



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CURSO ESPECIALIZACIÓN EN ONCOLOGÍA MÉDICA
SEDE: CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TRATAMIENTO SISTÉMICO CON CAPECITABINE COMO
TERAPIA DE MANTENIMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER
DE MAMA METASTÁSICO O RECURRENTE.
EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DEL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, DEL INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

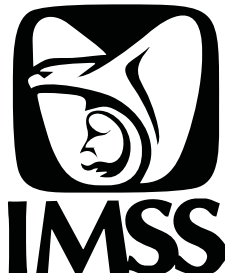
TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ONCÓLOGO MÉDICO

PRESENTA:
DR. MANUEL RODULFO SEGURA GONZÁLEZ

ASESORES:

DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA
DR. GABRIEL GONZÁLEZ ÁVILA



MÉXICO, D.F. FEBRERO DEL 2014.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Autor

Dr Manuel Rodolfo Segura González

Adscripción: Hospital de Oncología/ Centro Médico Nacional Siglo XXI

Matricula: 99389481

Teléfono: 55 52524858

Correo electrónico: xploid_@hotmail.com

Firma del investigador _____

Asesor principal:

Dr Miguel Quintana Quintana

Médico Especialista en Oncología Médica

Adscripción: Hospital de Oncología/ Centro Médico Nacional Siglo XXI

Celular: 55 1421 6181

Correo electrónico: quintanaqm@hotmail.com

Firma del asesor responsable _____

Dr Gabriel González Ávila

Director de Educación e Investigación en Salud/ Jefe de Enseñanza, Hospital de Oncología.

Adscripción: Hospital de Oncología/ Centro Médico Nacional Siglo XXI

Firma del asesor responsable _____



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"2013, Año de la Lealtad Institucional y Centenario del Ejército Mexicano"

Dictamen de Autorizado

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

FECHA 10/09/2013

DR. MIGUEL QUINTANA QUINTANA

P R E S E N T E

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

Tratamiento sistémico con capecitabine como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente. Experiencia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social

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

Núm. de Registro
R-2013-3602-11

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos

Al creador de todas las cosas, el que me ha dado alegría, inteligencia y sobre todo fortaleza para continuar cuando a punto de caer he estado; por ello, dedico primeramente mi trabajo a Dios.

De igual forma, dedico esta tesis a mis padres: Manuel Jesús Segura Tamayo y María Elena González Manzanero, porque sin ustedes no sería nada de lo que soy hoy. Ustedes han sido mis maestros de vida, mi ejemplo a seguir; les agradezco infinitamente por su apoyo y amor incondicional, pero sobre todo por formarme con buenos sentimientos, principios y valores.

A mi hermana Elena por su amor, consejos y apoyo a lo largo de este caminar, por ser la mejor cómplice de vida que pude haber tenido.

A mi amada esposa, por ser mi compañera idónea de vida. Tu has sido mi ayuda en el camino, confidente, amiga, novia, esposa. Gracias por tu paciencia, comprensión, pero sobretodo, por tu amor y lealtad. Te dedico el siguiente pensamiento: “Mujer virtuosa, ¿quien la hallará? Por que su estima sobrepasa largamente a la de las piedras preciosas” Prov 31:10. Tu eres mi mujer virtuosa.

A mis compañeros de residencia y amigos que han recorrido junto conmigo este mundo extraordinario y apasionante de la oncología. Ustedes se han transformado en una verdadera familia durante este tiempo, y siempre ocuparán un lugar especial en mi vida: Nelia, Paola, Mario, Juan Carlos, Pablo y Eduardo.

A mis amigos de residencia de Medicina Interna. Con ustedes tuve la oportunidad de iniciar esta emocionante aventura llamada residencia. Les agradezco por ofrecerme su amistad: Ana, Susana y José Rey.

Al doctor Miguel Quintana Quintana quien con dedicación, consejo y apoyo, es parte importante de la realización de este trabajo. Gracias por su sabia asesoría.

Al doctor Juan Alejandro Silva gracias por su instrucción, enseñanzas y guía durante estos años de formación. No pude haber tenido un mejor profesor que usted.

