacidad de monitorear sustancias circulantes en la sangre; el último sitio, el cual, cuenta con el centro quimiorreceptor de emesis, lo que explica, el porque, algunos, agentes de quimioterapia, que no atraviesan la BHE, inducen vómito. (17)

Barrera de Fluido Hemato-Cerebroespinal. (BHC)

La BHC difiere de la BHE en varios aspectos: ya que en los plexos coroideos, se encuentran otras proteínas, que hacen que ésta barrera sea más estricta que la BHE; ya que estas proteínas se encuentran localizadas entre las células epiteliales de la coroides y no en las células endoteliales como es en la BHE; por lo que las sustancias hidrosolubles, pueden cruzar a través de las células endoteliales, pero su paso es restringido en la células de la coroides, debido a esto, algunos fármacos, que se consideran como que no penetran la BHE, se encuentran en bajas concentraciones en el LCR. Las células del plexo coroide poseen enzimas y cofactores, que pueden metabolizar varios fármacos de manera similar que el hígado. Los sitios de mayor transporte de la BHC son los plexos coroideos y las vellosidades aracnoideas. La tasa de síntesis y absorción de LCR es aproximadamente 0.35 ml/min, y el volumen de éste es de aproximadamente 150 ml. La mayoría de los fármacos introducidos en el LCR no penetran en el parénquima cerebral o en la médula espina; el resultado es que el fármaco, inyectado en forma intratecal, expone a las leptomeninges a altas concentraciones, y fallan en alcanzar lesiones metastásicas en el parénquima cerebral, en concentraciones significativas.

La mayoría de las sustancias liposolubles, no penetran al SNC, como por ejemplo la fenitoína, codeína, metadona, carmustina, aspirina. (18)

Alteración de la BHH.

Existen múltiples causas, que provocan la alteración de la BHH, entre ellas, se encuentran:

Los tumores metastásicos en el SNC pueden crecer hasta 1 o 2 mm, sin adquirir su propia vasculatura. De forma que, los pequeños tumores no alteran la BHE, y se considera como un sitio “santuario” para los fármacos de quimioterapia. La mayoría de los fármacos no presentan concentraciones adecuadas, en el parénquima cerebral, permitiendo el crecimiento de los tumores, que podrían ser sensibles a éstos fármacos. Esto podría explicar la alta frecuencia de metástasis cerebrales en pacientes, en los que la enfermedad sistémica, se encuentra controlada con quimioterapia. (19)

Los tumores grandes producen factores pro-angiogénicos, que inducen la formación de capilares en las lesiones metastásicas, que son fenestrados, sin pequeñas uniones y que presentan una alta concentración de vesículas pinocíticas, con una lámina basal irregular, de forma, que éstas regiones,

no cuentan con una BHE normal, lo que las hace más accesible a los agentes de quimioterapia hidrosolubles que las células normales. Paradójicamente, éstos agentes, son más efectivos, que el tratamiento de los tumores microscópicos, porque, se encuentran con la alteración de la BHE, lo que no sucede con las lesiones de menor tamaño. Los vasos sanguíneos en el tejido cerebral peritumoral, probablemente, no tengan una BHE normal, lo cual, es debido a la invasión de las células tumorales al parénquima peritumoral, lo cual, es un fenómeno común, excepto, para algunos melanomas, carcinoma de células renales y linfoma. Otro mecanismo implicado es, la infiltración de macrófagos, que está relacionado con el grado de edema peritumoral. La alteración de la BHE, inducida por las metástasis es raramente completa, y ésta varía de un tumor a otro, así como de las diferentes regiones de un solo tipo de tumor.

El Edema Cerebral, inducido por las lesiones metastásicas, son de tipo Edema Vasogénico, que se produce cuando la angiogénesis produce vasos tumorales, que no tienen una BHE normal. Además de los factores pro-angiogénicos, otras sustancias tienen un papel en la formación del edema cerebral, como son: VEGF, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, leucotrienos, prostaglandinas y acuaporina-4.

Otro mecanismo que causa la alteración de la BHE, son el aumento de la presión hidrostática, como es el causado por la hipertensión arterial.

La compresión del tejido del SNC, probablemente por interferir con el drenaje venoso e incrementando la presión hidrostática capilar, éste es, probablemente, el mecanismo del edema cerebral y en las lesiones epidurales.

Las convulsiones prolongadas, pueden alterar la permeabilidad de la BHE y formación de edema cerebral, lo cual, puede provocar más síntomas neurológicos o incluso hernia cerebral.

Los fármacos de quimioterapia, también pueden provocar la alteración de la BHE, como son el Metotrexate IV, en altas dosis, así como otros fármacos como el manitol, el cual, se administra en conjunto con la QT, para tratar de aumentar la concentración del quimioterapéutico, en el SNC.

La Radioterapia, también puede aumentar la permeabilidad a través de la BHE, en un estudio de Levin, se observó, un aumento de ésta, posterior a radioterapia a holocráneo con 20-40 Gy, mientras, que con 20 Gy/10 Fx, se redujo la permeabilidad con esta dosis. La implicación clínica, que representa, es que la quimioterapia/radioterapia podría promover la entrada de agentes de QT en el cerebro y en el tumor. Sin embargo, en un estudio, sólo se demostró, que la BHE se encuentra

abierta sólo en el tumor, pero no en el tejido cerebral normal. Además, de que se ha observado, que posterior a la RT, existe disminución en la expresión de P-gp. (20)

Penetración de la Célula Tumoral a través de la BHE:

El proceso metastásico en el SNC requiere que la célula tumoral, atraviese la BHE, esto, se realiza a partir de la célula tumoral que se desprende desde el tumor primario, entre a la circulación y llegue a los capilares cerebrales; además, de la secreción de factores por las células endoteliales vasculares cerebrales, de los astrocitos, que promueven la proliferación e invasión de las células tumorales dentro del SNC. Cuando las lesiones metastásicas parenquimatosas llegan a ser de 1 o 2 mm, la integridad y funcionalidad de la BHE se encuentra comprometida. En un pequeño estudio, se determino que el CMM Triple negativo, se observo más alteración de la BHE, comparada con HER-2(+). (21)

Transporte de Fármacos de Quimioterapia a través de la BHE.

Varios factores determinan que tanta concentración de los fármacos de QT, ya sean hidro o liposolubles, entran al SNC:

1. Concentración del fármaco libre en plasma, el fármaco unido a las proteínas, ya que esto limita la concentración del fármaco, aunque en algunas ocasiones la unión a las proteínas, favorece la interacción entre éstas y la superficie del endotelio, que es llamada absorción de ligando-proteína.
2. La ionización del fármaco, por que, si se encuentra ionizado, éste atraviesa la BHE mucho más difícil (10,000 veces más), que las formas no ionizadas.
3. Los niveles de la concentración plasmática y la duración del fármaco en la circulación.
4. La permeabilidad de los capilares y su área de superficie total, para los fármacos hidrosolubles.
5. La ruta de administración, especialmente, para los fármacos de vida media corta. La aplicación intra-arterial permite una entrada significativamente más grande dentro de los tumores y en el tejido cerebral normal, que la misma dosis del fármaco, aplicado por vía intravenosa.

El resultado de estos factores, es que ciertos fármacos de QT cruzan la BHE normal y penetran tanto al tumor, como al tejido sano; otros que solo atraviesan una BHE alterada, y algunos, que raramente alcanzan al tumor o al cerebro normal, en concentraciones clínicamente significativas.

(22)

En la siguiente tabla, se muestra la permeabilidad capilar a distintos fármacos de quimioterapia: (23)

Permeabilidad en los Capilares Cerebrales a fármacos de quimioterapia		
Alta	Intermedia	Baja
Carmustina	CDDP/Carboplatino	Vincristina
Lomustina	Irinotecan	Taxanos
Procarbazina	Bleomicina	Gemcitabina
Tiotepa	INF-, Trastuzumab	Adriamicina
Topotecan	Etopósido	
Citarabina, Hidroxiurea	Teniposido	
Temozolomida	Pemetrexed	

Penetración de anticuerpos en la BHE.

El uso rutinario de anticuerpos para el tratamiento de la enfermedad neurológica, ha sido motivo de controversia, por la concentración del fármaco, que atraviesa la BHE. Ésto apoyado por un estudio de Stemmler, donde se reporto, que las concentraciones de trastuzumab en el LCR fueron 420 veces más bajas que en suero, en pacientes tratadas con trastuzumab, previo a la RT. Mientras, que en un estudio, donde se uso PET-CT con Zr-Trastuzumab, demostró 18 veces más la captación en los tumores cerebrales que en el tejido cerebral normal. Uno de los mecanismos potenciales para transportar el trastuzumab es el receptor Fc de la IgG, la cual, esta altamente expresada en los vasos del cerebro; otro mecanismo es, por el efecto de los sitios ricos en antígeno en el tumor (ejem: áreas necróticas), el cual, podría servir, como el llamado de unión de antígeno a trastuzumab. También se ha demostrado, que las pacientes que se someten a la RT, incrementa el paso de trastuzumab en la BHE, con relación LCR/Sérica fue de 76:1, comparado, con aquellas, que no se sometieron a la RT con 420:1. (24)

Cáncer de Mama Metastásico a Sistema Nervioso Central (SNC)

El número de pacientes con Metástasis Cerebrales (MC) esta aumentando, con una incidencia de hasta 170,000 casos/año en los Estados Unidos. Cerca del 10-15% de los pacientes con cáncer de mama metastásico eventualmente desarrollarán MC sintomáticas durante el curso de la enfermedad.

Sin embargo en estudios de autopsia, sugiere que hasta el 30% de las pacientes presentan MC. En éstos estudios en autopsia, han mostrado que el 13% de las pacientes con metástasis cerebrales no presentan otros sitios de metástasis y que el 42% de esos tumores son solitarios. (25)

Las MC, ocurren principalmente en los 2 primeros años de seguimiento posterior al diagnóstico del CMM, con un intervalo de 28 a 34 meses. Las MC disminuyen la calidad de vida e incrementa la morbilidad y mortalidad, teniendo una supervivencia global de 2 a 16 meses, que representa SVG a 1 año del 20% y a 2 años del 2%. El aumento en la incidencia es debida a varios factores que incluyen la detección más temprana de la enfermedad en SNC y mejores tratamientos sistémicos, que controlan la enfermedad a largo plazo.

En el estudio de DiStefano, el intervalo entre el diagnóstico de cáncer de mama y el desarrollo de las MC fue de 34 meses, aunque, en general, se considera, que es, de sólo 16 meses después del diagnóstico de la enfermedad metastásica. (26)

La incidencia de metástasis cerebrales, varía, de acuerdo al subtipo histológico:

Subtipo	Incidencia
Luminal A	2.2%
Luminal B	4.7%
RH (+)/HER-2 (+++)	7.9%
RH (-)/HER-2 (+++)	14.3%
Basal Like	10.9%
Triple Negativo	7.2%

En forma, general, la incidencia de MC es del 10% en el que No es Triple Negativo y del 30% en el Triple Negativo.

En el estudio de Berghoff, se observo en una cohorte de 250 pacientes con CMM, que la supervivencia libre de metástasis cerebrales fue de 19 meses (SLMC), con diferencias entre los subtipos de CMM: en el subtipo Luminal A la SLMC fue de 34 meses, en HER-2(+) fue de 18 meses y en el Triple Negativo fue de 14 meses (p: 0.001). En el análisis multivariable, se observo, que la presencia de metástasis pulmonares y el subtipo de CMM, y el tiempo a la progresión extracraneal después del primer diagnóstico de CM temprano, presento diferencia significativa. El HR para el CMM no luminal fue de 1.51, y el HR: 1.39 para pacientes con metástasis pulmonares; mientras que para el tiempo a la progresión de < 24 meses después del diagnóstico con HR: 1.49.

No se presentaron diferencias significativas entre los subtipos de CMM, en cuanto a que las MC, fueran el primer sitio de metástasis. Pero, la incidencia de MC fue mayor en los primeros 24 meses en el grupo Luminal que fue de 30.6%, mientras que en el HER-2(+) fue de 59.4% y en el Triple Negativo fue de 77.4% (p: 0.001). Mientras que la SLMC > 48 meses, sólo se presentó en el 3.2% en el grupo de Triple Negativo; el 17.6% en el HER-2(+) y el 33.3% en el grupo luminal (p: 0.006). El desarrollo de Carcinomatosis Meníngea se presentó en el 19.6% en el grupo Luminal, mientras que en HER-2(+) fue de 3.2%, y en 9.3% para el Triple Negativo (p: 0.002).

También se observó que los pacientes con HER-2(+) y que se les administró Trastuzumab, la SLMC fue de 17 meses, comparado con aquellas, a las que no se les ministró que fue de 21 meses (p: 0.939), sin que el Trastuzumab aumentará la SLMC. En los pacientes con RE(+)/HER-2(+), la SLMC fue de 26 meses, comparada con los RE(-)/HER-2(+) fue de 15 meses (p: 0.033). Finalmente, la SVG media para las pacientes con CMM fue de 5 meses en el grupo Luminal, de 7 meses en el HER-2(+) y 5 meses en el Triple Negativo. (p: 0.364). Se observó que los pacientes con tumores Triple negativo y con metástasis pulmonares, así como el HER-2(+)/RE(-) representan los grupos, de mayor incidencia de metástasis cerebrales. (27)

Hay evidencia de que las pacientes con HER-2(+) tienen de 2 a 4 veces más el riesgo de desarrollar MC, que las pacientes con HER-2(-), y que el estado HER-2(+) es un factor de riesgo significativo para el riesgo de MC. La etiología de la alta incidencia de MC en este grupo de pacientes, aún no se ha establecido, aunque, se considera que es multifactorial. Uno de ellos, es la naturaleza más agresiva del HER-2(+), comparada con el HER-2(-) y la habilidad del HER-2 en aumentar la colonización cerebral, por medio de vías tales como la pro-tumorigénica y pro-metastásica enzima Heparinasa.

En estudios retrospectivos se ha reportado, un aparente aumento en la incidencia de MC en pacientes con HER-2(+), quienes han recibido trastuzumab, comparado con controles históricos. La explicación biológica para la alta incidencia de metástasis al SNC, puede ser por la mayor afinidad del CMM HER-2(+) por el SNC. Además, de que el tratamiento con Trastuzumab, en las pacientes sin enfermedad metastásica, prolonga la SVG, lo que permite, que se presenten las MC, como un evento tardío de la historia natural de la enfermedad., de forma, que éste patrón de progresión de la enfermedad, debe ser interpretado como resultado de una duración prolongada de la enfermedad.

(28)

En el estudio de Musolino, que incluyó a 1458 pacientes con CM temprano, las MC como primer sitio de recaída, fue documentada en el 0.6% de las pacientes con HER-2(-) y de 4% para que fueron HER-2(+) con tratamiento con Trastuzumab, y de 1.2% para pacientes con HER-2(+) sin recibir Trastuzumab. El tiempo a la recurrencia a SNC como primera recurrencia, fue significativamente más prolongado en pacientes con HER-2(+) y que recibieron trastuzumab adyuvante (20.3 meses), comparado con las pacientes con HER-2(-) que fue de 19.8 meses, y con aquellas pacientes con HER-2(+) que no recibieron trastuzumab fue de 10.3 meses, (p: 0.018). (29)

En el estudio de Dawood, donde se incluyeron a 598 pacientes, se observó que el tiempo de recurrencia a SNC fue significativamente más prolongado después del trastuzumab (13.1 meses), comparado con aquellas pacientes, que no recibieron éste fármaco (2.1 meses, p: 0.0008), y en pacientes con HER-2(-) fue de 8.9 meses. (30)

En el estudio de Abdulkarim, con una media de seguimiento de 8 años, después del tratamiento primario del cáncer de mama, la incidencia de MC fue de 17% en pacientes con HER-2(-), mientras, que en las que fueron HER-2(+) fueron del 8% (). Mientras que otros estudios retrospectivos reportaron una incidencia de 2.6% en HER-2(-) y del 7.2% en HER-2(+). En la mayoría de las pacientes, las MC se desarrollan subsecuentemente a las manifestaciones extracraneales, por lo que, en total, las MC son el primer sitio de recurrencia en sólo el 20-39% de las pacientes. (31)

En el estudio de Ibrahim, se reportó, una concordancia del 88% para el receptor de estrógeno y el HER-2(+), entre el tumor primario y las metástasis cerebrales. (32)

El tratamiento de las MC, está en cambio constante, y consiste en cirugía, RT a holocráneo, radiocirugía y tratamiento sistémico. La cirugía o la radiocirugía es una opción para las pacientes con 1 a 3 metástasis. Mientras que la RT, se ofrece a las pacientes con más de 3 metástasis, causando el efecto adverso de alteración en la memoria y en la función cognitiva. (26)

Factores de Riesgo para el desarrollo de Metástasis Cerebrales.

Las MC, son responsables de una parte importante de la mortalidad del CM, sin embargo, se conoce muy poco acerca de los factores de riesgo predictivos que permiten la identificación de las pacientes con CM, en riesgo de MC.

Se han descrito factores de riesgo para el desarrollo de MC, en el estudio de Weil (2005), se describen: edad joven al diagnóstico, presencia e metástasis pulmonares e intervalo libre de enfermedad corto. Las pacientes con HER-2(+) desarrollan metástasis a SNC en el 40% de las pacientes. Sin embargo, el estado HER-2(+) parece estar relacionado con una supervivencia más prolongada, comparada con las pacientes con HER-2(-). (33)

En el estudio de Tham, de una cohorte de 2,685 pacientes, se presentaron MC en el 14%, y los factores de riesgo que se relacionaron fueron: edad joven, estado premenopáusicas, carcinoma canalicular invasor, Receptor hormonal negativo, mutación de p53, y HER-2(+); éste último sin estar asociado con un riesgo alto. (28)

En el estudio de Gabos, en donde se incluyeron a 363 pacientes, con una media de seguimiento de 3.9 años, se observaron metástasis cerebrales en el 9% con HER-2(+) y de 1.9% con HER-2(-), identificándose los factores de riesgo: tamaño de tumor de >2cm, ganglios linfáticos (+), G:2-3, RE(-), HER-2(+).(34)

En pacientes con CMM HER-2(+) el intervalo entre el diagnóstico de metástasis a distancia y MC son en un rango de 14-27.5 meses. La media de tiempo desde el inicio de trastuzumab al diagnóstico de las metástasis fue de 4.24 meses. (35)

En el estudio de Slimane, conducido en 2 series prospectivas de pacientes con CMM, la presencia de metástasis pulmonares (HR: 4.3) y con receptores hormonales negativos (HR: 4.2) fueron encontrados en ser fuertes factores predictivos para la presencia de MC.(36)

Mientras, que en el estudio de González-Angulo, mostro, que las características significativamente asociadas con una presentación clínica más agresiva, incluyeron: estado de receptores hormonales negativo, grado nuclear 3, tamaño tumoral, ganglios linfáticos positivos.(37)

En el estudio de Evans, se confirmó que las pacientes menores de 50 años y con receptores de estrógenos negativos, tienen un riesgo del 53% de desarrollar MC.(38)

En el estudio de Barnholtz-Sloan, el riesgo de desarrollar MC varía de acuerdo a la etapa clínica, de forma, que la incidencia fue: 2.5% en la enfermedad localizada, de 7.6% en la enfermedad localmente-avanzada y del 13.4% para la enfermedad metastásica.(39)

En el estudio de Albiges, que es retrospectivo, revelo, una incidencia más alta de MC en pacientes con BRCA1 (67%), que en las pacientes con BRCA 2(0%), comparada con las que no presentaban esta mutación (10.3%). (40)

Históricamente, aproximadamente del 6 al 16% de las mujeres con CMM, desarrollan MC; y Bendell reporto que el 34% de las pacientes que recibieron QT a base de trastuzumab desarrollaron MC, en el 50% de ellas, su enfermedad sistémica, estaba clínicamente estable o con respuesta. (41)

Algunos autores, proponen que el uso profiláctico de la RT a holocráneo en pacientes con CMM tratadas con Trastuzumab, sin embargo, en el escenario adyuvante, es importante notar, que el riesgo absoluto de MC, en un seguimiento de 1 a 2 años, es del <5%. Mientras, que en el escenario metastásico, una tercera parte de las pacientes tratadas con trastuzumab, desarrollarán MC. (42)

El tratamiento de las MC, con QT, depende de las características propias del paciente, del tumor y de tratamiento previo.

En la siguiente tabla, se describen las Respuestas Globales, de acuerdo, a diferentes esquemas de QT.

Referencia	Tratamiento Previo	Tratamiento	RG	SVG media
Cancer Invest 1990;8:327–34.	QT 73% RT: 9%	CDDP/VP16	55%	13 m
Cancer 1992;69:972–80	QT: 32% RT: 32%	CMF o FEC	47%	6 m
Cancer 1986;58:832–9.	QT: 63%	Varios	50%	NR
Cancer 1999;85:1599–605	QT: 50%	CDDP/VP16	38%	8 m
J Neurooncol 2006;78:255–60.	ND	MTX	28%	4.9 m
J Neurooncol 2003;61:35–44.	QT: 67% RT: 100%	CDDP/MTX/ VP16	55%	4 m

Capecitabina

La Capecitabina es un profármaco, fluoropirimidina oral, que es metabolizada por enzimas hepáticas e intratumorales, al antimetabólito 5FU, que se traduce en una alta exposición del tejido tumoral al fármaco activo, el cual es mediado por la Timidin Fosforilasa, ésta enzima tiene alta actividad en los tejidos tumorales humanos ($p < 0.05$): Colon-Recto, Mama, Estómago, Cervix, Útero, Ovario, Riñón, Vejiga, Tiroides; comparado con el tejido normal adyacente al tumor, que permite a la capecitabina generar 5FU preferentemente en el sitio tumoral. (43)

El método de administración de la capecitabina (VO en forma continua), mimetiza el efecto de la administración continua de 5FU, pero también se encuentra expuesto a los efectos adversos relacionados a la quimioterapia.

La capecitabina es administrada en VO, dos veces al día, durante 14 días, en ciclos de 3 semanas, con dosis de 2500 mg/m²SC/día.

La Capecitabina esta indicada como monoterapia para el tratamiento de pacientes con Cáncer de Mama, quienes fallaron al tratamiento de 1° línea (antraciclinas y taxanos), o para aquellas, en donde no se encuentra indicada éste esquema de tratamiento.

Las Respuestas Globales con Capecitabina, cuando es administrada como 1° línea de tratamiento en Cáncer de Mama Metastásico son de 30-37%, sin embargo, cuando se administra como 2° línea de tratamiento (posterior a antracéclinas y taxanos) es de 20-27%. Con respuesta de Enfermedad Estable del 30-43% y con SVG media de 10-15 meses. Presentando mejores Respuestas Globales en pacientes con CMM HER-2/neu (-) y en pacientes con tratamiento previo a base de antracéclina y taxanos. (44)

En el estudio australiano, que comparo la administración de CMF (Ciclofosfamida, Metotrexate, 5FU) con Capecitabina, como 1° línea de tratamiento en CMM, se reporto la SVLP de 7 meses vs 6 meses (HR: 0.86), con Respuesta Global para la administración intermitente de Capecitabina de 22%, mientras que cuando se ministro de forma continua fue de 20% y del 18% para el CMF. Con SVG sin encontrar diferencias significativas en aquellas pacientes con esquema continuo vs el intermitente ($p: 0.4$, HR: 0.86). Sin embargo, si se observo una diferencia significativa en la SVG al comparar la monoterapia con la poliquimioterapia (22 meses vs 18 meses, $p: 0.02$, HR: 0.72); de la misma forma, la duración del tratamiento fue mayor en el grupo de capecitabina comparado con el esquema de combinación (9 meses vs 6 meses); y éste grupo de pacientes, continuo el tratamiento por 6 meses más (40% vs 21%, $p: 0.001$) o por 12 meses (18% vs 6 %, $p: 0.005$). (45)

Al agregar Capecitabina al docetaxel, como 2º línea de tratamiento, en pacientes con CMM; mejoro de forma significativa la SVG comparado con el docetaxel como monodroga (HR: 0.77, p: 0.012), con Rspuestas Globales de 42% vs 30%, TPT: 6.1 meses vs 4.2 meses (p: 0.016). (46)

En la siguiente tabla, se muestran 4 estudios, con CMM, con esquemas de quimioterapia de combinación comparado con capecitabina como monodroga:

Estudio	Esquema	N	SVG m	SVLP m	RO %
Stockler	CMF vs Capecitabina	109 vs 214	18 m vs 22 m	7 m vs 6 m	18 vs 21
Jäger	Doxorrubicina Liposomal Pegilada vs Capecitabina	105 vs 105	22.4 m vs 29.4 m	6.2 m vs 7.1 m	22.9 vs 24.4
Robert	Capecit + Bevaciz vs Capecitabina	409 vs 206	29 m vs 21.2 m	8.6 m vs 5.7 m	35.4 vs 23.6
Vahdat	Capecit + Ixabepilona vs Capecitabina	149 vs 144	15.1 m vs 12.5 m	5.6 m vs 2.8 m	46 vs 24

En la siguiente tabla, se muestran dos estudios fase III, con CMM, HER-2(+), con tratamiento combinado de Capecitabina + Anti-HER-2/neu:

	GBG26				EGF100151			
	Trastuz + Capec	Cape	HR	P	Lapatinib + Capec	Cape	HR	p
RG %	48.1	27		0.0115	31.8	17.4		NR
TPT m	8.2	5.6	0.6	0.0338	5.5	4.2	0.7	0.007
			9				2	
SVG m	25.5	20.4	0.7	NS	15.6	15.3	0.7	NS
			6				8	

Capecitabina en Metástasis Cerebrales.