INDICE	
Resumen.....	6
Planteamiento del Problema.....	7
Pregunta de Investigación	8
Justificación	9
Marco Teórico.....	11
Material y Métodos	20
Hipótesis	20
Objetivos	20
Área de investigación, Diseño del estudio.....	21
Lugar y duración	21
Universo, Tamaño de la muestra.....	21
Criterios de inclusión y eliminación	22
Variables, Definiciones operacionales	23
Recolección de datos, ética y logística	24
Plan de análisis estadístico.....	25
Resultados	26
Discusión.....	36
Bibliografía.....	38
Anexos.....	43

Resumen del trabajo.

Título del protocolo: Tratamiento sistémico con capecitabine como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente. Experiencia en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Antecedentes: El cáncer de mama metastásico es una enfermedad no curable. La supervivencia promedio de los pacientes con cáncer de mama metastásico es alrededor de 2 a 3 años; sin embargo, esta presunción varía según las características histológicas, subtipo molecular del cáncer, así como la edad de la paciente. La meta del tratamiento actual en cáncer de mama metastásico sigue siendo principalmente lograr el control de la enfermedad en términos de sobrevida libre de progresión, así como paliación de los síntomas con el perfil de toxicidad más aceptable. La terapia de mantenimiento con diversos agentes ha demostrado beneficios en el control de la enfermedad, sobrevida libre de progresión, y en algunos reportes sobrevida global.

Objetivos: Se evaluó la respuesta al tratamiento sistémico con capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en modalidad de terapia de mantenimiento; para aumentar la sobrevida libre de progresión.

Pacientes y métodos: Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, y comparativo. Muestra: Se utilizó un muestreo no probabilístico, mediante selección experta de pacientes del censo de cáncer de mama metastásico o recurrente atendidas dentro del período de primero de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2012. Metodología: Se evaluó la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico pretratadas con antraciclinas y taxanos, que hayan recibido terapia de mantenimiento con capecitabine contra aquellas que pacientes que no recibieron mantenimiento en el mismo período de tiempo. Igualmente se evaluó la frecuencia de toxicidades dosis limitantes, y tipos de respuesta. Por último, se determinó la supervivencia global media en pacientes sometidas a quimioterapia de mantenimiento.

Análisis estadístico: Se aplicaron pruebas estadísticas de asociación para establecer la existencia de diferencia significativa (semejanza) en ambos grupos (“chi cuadrado” Kruskal Wallis). Se utilizó el software SPSS 19 para el análisis estadístico, las pruebas se determinarán con un 95% de confiabilidad y se utilizaron intervalos de confianza.

Palabras clave: *terapia de mantenimiento, capecitabine, cáncer de mama metastásico o recurrente.*

Planteamiento del problema

El cáncer de mama metastásico permanece todavía como un reto terapéutico, ya sea como presentación inicial de la enfermedad, o como tratamiento de la enfermedad recurrente posterior a diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama temprano.

La supervivencia promedio de los pacientes con cáncer de mama metastásico es alrededor de 2 a 3 años; sin embargo, el pronóstico varía según las características histológicas, subtipo molecular del cáncer, así como la edad de la paciente. Además se ha observado un incremento de la sobrevida en los últimos años¹.

La meta del tratamiento actual en cáncer de mama metastásico sigue siendo principalmente lograr el control de la enfermedad en términos de sobrevida libre de progresión, así como paliación de los síntomas con el perfil de toxicidad más aceptable.

Se ha reportado en literatura internacional que las detecciones tempranas de recurrencias locales pueden ser meritorias de tratamiento con cirugía local, como por ejemplo, completar mastectomías en pacientes con cirugía conservadora previa, y puede resultar en algunas ocasiones en cura de la enfermedad².

Se calcula que el cáncer de mama metastásico de presentación inicial representa de un 15% a un 30% de los casos, es decir, la mayor parte del tratamiento en enfermedad avanzada se centra en cáncer de mama recurrente. Más del 50% de las recurrencias ocurren después de 5 años del diagnóstico, con algunas recurrencias presentándose después de 20 a 30 años³.

Algunos factores que predicen recurrencias tempranas son: estadio localmente avanzado al diagnóstico, edad temprana, tumores pobremente diferenciados, falta de expresión de receptores hormonales, sobre expresión de Her 2, tumores triple negativos. Los perfiles moleculares Her 2 enriquecido y triple negativo tienen a tener recurrencias tempranas¹.

El cáncer de mama metastásico/recurrente es una enfermedad heterogénea, y dependiendo de características clínicas del paciente así como de características histológicas y moleculares del tumor, podemos iniciar una gran gama de diferentes opciones terapéuticas que varían desde: hormonoterapia, quimioterapia sistémica monodroga secuencial, quimioterapia sistémica de combinación, terapia blanco con trastuzumab y bevacizumab, quimioterapia de mantenimiento, etc.

El Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, atiende a pacientes con diferentes tumores sólidos y hematológicos de la ciudad de México. Existe literatura con reportes controversiales sobre quimioterapia de mantenimiento a nivel mundial. No existe información sobre quimioterapia de mantenimiento en pacientes mexicanas, motivo por el cual se plantea la siguiente pregunta de investigación.

Pregunta de investigación

¿El tratamiento sistémico con capecitabine como terapia de mantenimiento en pacientes pre-tratadas con antraciclinas y taxanos, prolonga la supervivencia libre de progresión en comparación con pacientes que no reciben terapia de mantenimiento?

Justificación

El cáncer de mama metastásico como presentación inicial del cáncer de mama, representa entre un 20-30% de los casos y se considera una enfermedad incurable ⁴.

La meta de su tratamiento es paliativo y consiste en aumentar sobrevida y reducir sintomatología ⁵. Para pacientes con enfermedad sin expresión de receptores hormonales, enfermedad con expresión de receptores hormonales que han progresado a terapia endocrina, enfermedad rápidamente progresiva o enfermedad que amenaza la vida, tienen indicación de quimioterapia sistémica ⁶⁻⁷.

No existe un estándar de tratamiento en primera línea, de igual forma, la selección entre un régimen de quimioterapia combinada versus una monodroga sigue siendo controversial ⁸. En la mayoría de los casos la quimioterapia de combinación se recomienda en pacientes con excelente estado funcional y enfermedad rápidamente progresiva, con alta carga tumoral para lograr un adecuado control de la misma. Por otro lado, a pesar que la quimioterapia de combinación esta asociado a un incremento en las tasas de respuesta y sobrevida libre de progresión, implica mayor toxicidad para la paciente ⁸⁻⁹.

Estudios de quimioterapia de mantenimiento en cáncer de mama metastásico han demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión, con resultados poco claros en términos de supervivencia global. A pesar que el rol de la quimioterapia de mantenimiento en cáncer de mama metastásico y recurrente esta por definirse, su objetivo es prologar el beneficio clínico y mejorar el control de la enfermedad, manteniendo una calidad de vida aceptable ¹⁰.

Un aspecto importante en terapias de mantenimiento es la tolerabilidad. La quimioterapia intravenosa requiere visitas frecuentes a hospital que se traducen en incrementos de costos para el sistema de salud y en un efecto deletéreo en la calidad de vida del paciente. Por estos motivos, los pacientes se inclinan hacia terapias orales en vez de intravenosas ¹¹.

El capecitabine, una prodroga oral del 5 Fluorouracilo representa una opción atractiva de terapia mantenimiento en cáncer de mama metastásico. Muchos estudios han demostrado que capecitabine monodroga es activo en cáncer de mama metastásico que progresa a antraciclina y taxanos, con tasas de respuesta de 15% al 29% y supervivencias globales promedio de 10.1 a 20.2 meses. Igualmente información proveniente de ensayos clínicos fase II y III indican que capecitabine es efectivo cuando se combina con una variedad de agentes como taxanos, vinorelbine, gemcitabine, trastuzumab y bevacizumab. Por último, existe datos sobre mantenimiento con capecitabine, donde se reportan respuestas objetivas de 5.1%, beneficio clínico de 32.2%, tasa de control de la enfermedad de 81.4% y tiempo a la progresión de 4.4 meses ¹².