Las recaídas en los sitios “santuario”, son un obstáculo para el tratamiento curativo, aunque, datos de estudios retrospectivos, incluyendo el estudio de Park, sugieren que el continuar el tratamiento con Trastuzumab en las pacientes con MC, mejora la SVG comparada, con la discontinuación del trastuzumab, lo que se traduce en un mejor control sistémico de la enfermedad. (47)

El tratamiento sistémico de las MC es poca entendida, y ha sido tradicionalmente un área oscura de investigación. En a mayoría de los estudios con CMM, los pacientes con MC, eran excluidos de los estudios clínicos, aunque, el aumento en el interés en este tópico, ha permitido el inicio de varios pequeños estudios, específicamente, con pacientes con MC.

La Capecitabina y sus metabolitos atraviesan la BHE intacta en cantidades limitadas, a pesar de esto, respuestas aisladas en las metástasis cerebrales han sido reportadas con una múltiples agentes, la mayoría de los cuales, no atraviesan la BHE. Por ejemplo, el 5FU no cruza la BHE, pero la eficacia en el tratamiento de las MC, ha sido reportada, en combinación con otros fármacos. Hay 2 posibles explicaciones para los fármacos, que no penetran la BHE: el primero, es que la BHE es a menudo disfuncional con las MC, el segundo, es la RT que altera la BHE. (48)

En estudios farmacológicos, han mostrado, que la capecitabina y sus metabolitos cruzan la BHE intacta en cantidades limitadas. Sin embargo, se han reportado casos de Encefalopatía y de neurotoxicidad por capecitabina, lo que indica, que hay cierta penetración al SNC, incluso, en pacientes sin lesiones metastásicas. En estudios pre-clínicos se ha mostrado que los metabolitos intermedios de capecitabina, 5'-DFCR y 5'-DFUR, son transportadas a través de la BHE, mientras, que el 5FU puede cruzar la BHE, por difusión simple. La capecitabine, parece cruzar la BHE, primariamente en la forma de 5'-DFUR, por el transportados hCNT1. Además, de que la alta expresión de la enzima Timidin Fosforilasa en las células gliales normales puede resultar en la conversión de 5'-DFUR en 5-FU en el cerebro. (49)

En un estudio, con pacientes con CMM con MC, la capecitabina con lapatinib, la respuesta objetiva fueron de 6% seguido por el tratamiento de lapatinib como monodroga, el 8% de los pacientes alcanzaron reducción de > 50% del tamaño tumoral; y en el estudio de extensión, que se incluyeron, en el brazo de capecitabina y lapatinib, la tasa de respuesta objetiva fue del 20%, y el 22% alcanzaron una reducción de > 50% en el tamaño tumoral, mientras, que la reducción del 20% en el tamaño tumoral fue vista en el 21% de los pacientes, que recibieron lapatinib como monodroga, y se alcanzo el 40% con la adición de capecitabina. (50)

Varios estudios reportados en la literatura, reportan la actividad de la capecitabina en pacientes con metástasis cerebrales, independientemente, del antecedente de QT/RT o con trastuzumab concomitante. Además en pacientes con CM con ELA, en las que se administro QT/RT basada en capecitabina, neoadyuvante; en pacientes con enfermedad refractaria a antraciclina.

Las metástasis leptomeníngicas, se presentan hasta en el 5% de las pacientes con CM. Esto causa alteración neurológica, y la muerte debido al daño causado al cerebro, nervios craneales y a la médula. El tratamiento estándar consiste en RT a los sitios sintomáticos, así como QT al neuro-eje y al LCR. El papel de la QT sistémica, no este bien definido. Un alto porcentaje de pacientes, que desarrollan meningitis carcinomatosa están en tratamiento sistémico de QT, sugiriendo que el LCR es un sitio “santuario” para la QT. Por esta razón, el tratamiento típico es la RT a los sitios sintomáticos y la administración intratecal de QT. En un estudio, usando una fluoropirimidina similar a la capecitabina, se encontraron concentraciones del fármaco en el LCR del 1 al 3% de las concentraciones plasmáticas. En el estudio de Rogers (51), se observo una supervivencia global de 12 meses, en un caso de CMM, con meningitis carcinomatosa, lo cual, también, se ha observado con metástasis parenquimatosas (Wang. et. al). (52)

En los estudios de Ishikawa, se demostró existe un balance entre la activación enzimática de la capecitabina en 5FU (catalizado por la timidin fosforiliza) y su eliminación catabólica (catalizada por la Dihidropirimidin Deshidrogenasa, DPD); en algunos estudios, se ha evaluado las concentraciones intratumorales de éstas enzimas, expresadas como la relación TP/DPD son el mejor indicador de la respuesta tumoral con un aumento en la eficacia caracterizada por alta expresión de TP y una baja concentración de DPD, cuya respuesta a la capecitabina ha sido correlacionada con la expresión de éstas enzimas. (53)

El grado de penetración de la capecitabina al SNC a través de la BHE, es desconocida. De la misma forma, las altas dosis del fármaco, podrían ser más efectivas que las dosis más bajas asociado a taxanos; lo que explicaría, que éste podría atravesar la BHE, sin haber recibido RT previamente. (54)

Estudios en modelos xenográficos por Sawada y Blanquicett, sugieren el efecto sinérgico de la capecitabina y la RT, en particular, se ha demostrado que ésta última incrementa la expresión de la TP, que se traduce en un aumento en la actividad del fármaco. (55, 56)

La TP, es una enzima responsable del metabolismo de los nucleótidos y ha sido implicada, en la angiogénesis y en actividad anti-apoptótica. Varios estudios, indican que ésta enzima, podría aumentar el potencial metastásico de las células tumorales al inducir la expresión de varias

metaloproteinasas de la matriz, además, de que actúa en la cascada del metabolismo de DNA en respuesta a varios tipos de estrés. (57) La TP es detectada en los tumores sanos y tumorales, pero su expresión en los tumores sólidos, parece ser de 3 a 10 veces más, con respecto a los tejidos sanos. (58) En otro estudio, se demostró, que la expresión de la TP, es variable, en los diferentes tumores, siendo, mayor la expresión en Cáncer de Mama, Cáncer de Pulmón (Adenocarcinoma y Carcinoma de Células Escamosas), Cáncer Renal, Hepatocarcinoma, Adenocarcinoma de Vejiga, Adenocarcinoma Gástrico; y la expresión fue más baja en el Adenocarcinoma de Colon, Cáncer Gástrico de tipo difuso. (59)

La actividad pro-angiogénica de la TP podría explicar la naturaleza más agresiva de los tumores que expresan dicha enzima, lo que le confiere mayor resistencia a la apoptosis. La TP, esta regulada por la hipoxia, la RT y el daño inducido por los fármacos de QT. (59) La sobre-expresión de la TP, esta correlacionada significativamente con un aumento en la neovascularización y un pobre pronóstico. (60) Varios tipos de citocinas tales como la IL-1, FNT- α , IFN- γ , los cuales, sobre-regulan la expresión de la TP, tanto en células sanas como malignas. (61) Entre, los agentes de QT, que inducen ésta enzima, se encuentran las antraciclinas, los taxanos, ciclofosfamida y platinos. (62)

Tratamiento de Mantenimiento o Recurrente:

En el estudio de Muss, se demostró un beneficio en el TPT (Tiempo a la Progresión Tumoral) en los pacientes que reciben quimioterapia de mantenimiento comparado con observación (TPT: 9.4 meses vs 3.2 meses, p: 0.001), sin impactar en la SVG.(63)

En el meta-análisis de Coate, el cual, incluyo a 7 estudios clínicos aleatorizados, se demostró que la duración prolongada de quimioterapia, usualmente hasta la progresión de la enfermedad, redujo en forma significativa el riesgo de muerte, comparada con la duración más corta de la QT. (64) Sin embargo, en el estudio de Gennari, no se demostró beneficio del tratamiento de mantenimiento con Paclitaxel. (65)

En el estudio GEICAM 1001-01, con tratamiento de mantenimiento con Doxorubicina Liposomal después de la 1° línea con Doxorubicina y docetaxel secuencial, aumento en forma significativa la SVLP, comparada con la observación (13.2 meses vs 10.1 meses, HR: 0.54, p: 0.0005), y con impacto en la SVG a 12 meses (80% vs 66%, p: 0.04). (66, 67)

No existen estudios prospectivos que evalúen el tratamiento de mantenimiento con capecitabina en pacientes con CMM, hasta la progresión de la enfermedad comparada con la discontinuación.

En el estudio de Rogers, en el cual, se re-administró capecitabina, produjo una segunda respuesta mantenida con el tratamiento de mantenimiento por al menos un año; de la misma forma, existen reportes, con pacientes con CMM, con metástasis a SNC, en donde al continuar el tratamiento con capecitabina, permitió TPT más prolongados, comparado con la discontinuación. (51)

Este fármaco tiene un adecuado perfil de seguridad favorable, con efectos adversos, que pueden ser manejados, con la modificación de la dosis, además del beneficio de su forma de administración VO. Así como la administración a largo plazo, sin tener una toxicidad acumulativa con el uso prolongado

Las toxicidades más comunes incluyen la diarrea, síndrome mano-pie, náusea, vómito, fatiga. (68)

RESULTADOS

En este estudio se incluyeron a 176 pacientes, con una media de edad de 45 años, con Cáncer de Mama Metastásico a SNC, que recibieron atención médica, durante el periodo de 2005 a 2012, en el Instituto Nacional de Cancerología.

Las características generales de las pacientes, se muestran, en la siguiente tabla:

EC	n	%
I	2	1.1
IIA	18	10.2
IIB	22	12.5
IIIA	39	22.2
IIIB	36	20.5
IIIC	15	8.5
IV	44	25
TN	59	33.5
RH (+)	79	44.9
RE (+)	76	43.2
RP (+)	62	35.2
HER-2/neu (+++)	74	42
Ki-67: < 14	29	16.5
Ki-67: > 14	18	10.2
Ki-67: ND	129	73.3
PLV (+)	37	21
SBR (1-3)	118	67
SBR (4-6)	31	17.6
SBR (7-9)	10	5.7
SBR ND	17	9.7
CCI	150	85.2
CLI	20	11.4
Mixto	4	2.3
Otro	2	1.1
QT Neoadyuvante	90	51.1
QT Adyuvante	42	23.9
QT Paliativa	44	25
1° Recurrencia Visceral	111	63.6
1° Recurrencia No Visceral	20	11.4
1° Recurrencia Mixta	44	25
Sitio de Recurrencia Único	109	61.9
Sitio de Recurrencia Múltiple	67	38.1
1° Progresión a SNC	176	100
2° Progresión a SNC	42	23.9

TN: Triple Negativo, RH: Receptores Hormonales, RE: Recep. Estrógeno, RP: Recep. Progesterona, CCI: Carcinoma Canalic. Infiltr., CLI: CarcinCanalicInfiltr., SNC: Sistema Nervioso Central. PLV: permeaciónLinfovascular.ND: No Disponible

En las pacientes con EC IV, los sitios de metástasis correspondieron a: Óseo: 36.58%, Partes Blandas: 26.83%, Pulmón: 19.52%, Hígado: 14.64%, Estómago: 2.43%.

Se encontró Cáncer de Mama Asociado a Embarazo en 2 pacientes, que corresponde al 1.12%.

En cuanto a tipos histológicos, el Carcinoma Canalicular Infiltrante (CCI), fue el predominante con el 85.2% (n: 150) de los casos, seguido por el Carcinoma Lobulillar (CLI) en el 11.4% (n: 20),

además, de presentarse la combinación de ambas histologías en el 2.3% (n: 4), y encontrándose 2 casos (1.1%) con Sarcoma.

En Cáncer de Mama Inflamatorio, se reportaron 15 casos (8.52%), 6 (40%) de ellos, con enfermedad metastásica, al momento del diagnóstico.

En cuanto a la mama más afectada, se observó que la izquierda fue en el 50.56% (n: 90), comparada con la derecha en el 44.31% (n: 78), y encontrándose con Cáncer de Mama bilateral en el 4.49% (n: 8).

También, se estableció, el subtipo biológico de Cáncer de Mama, encontrándose, que el tipo predominante fue el Triple Negativo en el 33.50% (n: 59), seguido por el Luminal B en el 25% (n: 44), en seguida por el HER-2 (+++) en el 22.72% (n: 40), y finalmente por el Luminal A en el 18.78% (n: 33)

Características Clínicas de las Pacientes, por Grupo de Estudio.

En la siguiente tabla, se muestran las características de las pacientes incluidas, por grupo de tratamiento:

Característica	Capecitabina		Control		p
	n	%	n	%	
EC I	2	2.4%	0	0%	0.665
EC IIA	9	10.7%	9	9.8%	
EC IIB	11	13.1%	11	12%	
EC IIIA	19	22.6%	20	21.7%	
EC IIIB	15	17.9%	21	22.8%	
EC IIIC	9	10.7%	6	6.5%	
EC IV	19	22.6%	25	27.2%	
RH (+)	35	41.7%	44	47.8%	0.412
TN	32	38.1%	27	29.3%	0.219
RE (+)	34	40.5%	42	45.7%	0.489
RP (+)	31	36.9%	31	33.7%	0.656
HER-2/neu (++++)	34	40.5%	40	43.5%	0.687
KI-67 < 14	15	17.9%	14	15.2%	0.755
KI-67 > 14	7	8.3%	11	12%	0.761
PLV (+)	20	23.8%	17	18.5%	0.386
SBR (1-3)	7	9.9%	3	3.4%	0.082
SBR (4-6)	17	23.9%	14	15.9%	0.081
SBR (7-9)	47	66.2%	71	80.7%	0.026
1° Recurrencia Visceral	50	59.5%	61	66.3%	0.273
1° Recurrencia No Visceral	13	15.5%	7	7.6%	0.230
1° Recurrencia Mixta	20	23.8%	24	26.1%	0.871
Sitio de Recurrencia Única	54	64.3%	55	59.8%	0.445
Sitio de Recurrencia Múltiple	29	34.5%	37	40.2%	0.367
RT a SNC	57	67.9%	61	66.3%	0.827

TN: Triple Negativo, RH: Receptores Hormonales, RE: Recep. Estrógeno, RP: Recep. Progesterona, CCl: Carcinoma Canalic. Infiltr., CL: CarcinCanalicInfiltr., SNC: Sistema Nervioso Central. PLV: permeaciónLinfovascular. ND: No Disponible

Se administró Capecitabina después de la 1° Progresión de la Enfermedad en el 52.87% (n: 92), comparada con el otro grupo de pacientes, a las que no se le ministró éste fármaco, que fue en el 47.13% (n: 84), sin presentar diferencias estadísticamente significativas (p: 0.695).

En la siguiente tabla, se muestra la distribución de pacientes por EC y por grupo de tratamiento, posterior a la 1° Recurrencia/Progresión de la Enfermedad:

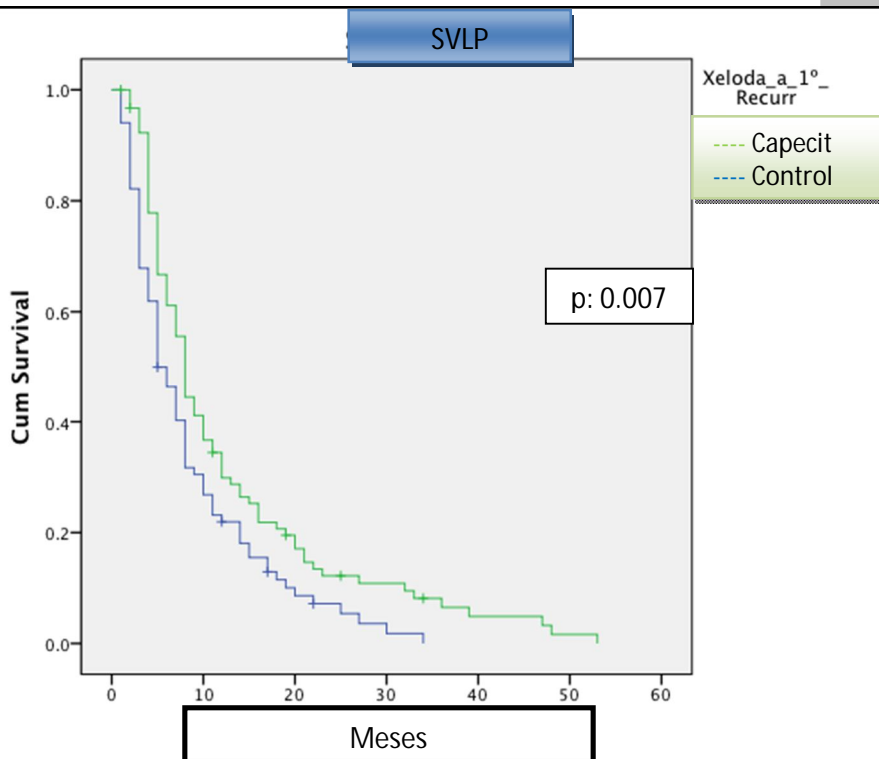
EC	Control		Capecitabina		p
	n	%	n	%	
I/II	22	26.2%	20	21.7%	0.695
III	43	51.2%	47	51.1%	
IV	19	22.6%	25	27.2%	

Supervivencia Libre de Progresión.

Supervivencia Libre de Progresión a SNC

La SVLP a SNC, fue mayor de forma significativa, en el grupo de pacientes, que recibieron Capecitabina posterior a la 1° recurrencia/progresión de la enfermedad, comparada, con el grupo control, como se muestra en la gráfica siguiente:

Grupo	Media	DS	IC 95%	Mediana	DS	IC 95%	p
Control	8.496	0.855	6.82 – 10.17	5.00	0.756	3.519-6.48	0.007
Capecitabina	12.531	1.274	10.03- 15.02	8.00	0.471	7.076-8.92	



En la siguiente tabla, se muestra la distribución de las pacientes, que recibieron QT con Capecitabina, de acuerdo a la Progresión a SNC, donde se observa, que en la 1° Progresión fue del 52.87% y que sólo el 17.6% de las pacientes, mantuvieron el tratamiento con Capacitabina pre y post-progresión a SNC.

Tratamiento	n	%
Capecitabina en 1° Progresión/Recurrencia	92	52.87%
Capecitabina a la Progresión a SNC	72	40.9%
Capecitabina pre y post-progresión a SNC	31	17.6%

En cuanto al tipo de tratamiento, que recibieron las pacientes, posterior a la 2° Progresión de la Enfermedad, se observó, que fue mayor en el que No se administró Capecitabina y la RT.

En la tabla siguiente, se muestra el tipo de tratamiento que recibieron las pacientes, posterior a la Progresión a SNC:

Tratamiento Capecitabina o RT posterior a la Progresión a SNC		
	n	%
No Capecitabina	94	59.1
Capecitabine	72	40.9
RT	118	67

En la siguiente tabla, se muestra el número de líneas de tratamiento sistémico, posterior a Progresión a SNC, dónde se observa, que la mayoría de las pacientes recibieron 2 líneas más de QT tratamiento:

Número de Líneas de Tratamiento de QT posterior a la Progresión a SNC		
# Línea de QT	n	%
2	124	70.5
3	33	18.8
4	17	9.7
5	1	0.6
7	1	0.6

En cuanto al número de líneas de tratamiento con Capecitabina posterior a la Progresión a SNC, se observó, que más frecuentemente las pacientes recibieron una línea en el 63.88%, como se muestra en la siguiente tabla:

Número de Líneas de Tratamiento con Capecitabina, posterior a la Progresión a SNC		
# Líneas de Capecitabina	n	%
1	46	63.88
2	18	25
3	4	5.56
4	2	2.78
5	2	2.78

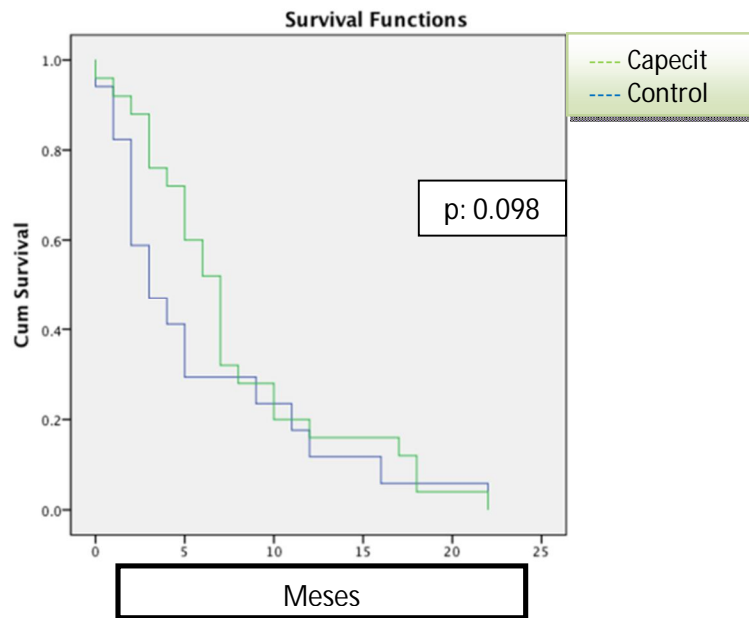
Supervivencia Libre de 2° Progresión a SNC

Todas las pacientes del estudio, presentaron Progresión de la Enfermedad a SNC posterior a una primera línea de QT paliativa (criterio de inclusión para este estudio). Sólo el 23.8% de las pacientes presentaron una 2° Progresión de la Enfermedad a SNC.

Se presentaron 42 eventos de 2° Progresión a SNC de los cuales el 59.52% (n: 25) de las pacientes recibieron Capecitabina.

En la siguiente tabla, se muestra la SVLP a la 2ª Progresión de la Enfermedad a SNC, por grupos de tratamiento:

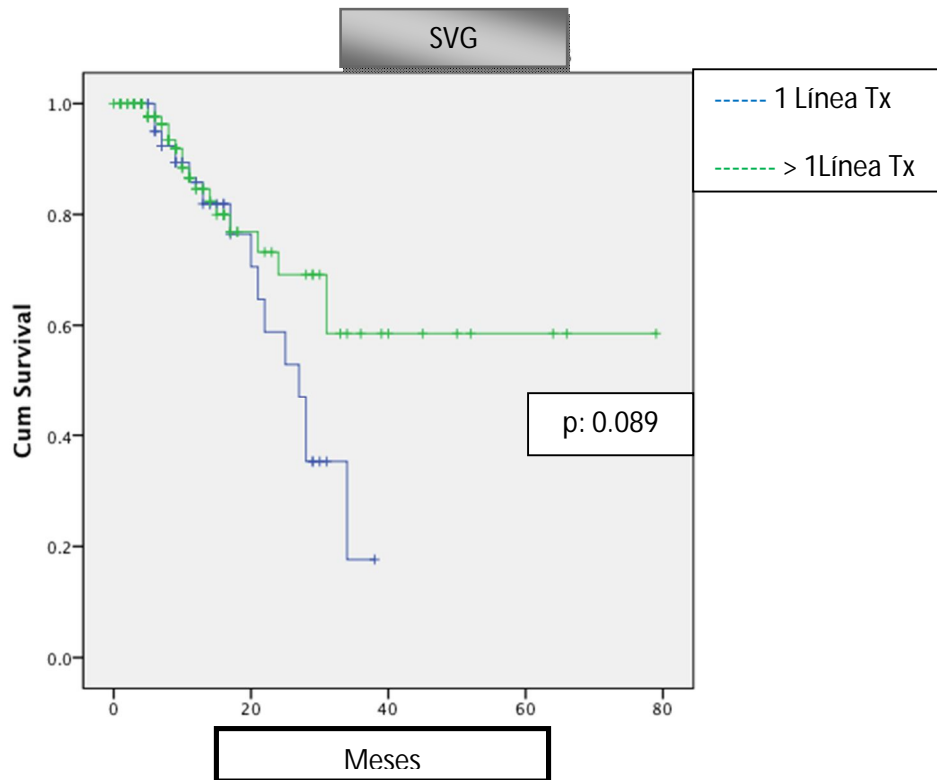
Tratamiento	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Control	5.882	1.485	2.972-8.793	3.00	1.372	0.311	0.098
Capecitabina	7.720	1.139	5.487-9.953	7.00	0.666	5.694	



Supervivencia Libre de 2ª Progresión a SNC, comparando una vs dos líneas de QT a base de Capecitabina.