Por este motivo, debido a que capecitabine ha demostrado ser efectivo en tratamiento de

quimioterapia monodroga, quimioterapia de combinación, tratamiento de primera línea, pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, así como quimioterapia de mantenimiento; y por el hecho de ser fármaco ideal para mantenimiento por su formulación oral y excelente perfil de toxicidad, se decidió realizar una revisión retrospectiva de pacientes tratadas en esta institución con modalidad de quimioterapia de mantenimiento con capecitabine.

Marco Teórico

Capecitabine y su papel en cáncer de mama metastásico

Capecitabine (Xeloda) es una prodroga del 5-Fluorouracilo administrado por vía oral, la cual está indicada en el tratamiento de cáncer de mama metastásico en combinación con docetaxel o ixabepilona en pacientes con falla a antraciclinas o taxanos, o como monoterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a paclitaxel y antraciclinas ¹³.

Una vez ingerido su biodisponibilidad es cercana al 100%. El primer paso en su metabolismo ocurre a nivel hepático donde la carboxil esterasa lo transforma en 5-deoxy-fluorocitidina (DFCR). Posteriormente es desaminado por la citidina deaminasa hepática o tumoral y convertido en 5-deoxy-fluorouridina (DFUR). El último paso en su activación metabólica es realizado por la enzima timidina fosforilasa que lo convierte en 5-Fluorouracilo (5-FU). Debido a que la concentración de timidina fosforilasa es 100 veces superior en tejido tumoral que en tejido sano, la formación de 5-FU y sus metabolitos fluorodeoxi- uridina monofosfato y fluorouridina trifosfato, ocurren de forma preferente en tejido tumoral. Estos metabolitos causan muerte celular inhibiendo la timidilato sintasa; esta enzima es la responsable de la síntesis de novo de timidina. Otro mecanismo de muerte celular además de limitar la síntesis de timidina, es favorecer la incorporación del RNA como un falso nucleótido ¹³.

La eliminación de capecitabine es predominantemente por vía renal, y es cercana al 96%. Debido a su eliminación renal no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min. En pacientes con una depuración de creatinina entre 30-50 ml/min, se recomienda realizar un ajuste y administrar el 75% de su dosis total. No se requiere ajuste por falla hepática leve o moderada ¹³.

En cuanto a eficacia capecitabine ha sido estudiado como monoterapia y terapia de combinación en cáncer de mama metastásico, tanto en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, como en primera línea.

A continuación haremos un breve revisión de la eficacia de capecitabine en pacientes naive y pretratadas.

Capecitabine en pacientes pre tratadas.

Existen ocho ensayos clínicos fase II que han estudiado capecitabine como monoterapia en pacientes con tratamiento previo con taxanos o antraciclinas. En todos estos estudios el capecitabine fue administrado a una dosis de 1250-1255 mg/m² vía oral dos veces al día por 2 semanas seguida de una semana de descanso, por un total de 5-16 ciclos. Siete ensayos fueron no comparativos y uno

fue comparativo contra paclitaxel ¹⁴⁻²¹.

En pacientes pretratadas con antraciclinas, se realizó un estudio fase II comparativo con paclitaxel. La tasas de respuestas fueron similares: 36% para capecitabine vs 26% para paclitaxel. La duración media de la respuesta fue 9.4 meses para ambos grupos, y la sobrevida global fue de 7.6 vs 9.4 meses, para capecitabine y paclitaxel respectivamente. Se llegó a la conclusión que el capecitabine es tan efectivo como el paclitaxel en pacientes que progresan a antraciclinas ¹⁴.

Los demás siete estudios no comparativos incluyeron pacientes pre tratadas y resistentes a taxano/antraciclina. Las respuestas objetivas fueron entre 18 a 41%, la duración de la respuesta fue de 2.3 a 10.8 meses y la sobrevida global fue de 12.2 a 12.8 meses ¹⁵⁻²¹.