La SVL a 2ª Progresión a SNC, al realizar el análisis por subgrupos de pacientes, que recibieron 1 línea vs >2 líneas de tratamiento, a base de Capecitabina, no se observaron diferencias significativas entre ellas (p: 0.089)

Tratamiento	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Una Línea	25.33	2.05	21.31-29.36	27.00	2.93	21.24-32.75	0.089
> 1 Línea	53.82	5.30	43.42-64.23	ND	ND	ND	



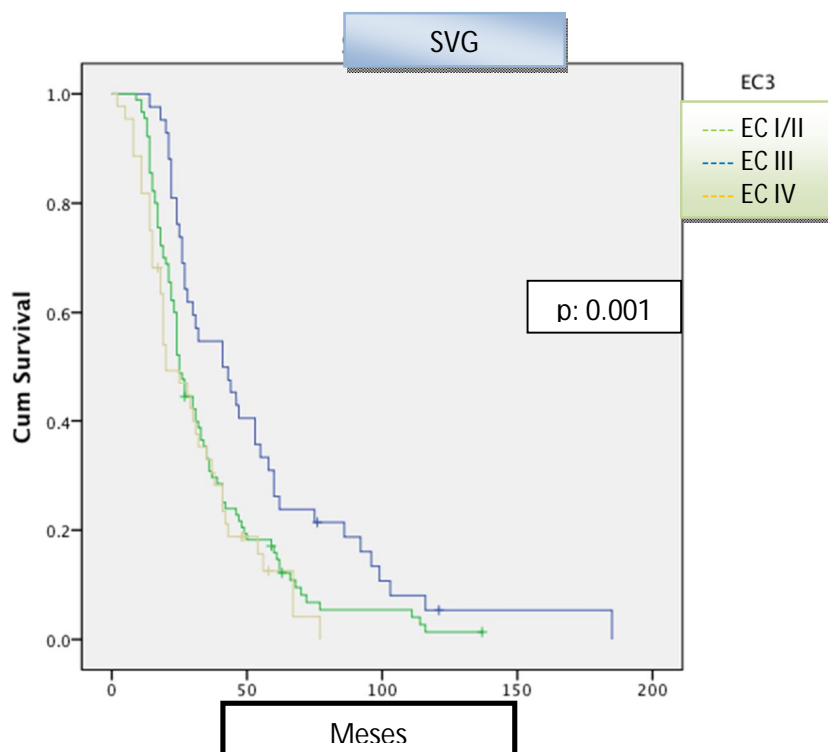
Supervivencia Global

Supervivencia Global por Etapas Clínicas.

La SVG demostró ser mayor de forma significativa, en las etapas tempranas (EC I y II), con respecto a la Enfermedad Localmente Avanzada y la Metastásica (p: 0.001).

En la siguiente tabla, se muestra la SVG, por etapas clínicas:

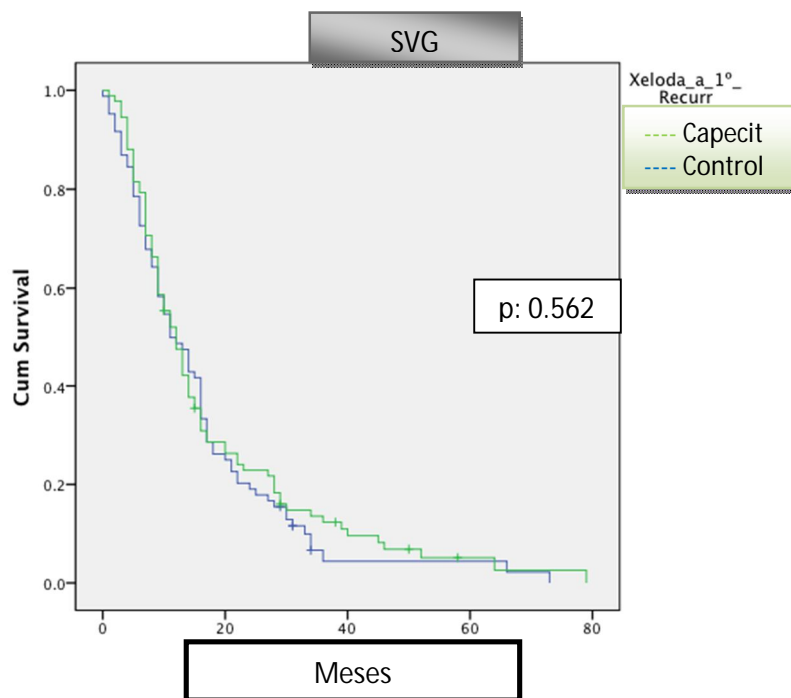
EC	Media (meses)	IC 95%	Mediana (meses)	IC 95%
I-II	54.29	41.5 – 67.04	41.0	25.12 – 56.87
III	35.46	29.93 – 40.99	25.0	22.34 – 27.65
IV	29.90	23.75 – 36.04	20.0	12.07 – 27.92



Supervivencia Global de acuerdo a Grupo de Tratamiento:

En la siguiente tabla, se muestra la SVG de la población, distribuida en ambos brazos de tratamiento (Capecitabina vs Control), donde No se demostró diferencia significativa, entre ellos.

Grupo	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Capecitabina	17.790	1.839	14.185-21.395	12.00	1.177	9.692-14.45	0.562
Control	15.967	1.712	12.612-19.322	11.00	1.763	7.545-14.30	

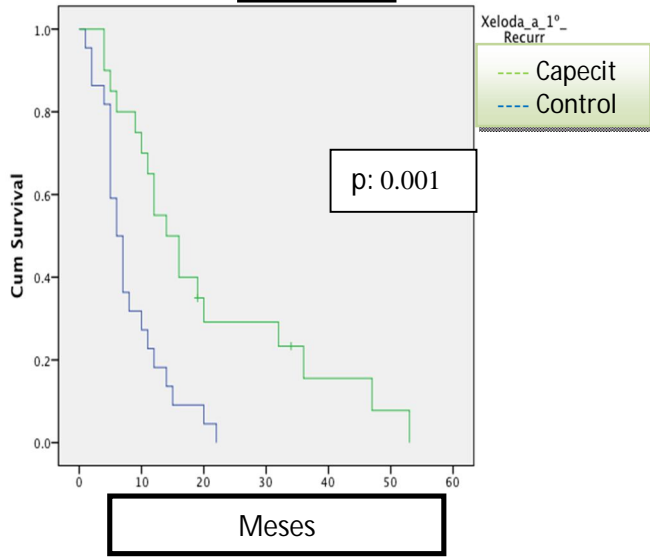


Supervivencia Global a SNC, por Etapas Clínicas y brazos de tratamiento.

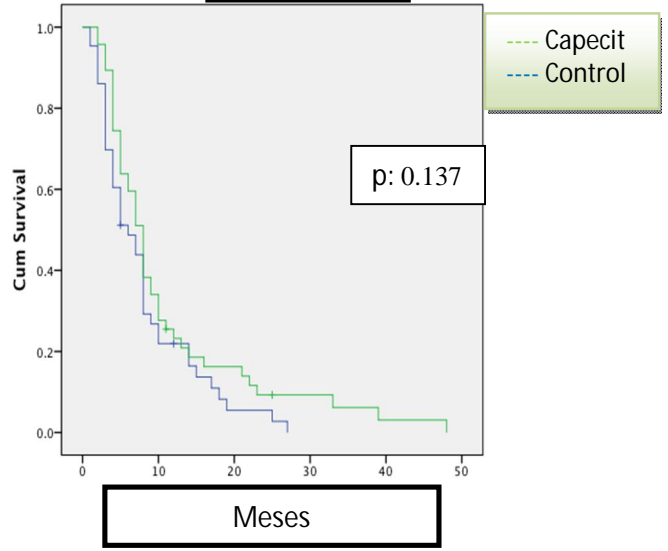
La SVLP a SNC fue mayor en el grupo de EC I y II de forma significativa (p: 0.001) que recibió Capecitabina. En los estadios III y IV no se demostró una diferencia significativa. Los datos se presentan en la siguiente tabla:

Etapas Clínicas	Grupo	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
I y II	Control	8.13	1.18	5.81-10.45	6.00	0.938	4.16-7.38	0.001
	Capecitabina	20.51	3.66	13.33-27.68	14.00	2.98	8.15-19.84	
III	Control	8.00	1.01	6.01-9.99	6.00	1.38	3.29-8.70	0.137
	Capecitabina	11.05	1.60	7.91-14.19	8.00	0.66	6.69-9.30	
IV	Control	10.36	2.82	4.83-15.89	3.00	0.43	2.15-3.84	0.108
	Capecitabina	8.92	1.39	6.18-11.66	6.00	1.59	2.15-9.12	

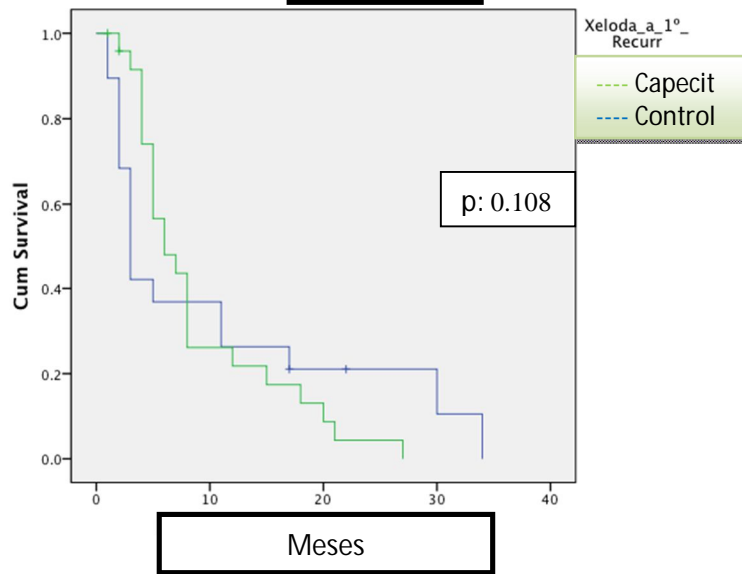
EC I y II



EC III



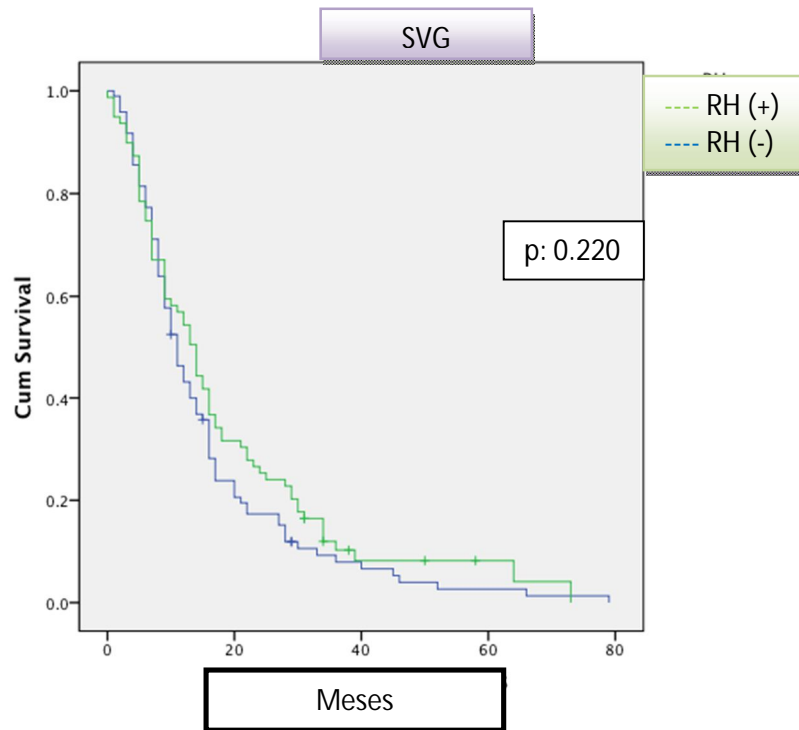
EC IV



Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, de acuerdo a la expresión de Receptores Hormonales.