El principal estudio que evaluó capecitabine en tratamiento de combinación en pacientes tratadas previamente con taxanos o antracilcinas, fue un ensayo fase III publicado en 2002 por O'Shaughnessy y colaboradores. En dos tercios de la población fue en contexto de tratamiento de segunda o tercera línea. 255 mujeres recibieron capecitabine a 1250 mg/m² día 1 al 14 y docetaxel a 75 mg/m² cada 21 días, versus 256 mujeres que recibieron monoterapia con docetaxel a 100 mg/m². Se observó mejoría significativa con el tratamiento de combinación en sobrevida libre de progresión, sobrevida global y tasas de respuesta. La sobrevida libre de progresión fue de 6.1 vs 4.2 meses con una reducción de riesgo de progresión de 35%, la sobrevida global media fue de 14.5 vs 11.5 meses con un reducción de riesgo muerte de 23%, la tasa de respuesta fue de 42% vs 30% ²².

Dos grandes estudios fase III han explorado el papel de la terapia de combinación de capecitabine mas ixabepilona en el ámbito de pacientes pretratadas con antraciclinas, taxanos, o ambos, con un promedio de 2 a 3 líneas previas de tratamiento ²³⁻²⁴.

Un ensayo clínico internacional realizado por Thomas y colaboradores, valoró la eficacia de la combinación de ixabepilona a 40 mg/m² cada 3 semanas mas capecitabine a 2000 mg/m² vía oral por 14 días versus capecitabine monodroga a una dosis de 2500 mg/m² vía oral día 1 al día 14. 750 mujeres con hasta tres líneas de tratamiento previo fueron aleatorizadas en los brazos ya mencionados, siendo el objetivo principal sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta. Sorprendentemente el tratamiento de combinación tuvo una mejoría significativa en PFS de 5.8 vs 4.2 meses con una reducción del riesgo de recurrencia de un 25%. El tratamiento de combinación tuvo una mayor tasa de respuesta la cual fue 35% vs 14% ²³.

El segundo ensayo clínico fase III, tuvo un diseño similar, con mismas dosis, mismos grupos de aleatorización, con la diferencia que su objetivo principal era identificar mejoría en sobrevida global. Un total de 1121 mujeres con cáncer de mama metastásico que habían recibido hasta dos líneas de tratamiento previo basado en antraciclinas y taxanos fueron analizadas. De forma análoga al estudio de Thomas se observó un beneficio en la sobrevida libre de progresión y tasas de

respuesta objetiva, sin impactar en sobrevida global ²⁴.

Capecitabine en tratamiento de primera línea.

Como monoterapia, capecitabine fue comparado contra CMF en un estudio fase II, aleatorizado, no cegado. Capecitabine fue administrado a una dosis de 1255 mg/m² dos veces al día, día 1 al 14 con una semana de descanso vs CMF (ciclofosfamida y 5 FU a 600mg/m², y metotrexate a 40 mg/m²). Se reportó una mejor tasa de respuesta con capecitabine que fue de 30% vs 16%. La sobrevida libre de progresión fue de aproximadamente 3 meses en ambos grupos; la sobrevida global fue significativamente superior: 19.6 vs 17.2 meses, a favor de capecitabine con HR de 0.72. Se concluyó que capecitabine podría ser una opción en tratamiento de primera línea, y es más eficaz que CMF en este aspecto ²⁵. Obviamente no se comparo con los fármacos con mayor actividad en primera línea que son las antraciclinas y taxanos.

Tres estudios fase II no comparativos han evaluado capecitabine como terapia de combinación en contexto de tratamiento de primera línea ^{26, 27, 28}. Dos ensayos clínicos estudiaron dobletes de quimioterapia, ya sea combinado con paclitaxel (Xeloda 825 mg/m² dos veces al día por 2 semanas y paclitaxel 175 mg/m²) por 6 ciclos, o vinorelbine IV a dosis de 25 mg/m² día 1 y 8 por 6 ciclos, se reportan tasas de respuestas objetivas entre 49 y 67% ^{26, 28}.

Las tasas mas altas de respuesta objetiva se reportaron en el tercer estudio de combinación no comparativo que utilizó un triplete de quimioterapia basado en capecitabine a 2000 mg/m² día 1 al día 14, epirrubicina 75 mg/m² dia 1 y docetaxel 75 mg/m² dia 1. Fueron evaluadas 50 pacientes con cáncer de mama metastásico y la tasa de respuesta objetiva fue de 76% ²⁷.