La SVG en el subgrupo por la expresión de los RH, no se observó diferencia significativa. En la siguiente tabla, se muestran la SVG, de acuerdo a RH:

RH	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Negativo	15.51	1.50	12.57-18.46	11.00	1.04	8.95-13.04	0.220
Positivo	18.72	2.09	14.62-22.82	14.00	1.32	11.40-16.59	

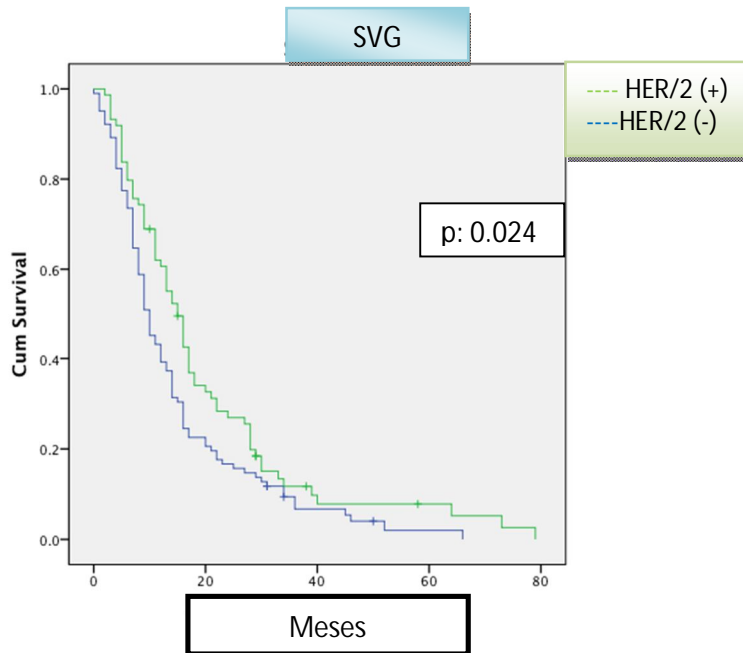


Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, de acuerdo a la expresión de HER-2/neu.

De la misma forma, la SVG posterior a la Progresión a SNC, en aquellas pacientes con HER-2/neu (+++), fue significativamente mayor, comparada, con el grupo de pacientes que fueron HER-2/neu (-), p: 0.024.

En la siguiente tabla, se muestra la SVG, de acuerdo a la expresión de HER-2/neu:

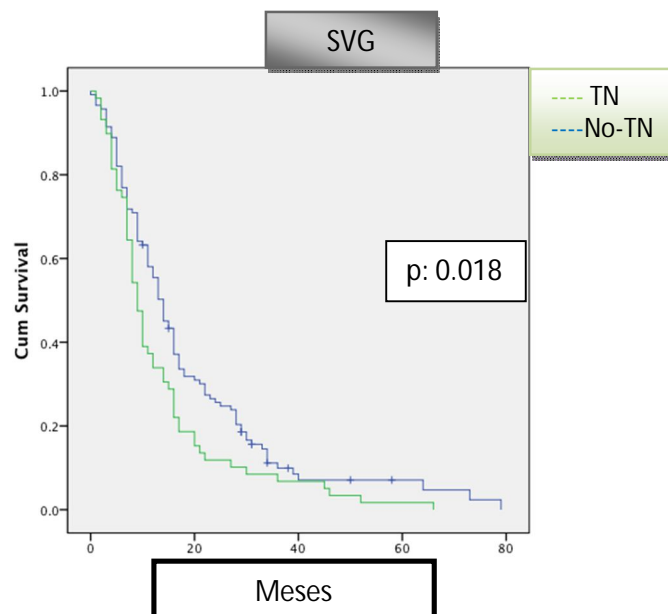
HER-2/neu	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Negativo	14.52	1.37	11.82-17.23	10.00	0.942	8.15-11.84	0.024
Positivo	20.04	2.19	15.73-24.35	15.00	1.39	12.27-17.72	



Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, en Triple Negativo.

La SVG en pacientes con No-TN, fue significativamente mayor, comparada con la TN (p: 0.018), como se muestra en la siguiente tabla:

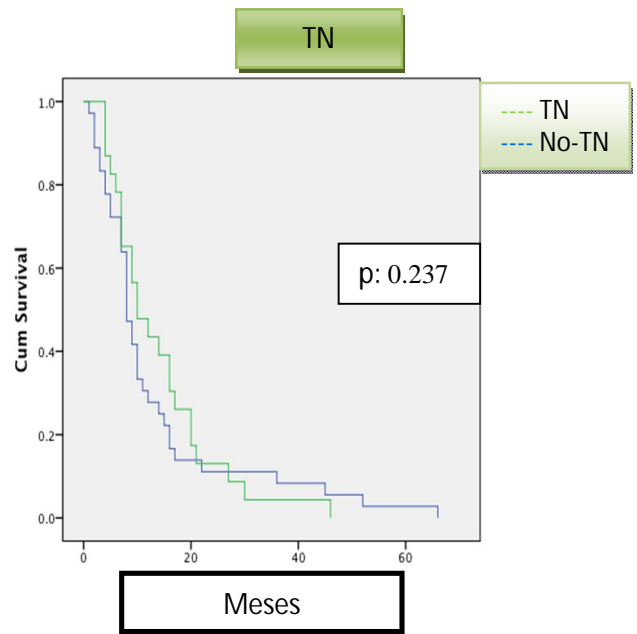
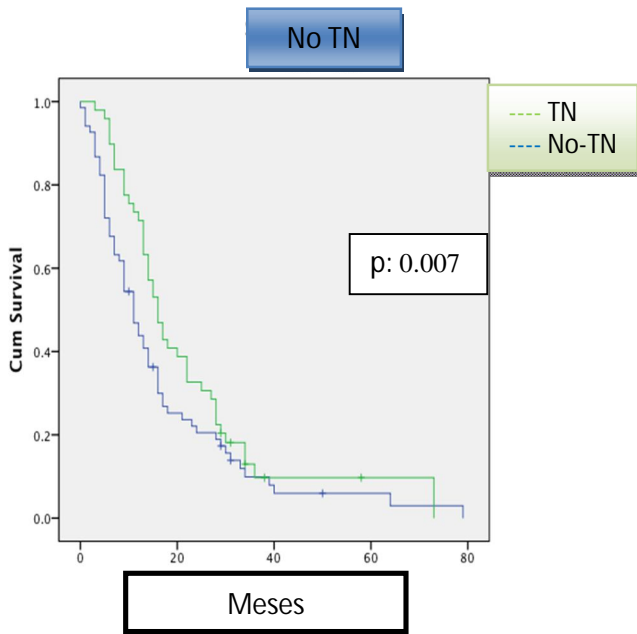
Triple Negativo	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
NO	18.90	1.73	15.50-22.30	14.00	1.14	11.76-16.23	0.018
SI	13.40	1.67	10.12-16.68	9.00	0.76	7.49-10.50	



Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, en Triple Negativo, relacionado a brazos de tratamiento.

La SVG en las pacientes No-TN, fue significativamente mayor, en el grupo de Capecitabina, comparada con el grupo control (p: 0.007), aunque, éste beneficio, no se demostró, en el grupo de TN (p: 0.23); como se muestra en la siguiente tabla.

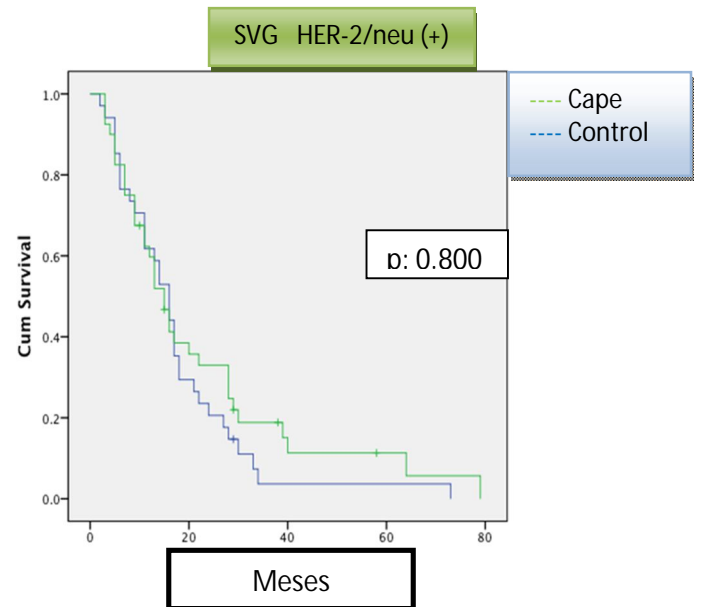
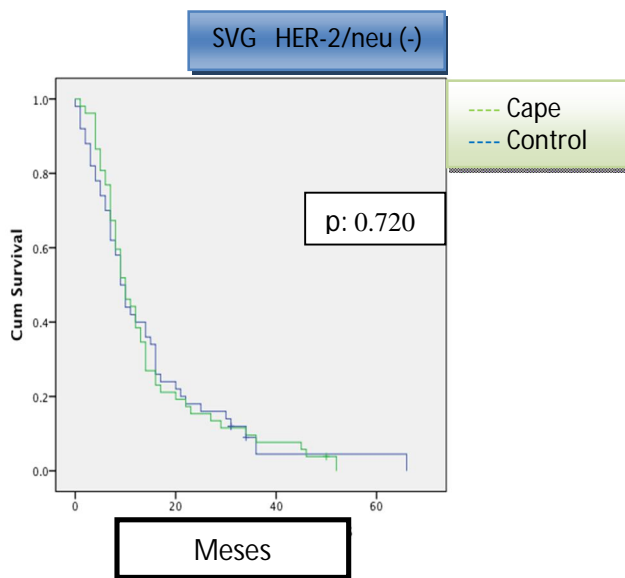
	Grupo	Media (meses)	DS	IC	Mediana (meses)	DS	IC	p
No Triple Negativo	Control	16.52	2.195	12.22-20.82	11.00	1.35	8.34-13.65	0.007
	Capecitabina	22.58	2.810	17.07-28.08	16.00	1.49	13.06-18.93	
Triple Negativo	Control	13.05	2.411	8.33-17.78	8.00	0.749	6.53-9.46	0.237
	Capecitabina	13.40	2.116	9.81-18.10	10.00	2.39	7.49-10.50	



Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, de acuerdo a la expresión de HER-2/neu y tratamiento con Capecitabina.

Los resultados en la SVG, en las pacientes con HER-2/ne (+++) y que recibieron Capecitabina, no muestran diferencias significativas, comparado con el grupo control (p: 0.80), se observa en la siguiente tabla:

HER-2/neu	Grupo	Media (meses)	DS	IC	Mediana (meses)	DS	IC	p
Negativo	Control	14.65	2.24	10.25-19.04	9.00	1.01	7.020	0.720
	Capecitabina	14.36	1.74	10.94-17.78	10.00	1.34	7.358	
Sobre-Expresado	Control	17.60	2.50	12.70-22.50	16.00	1.73	12.595	0.800
	Capecitabina	22.18	3.48	15.35-29.02	15.00	1.72	11.616	



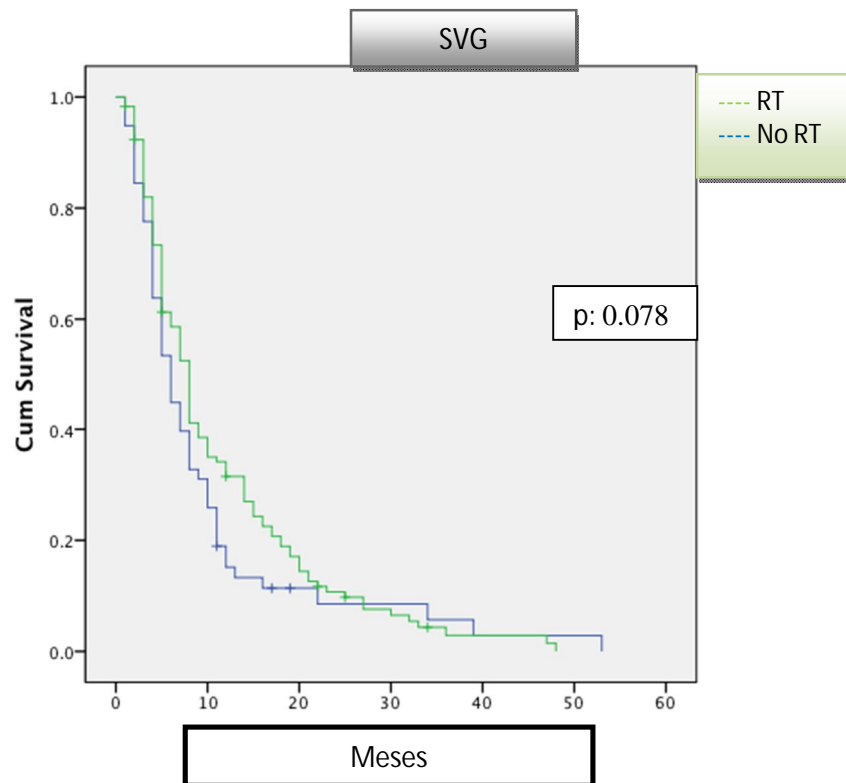
Supervivencia Global desde la Progresión a SNC, de acuerdo a tratamiento de RT.

En la siguiente tabla, se muestran los pacientes que recibieron RT posterior al diagnóstico de metástasis al SNC:

RT	n	%
Sí	118	66.29
No	58	32.58

En la siguiente tabla, se observa que no hubo diferencias significativas en la SVG, comparando aquellas pacientes con RT, con las pacientes que no recibieron ésta modalidad de tratamiento (p: 0.78), aunque, con un beneficio absoluto de 2 meses en la SVG, a favor del grupo de RT.

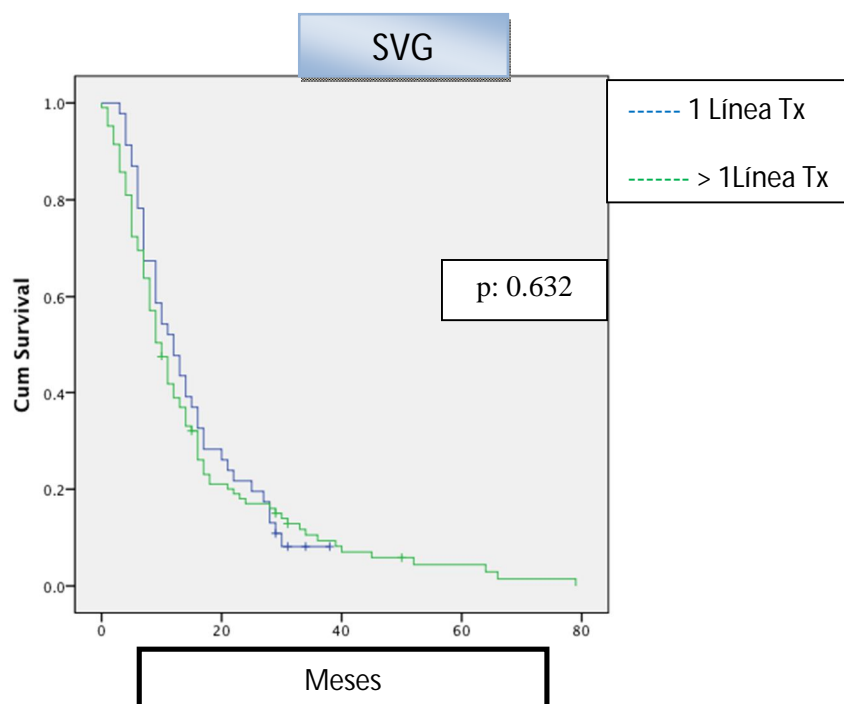
RT	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
NO	9.61	1.53	6.61-12.61	6.00	0.689	4.65-7.35	0.078
SI	11.27	0.96	9.37-13.17	8.00	0.524	6.97-9.02	



Supervivencia Global de acuerdo a una línea vs dos líneas de tratamiento a base de Capecitabina:

En la siguiente tabla, se muestra, que no hay diferencias significativas, en la administración de un línea de tratamiento, a base de Capecitabina, comparado, con aquellas pacientes, que han recibido más de una línea.

Tratamiento	Media (meses)	DS	IC 95%	Mediana (meses)	DS	IC 95%	p
Una Línea	15.00	1.50	12.05-17.94	12	1.93	8.20-15.79	0.632
> 1 Línea	15.27	1.60	12.12-18.42	10	0.95	8.13-11.86	



En la siguiente tabla, se muestra el Análisis Multivariado, de SVLP de SNC, donde se demuestra que el tratamiento con Capecitabina, la RT y la recurrencia mixta, presentan diferencia significativa:

Variable	HR	CI 95.0%	p
Edad 45 años	1.221	0.875 - 1.705	0.240
Estadio Clínico inicial	1.360	1.065 - 1.736	0.014
RH (+)	0.904	0.518 - 1.578	0.722
TN	1.101	0.549 - 2.209	0.786
HER-2 (+++)	0.727	0.427 - 1.240	0.242
SBR	0.928	0.444 - 1.938	0.369
Recurrencia Visceral	0.254	0.025 - 2.575	0.246
Recurrencia No Visceral	0.695	0.370 - 1.307	0.259
Recurrencia Mixta	0.428	0.200 - 0.914	0.028
# Sitios en la Recurrencia	0.632	0.368 - 1.086	0.097
RT a SNC	0.665	0.455 - 0.973	0.035
Capecitabina en la 1° Recurrencia	0.564	0.390 - 0.817	0.002

Carcinomatosis Meníngea.

La Carcinomatosis Meníngea, asociada a lesiones parenquimatosas en el Sistema Nervioso Central, se observó en el 15.34% (n: 27); en cuanto, a éste subgrupo, se observó, que la histología predominante del tumor primario, fue CCI en el 81.48% (n: 22), mientras, que el CLI fue en el 18.52% (n: 5), y los subtipos histológicos correspondieron a Luminal B en el 40.74 (n: 11), Luminal A en el 22.22% (n: 6), HER-2 (+++) en el 18.55% (n: 5) y Triple Negativo en el 18.55% (n: 5).

En la etapa clínica inicial, correspondieron a EC IIIA: 29.62% (n: 8), EC IV: 25.93% (n: 7), EC IIIB: en el 18.51% (n: 5), EC IIB: 14.81% (n: 4), EC IIA: 7.40% (n: 2) y EC IIIC en el 3.7% (n:1). Se reportaron 2 casos (7.40%) con Cáncer de Mama Inflamatorio.

En cuanto, al tratamiento con Capecitabine, se observó, que sólo al 40.74% (n: 11), de las pacientes, se les administro éste fármaco, después de la primera recurrencia/progresión de la enfermedad, previo, al desarrollo de las metástasis a SNC (carcinomatosis meníngea).

DISCUSIÓN

Este es el primer estudio, que evalúa la utilidad de la Capecitabina, en aumentar la SLP a SNC en pacientes con Cáncer de Mama. Sólo se ha estudiado el papel de éste fármaco, en aquellas pacientes, que presentan metástasis a SNC, con respuestas objetivas como 1ª línea de tratamiento del 30-37%, sin embargo, cuando se administra como 2ª línea sólo es del 20-27%, y SVG media de 10-15 meses (44, 45).

No se presentaron diferencias significativas en las características de la pacientes en ambos brazos de tratamiento, excepto, en el SBR de 7-9 puntos (p: 0.026), que fue mayor en el grupo de Capecitabina, lo que da un mayor peso, a los resultados de éste estudio.

Se observó, que los subtipos biológicos más frecuentes en esta población (con Metástasis a SNC), fueron en orden descendente: Triple Negativo, Luminal B, HER-2 (+++) y Luminal A, lo cual, corresponde, con lo reportado al estudio de Berghoff (27).

De la misma forma, el tipo de Recurrencia/Progresión de la Enfermedad fue principalmente de tipo Visceral en el 63.60%; lo que corresponde con lo reportado en estudios previos (1).

En cuanto a la SVLP a SNC ésta fue de 26 meses en la población total, lo cual corresponde, con el estudio de DiStefano; y al realizar el análisis por grupos, se observó, un beneficio absoluto de 3.92 meses a favor del grupo que recibió Capecitabina. (27.96 vs 24.04 meses), con diferencia significativa (p: 0.0075).

En este estudio retrospectivo con pacientes con Cáncer de Mama, se observó, que la administración de Capecitabina prolonga la Supervivencia Libre de Metástasis a SNC, posterior a la 1º recurrencia/progresión de la enfermedad, comparado con el grupo control, con un beneficio absoluto de 3 meses (8 vs 5 meses), con diferencia significativa (p: 0.007), no se cuenta con estudios que evalúen que éste fármaco incremente el PLP a SNC.

Además, se observó, que el tratamiento de Capecitabina posterior a la Progresión de la enfermedad a SNC, se tradujo en un beneficio absoluto de 4 meses, comparado, con el grupo control (7 vs 3 meses), sin embargo, sin presentar diferencia significativa (p: 0.098), lo cual, puede estar apoyado por el estudio de Formica, en donde se establece que la capecitabina, atraviesa la BHE, y que se encuentran altas concentraciones de la enzima timidin fosforilasa, en los astrocitos y células

endoteliales, responsables, de la transformación de la capecitabina en 5FU, que también, se corrobora en el estudio de Ishikawa (57,58,59).

En la SVG en ambos brazos, no se observó diferencia significativa (p: 0.562), aunque, con una diferencia de un mes (12 vs 11 meses) en el grupo de capecitabina, comparada con el grupo control. Al realizar el análisis por subgrupos, se observó, que las EC tempranas (I y II), se beneficiaron más del tratamiento con Capecitabina, comparado, con las etapas clínicas más avanzadas (III y IV), de forma significativa, (p: 0.001).

De la misma forma, no se observaron diferencias significativas en la SVG en las pacientes, tanto con HER-2/neu(+++) (p: 0.80), con receptores hormonales positivos (p: 0.220), y Triple Negativo (p: 0.237), en ambos brazos de tratamiento. Éstos resultados, contrastan por lo reportado por Dawood, quien reporto que la SVLP a SNC, posterior a la administración de Trastuzumab (13.1 meses), comparado con las pacientes, que no recibieron éste fármaco (2.1 meses), y que presento diferencia significativa (p. 0.0008).

Sin embargo, en las pacientes que no fueron Triple Negativo, se observó, una diferencia significativa en la SVG (p: 0.007), a favor del grupo de Capecitabina (16 vs 11 meses).

La SVG en las pacientes con HER-2/neu (+++), fue más prolongada en el grupo que recibió Capecitabina, con diferencia significativa (p: 0.024), y beneficio absoluto de 5 meses (15 vs 10 meses), lo que se podría explicar por la administración de Trastuzumab a éste grupo de pacientes, como se demostró en el estudio de Berghoff, DiStefano, Tham. Aunque, contrasta con el estudio de Bajjeta, en el que se presentaron mayores respuestas objetivas en el grupo HER-2/neu (-), comparado con el que lo sobreexpresaba y que recibieron Capecitabina.(44)

El 66.29% de las pacientes, recibieron RT a la Progresión a SNC, ésta modalidad de tratamiento incremento la SVG, con un beneficio absoluto de 2 meses, sin presentar diferencia significativa, comparando, con aquellos, que no recibieron RT (p: 0.078).

Finalmente, en el análisis multivariado, se demuestra, en este estudio, que el tratamiento con Capecitabina y la RT, aumentaron en forma significativa la SVG, con p: 0.002 (HR: 0.56) y p: 0.035 (HR: 0.66), respectivamente; lo cual, podría explicar, que la combinación de ambas modalidades de tratamiento, aumenta la SVG y la SVLP, como se demostró en el estudio de Ishikawa, donde se observó, un efecto sinérgico de éstos, lo que, explicaría, la mayor SVG.

No se observaron diferencias significativas, en la SVLP y SVG, en las pacientes, que recibieron 1 línea vs 2 líneas de tratamiento a base de Capecitabina (Capecitabina de mantenimiento), aunque, en la SVLP, se observó un beneficio absoluto de 28 meses a favor del grupo experimental con $p: 0.89$; esto se podría explicar, por la capacidad del fármaco, en atravesar la BHH, y alcanzar concentraciones terapéuticas, debido a la alteración en la permeabilidad de la BHE, tanto, por la RT, como por la metástasis per se; lo cual, explicaría, la SVLP prolongada; lo cual, se demostró en el estudio de Rogers, en cuanto, mantener el tratamiento con Capecitabina vs su discontinuación, lo que trajo en PLP del año. (51). En el estudio de Stockler (45), se demostró que la administración de CMF con Capecitabina, como 1º línea de tratamiento en CMM, se reportó una SVLP de 7 meses vs 6 meses (HR: 0.86), con Respuesta Global para la administración intermitente de Capecitabina de 22%, mientras que cuando se administró de forma continua fue de 20% y del 18% para el CMF. La SVG sin encontrar diferencias significativas en aquellas pacientes con esquema continuo vs el intermitente ($p: 0.4$, HR: 0.86).

Las pacientes que presentaron Carcinomatosis Meníngea (15.34%), represento, una muestra muy pequeña, aunado, a que la SVG, fue muy corta, posterior a la CM, por lo que, no se pudo realizar alguna evaluación, por el tamaño de la muestra, y por la SVG tan corta, posterior al diagnóstico de la MC, lo cual, concuerda, con el estudio de Villarreal et. al., en población mexicana, donde la SVG media fue de 7 semanas.

Las limitaciones del presente estudio, son: es un estudio retrospectivo, el tamaño de la muestra. No se cuentan con estudios hasta el momento, que evalúen el papel de la capecitabina, en aumentar la SVLP a SNC, en pacientes con Cáncer de Mama metastásico, por lo que, de acuerdo a los resultados, que se obtuvieron en éste estudio, se requiere de un estudio prospectivo, que confirme éstos hallazgos.

Se requiere de otra cohorte de pacientes con MC, para demostrar el beneficio de la capecitabina como tratamiento de mantenimiento, así como en pacientes con Carcinomatosis Meníngea, en este grupo de pacientes, ya que hasta el momento, sólo hay reportes de caso; no existe estudio prospectivo, que incluyan a este grupo de pacientes.

Referencias.

1. Mayer E., Burstein H. *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007) 257–272.
2. Roche H., Vahdat T. Treatment of metastatic breast cancer: second line and beyond. *Annals of Oncology*.2011.(22):1000-10.
3. Guarneri V., Conte P. Metastatic Breast Cancer: Therapeutic Options According to Molecular Subtypes and Prior Adjuvant Therapy. *The Oncologist*. 2009.14: 645-56
4. Lee J., Nan J. Combination Drug Delivery Approaches in Metastatic Breast Cancer. *Journal of Drug Delivery*. 2012.
5. Iwata H. Future treatment strategies for metastatic breast cancer: curable or incurable?. *Breast Cancer*. 2011:
6. Australian and New Zealand Breast Cancer Trials Group. A randomized trial in postmenopausal patients with advanced breast cancer comparing endocrine and cytotoxic therapy given sequentially or in combination. *J Clin Oncol* 1986;4:186–93.
7. Fossati. R. et.al. Cytotoxic and Hormonal Treatment for Metastatic Breast Cancer: A Systematic Review of Published Randomized Trials Involving 31,510 Women. *J Clin Oncol*.2005;16:3439-3460
8. D Ghersi. et al. A systematic review of taxane-containing regimens for metastatic breast cancer. *British Journal of Cancer* (2005) 93, 293 – 301
9. Adams. et. Al. Taxanes Alone or in Combination With Anthracyclines As First-Line Therapy of Patients With Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*.2008.26:1980-1986
10. Oostendorp LJ., Stalmeier PF., Donders AR., A van der Graaf W, Ottevanger P. Efficacy and safety of palliative chemotherapy for patients with advanced breast cancer pretreated with anthracyclines and taxanes: a systematic review. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1053–61
11. Slamon. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against her2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER-2. *N Engl J Med*.2001.344 (11):783-92
12. Slamon.The efficacy of HER2-targeted agents in metastatic breast cancer: a meta-analysis. *Annals of Oncology* 22: 1308–1317, 2011
13. Von Minckwitz G., du Bois A., Schmidt M., Maass N. et. al. Trastuzumab Beyond Progression in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Advanced Breast Cancer: A German Breast Group 26/Breast International Group 03-05 Study (BIG 03-05).*J Clin Oncol* 2009.27:1999-2006.

14. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood–brain barrier. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:11–28.
15. Kemper E., Boogerd W., Thuis I., Beijnen J., Van Tellingen O. Modulation of the blood–brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumours? *CANCER TREATMENT REVIEWS* (2004) 30, 415–423
16. Bart J., Groen M., Hendrkse H., van der Graaf A., Vaalburg W., de Vriest E. The blood–brain barrier and oncology: new insights into function and modulation. *CANCER TREATMENT REVIEWS* 2000; **26**: 449–462
17. Cordon-Cardo C, O’Brien JP, Casals D *et al.* Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; **86**: 695–698
18. Abbott NJ, Revest PA. Control of brain endothelial permeability. *Cerebrovasc Brain Metab Rev* 1991; **3**: 39–72.
19. Rubin P, Gash DM, Hansen JT, Nelson DF, Williams JP. Disruption of the blood-brain barrier as the primary effect of CNS irradiation. *Radiother Oncol* 1994; **31**: 51–60.
20. Rubin LL, Staddon JM. The cell biology of the blood-brain barrier. *Annu Rev Neurosci* 1999; **22**: 11–28.
21. De Boer AB, De Lange EL, Van der Sandt I, Breimer DD. Transporters and the blood-brain barrier (BBB). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; **36**: 14–15.
22. Jolliet-Riant P, Tillement JP. Drug transfer across the bloodbrain barrier and improvement of brain delivery. *Fundam Clin Pharmacol* 1999; **13**: 16–26.
23. Neuwelt EA, Howieson J, Frenkel EP *et al.* Therapeutic efficacy of multiagent chemotherapy with drug delivery enhancement by blood-brain barrier modification in glioblastoma. *Neurosurgery* 1986; **19**: 573–582.
24. Fellner S, Bauer B, Miller DS, et al. Transport of paclitaxel (Taxol) across the blood–brain barrier in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 2002;110(9):1309–18
25. Viadana E, Cotter R, Pickren JW, Bross ID. An autopsy study of metastatic sites of breast cancer. *Cancer Res* 1973;33:179–81.
26. DiStefano A, Yong Yap Y, Hortobagyi GN et al. The natural history of breast cancer patients with brain metastases. *Cancer* 1979;44:1913–1918.
27. Berghoff A., Bago-Horvath Z., De Vries C. at. al. Brain metastases free survival differs between breast cancer subtypes. *British Journal of Cancer* (2012) 106, 440 – 446
28. Tham YL, Sexton K, Kramer R et al. Primary breast cancer phenotypes associated with propensity for central nervous system metastases. *Cancer* 2006;107:696 –704.

29. Musolino A, Ciccolallo L, Panebianco M, et al. Multifactorial central nervous system recurrence susceptibility in patients with HER2-positive breast cancer: epidemiological and clinical data from a population-based cancer registry study. *Cancer* 2011;117:1837–46
30. Dawood S, Broglio K, Esteva FJ, et al. Defining prognosis for women with breast cancer and CNS metastases by HER2 status. *Ann Oncol* 2008;19:1242–8.
31. Abdulkarim B, Gabos Z, Sinha R et al. Prognostic significance of HER-2/neu over-expression on the incidence of brain metastases in newly diagnosed breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):Abstract 649.
32. Ibrahim NK, Nguyen G, Suki D et al. Clinicopathological correlation (CC) and outcome of breast cancer patients (pts) with resected brain metastases (BRAIN METASTASES). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006;24(suppl 18):Abstract 656.
33. Chang EL, Lo S. Diagnosis and management of central nervous system metastases from breast cancer. *Oncologist* 2003;8:398–410.
34. Gabos Z, Sinha R, Hanson J et al. Prognostic significance of human epidermal growth factor receptor positivity for the development of brain metastasis after newly diagnosed breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:5658–5663
35. Miller KD, Weathers T, Haney LG, et al. Occult central nervous system involvement in patients with metastatic breast cancer: prevalence, predictive factors and impact on overall survival. *Ann Oncol* 2003;14:1072–7.
36. Slimane K, Andre F, Delaloge S, et al. Risk factors for brain relapse in patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15:1640–4.
37. Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Strom EA, et al. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. *Cancer* 2004;101:1760–6.
38. Evans AJ, James JJ, Cornford EJ, et al. Brain metastases from breast cancer: identification of a high-risk group. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004;16:345–9.
39. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, et al. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973–2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol* 2004;22:2865–72.
40. Albiges L, Andre F, Balleyguier C, et al. Spectrum of breast cancer metastasis in BRCA1 mutation carriers: highly increased incidence of brain metastases. *Ann Oncol* 2005;16:1846–7
41. Bendell JC, Domchek SM, Burstein HJ, et al. Central nervous system metastases in women who receive trastuzumab-based therapy for metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2003;97:2972–7
42. Mehta A., Brufsky A., Sampson J. Therapeutic approaches for HER2-positive brain metastases: Circumventing the blood–brain barrier. *Cancer Treatment Reviews* xxx (2012) xxx–xxx

43. Erschler WB. Capecitabine monotherapy: safe and effective treatment for metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006;11(4):325–35.
44. Bajetta E, Procopio G, Celio L, et al. Safety and efficacy of two different doses of capecitabine in the treatment of advanced breast cancer in older women. *J Clin Oncol* 2005;23: 2155–61.
45. Stockler MR, Harvey VJ, Francis PA et al. Capecitabine versus classical cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4498–4504.
46. O`Shaughnessy. et. al. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *J Clin Oncol.* 20:2812-23
47. Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Trastuzumab treatment beyond progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2009;20:56–62.
48. Mata JF, Garcia-Manteiga JM, Lostao MP, et al. Role of the human concentrative nucleoside transporter (hCNT1) in the cytotoxic action of 5'- deoxy-5-fluorouridine, an active intermediate metabolite of capecitabine, a novel oral anticancer drug. *Mol Pharmacol* 2001;59:1542–8.
49. Formica V, Leary A, Cunningham D, et al. 5-Fluorouracil can cross brain–blood barrier and cause encephalopathy: should we expect the same from capecitabine? A case report on capecitabine-induced central neurotoxicity progressing to coma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006;58:276–8.
50. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2- positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355:2733–43.
51. Rogers LR, Remer SE, Tejwani S. Durable response of breast cancer leptomeningeal metastasis to capecitabine monotherapy. *Neuro Oncol* 2004;6:63–4.
52. Wang, M.L., Yung, W.K., Royce, M.E., Schomer, D.F., Theriault, R.L. Capecitabine for 5-fluorouracil-resistant brain metastases from breast cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2001 24, 421–424.
53. Ishikawa, T.; Fukase, Y.; Yamamoto, T.; Sekiguchi, F.; Ishitsuka, H. Antitumor activities of a novel fluoropyrimidine, N4-pentyloxycarbonyl-5'-deoxy-5-fluorocytidine (capecitabine). *Biol. Pharm. Bull.* 1998, 21, 713–717.
54. Ishikawa, T.; Sekiguchi, F.; Fukase, Y.; Sawada, N.; Ishitsuka, H. Positive correlation between the efficacy of capecitabine and doxifluridine and the ratio of thymidine phosphorylase to dihydropyrimidine dehydrogenase activities in tumors in human cancer xenografts. *Cancer Res.* 1998, 58, 685–690.
55. Blanquicett, C.; Gillespie, G.Y.; Nabors, L.B.; Miller, C.R.; Bharara, S.; Buchsbaum, D.J.; Diasio, R.B.; Johnson, M.R. Induction of thymidine phosphorylase in both irradiated and shielded, contralateral human U87MG glioma xenografts: implications for a dual modality treatment using capecitabine and irradiation. *Mol. Cancer Ther.* 2002, 1 (12), 1139–1145.

56. Sawada, N.; Ishikawa, T.; Sekiguchi, F.; Tanaka, Y.; Ishitsuka, H. X-ray irradiation induces thymidine phosphorylase and enhances the efficacy of capecitabine (Xeloda) in human cancer xenografts. *Clin. Cancer Res.* 1995, 2948–2953.
57. Toi M, Bando H, Horiguchi S et al. Modulation of thymidine phosphorylase by neoadjuvant chemotherapy in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2004; 90: 2338–2343.
58. Friedkin M, Roberts D. The enzymatic synthesis of nucleosides I. Thymidine phosphorylase in mammalian tissue. *J Biol Chem* 1954; 207: 245–256.
59. Toi M, Rahman MA, Bando M, Chow LW. Thymidine phosphorylase (platelet-derived endothelial-cell growth factor) in cancer biology and treatment. *Lancet Oncol* 2005; 6: 158–166.
60. Yang Q, Barbareschi M, Mori I et al. Prognostic value of thymidine phosphorylase expression in breast carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 97:512–517.
61. Andretta C., Puppini C., Valent F., Damante G., Di Loreto C., Pizzolitto S. Thymidine phosphorylase expression and benefit from capecitabine in patients with advanced breast cancer. *Annals of Oncology.* 2009. 20: 265–271.
62. Puglisi F, Andretta C, Valent F et al. Anthracyclines and taxanes induce the upregulation of thymidine phosphorylase in breast cancer cells. *Anticancer Drugs.* 2007; 18: 883–888
63. 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.
64. Coates A, Stockler M, Wilcken N. Controversies in metastatic breast cancer: optimal duration of chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:119–21.
65. Gennari A, Amadori D, De Lena M, et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first-line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 3912–8.
66. Alba E, Ruiz-Borrego M, Martín M, et al. Multicenter phase III trial to evaluate pegylated liposomal doxorubicin as maintenance chemotherapy (CT) vs observation, after first-line CT with sequential doxorubicin and docetaxel (A–T) in metastatic breast cancer (MBC). GEICAM 2000–01 study. *Eur J Cancer Suppl* 2008;19(Suppl. 8):viii66. abstract 145P.
67. Jäger E, Al-Batran S, Saube S et al. A randomized phase III study evaluating pegylated liposomal doxorubicin (PLD) versus capecitabine (CAP) as first-line therapy for metastatic breast cancer (MBC): Results of the PELICAN study. *J Clin Oncol* 2010; 28(15 suppl):1022.
68. Barret LP, Bidard FC, Ives PJ. Contemporary issues and the potential uses of capecitabine in metastatic breast cancer. *Cancer Treatment Reviews* 35 (2009) 582–589