Como podemos ver, el tratamiento con esta prodroga de 5 FU en cáncer de mama metastásico esta plenamente fundamentado tanto en estudios fase II y III, en tratamiento de primera, segunda o tercera línea.

Existen otros escenarios clínicos importantes donde se utiliza el tratamiento con capecitabine como lo son la enfermedad Her 2 positiva, combinación con antiangiogénicos, pacientes con metástasis a sistema nervioso central y la terapia de mantenimiento. A continuación revisaremos en forma breve el papel de capecitabine en relación a terapia blanco como es Trastuzumab en enfermedad Her 2 + y bevacizumab en enfermedad Her 2 negativa.

Capecitabine y enfermedad Her 2 +, Primer línea.

La evidencia mas importante sobre el tratamiento de combinación con capecitabine mas trastuzumab en enfermedad Her 2 + primera línea, proviene de ensayos clínicos fase II realizados principalmente en Asia.

Dos ensayos clínicos publicados por Xu y Yamamoto evalúan en China y Japón el papel de capecitabine y trastuzumab en combinación.

Xu y colaboradores en China, evaluaron 43 pacientes en forma no comparativa. Estos pacientes recibieron capecitabine 1250 mg/m² vía oral dos veces al día, día 1 al día 14 mas trastuzumab a 2 mg/kg semanal, hasta la progresión. Se reporto únicamente la tasa de respuesta global que fue de 63%, no reportando ni sobrevida global ni PFS ²⁹. Yamamoto en Japón, evaluó 56 pacientes que recibieron el mismo esquema de tratamiento que en el estudio de Xu. La tasa de respuesta fue similar del 65%, con una PFS de 9.2 meses y sobrevida global de 25.6 meses ³⁰.

Por último en contexto de primera línea, se ha evaluado un triplete basado en docetaxel, capecitabine y trastuzumab en forma de ensayo fase II, aleatorizado, multinacional y comparativo llamado CHAT realizado por Wardley y colaboradores. 222 pacientes fueron aleatorizadas a recibir: capecitabine 950 mg/m² dos veces al día por 2 semanas, docetaxel 75 mg/m² cada 3 semanas y trastuzumab 6mg/kg cada tres semanas versus docetaxel 100 mg/m² cada 3 semanas mas trastuzumab a 6 mg/kg cada 3 semanas. Se reportaron altas tasas de respuestas en ambos grupos sin diferencia significativa entre ambas: 70.5% para HXT y 72.7% para HT. La adición de capecitabine a docetaxel y trastuzumab provoca un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión y tiempo a la progresión, con una ganancia en ambas de 5 meses. El perfil de toxicidad fue manejable y la cardiotoxicidad fue similar en ambos grupos, entre 1-2% ³¹.

Capecitabine y enfermedad Her 2 +, pacientes pretratadas y progresión sobre quimioterapia mas trastuzumab.

Dos ensayos clínicos fase III han estudiado capecitabine combinado con terapia anti Her 2 en pacientes con progresión a quimioterapia adicionada a trastuzumab.

El primer estudio fase III fue realizado por Von Minckwitz y colaboradores. Un total de 156 pacientes con cáncer de mama metastásico Her 2+, con progresión a quimioterapia mas trastuzumab fueron aleatorizadas a recibir capecitabine monodroga a 1250 mg/m² dos veces al día por 14 días versus capecitabine a misma dosis y continuar con trastuzumab a 6mg/kg cada tres semanas. Se observó que continuar trastuzumab tras la progresión, potencia el efecto de capecitabine. Se duplicó la tasa de respuesta objetiva 48% vs 27%, se incremento el beneficio clínico 75.3% vs 54.1%, se prolongo la sobrevida libre de progresión 8.2 vs 5.6 meses. No hubo impacto en la sobrevida global ³².

Los hallazgos de von Minckwitz y el grupo alemán, de continuar la terapia anti Her 2 tras la progresión, fueron corroborados por otro estudio fase III. Geyer y colaboradores administraron capecitabine mas lapatinib vs capecitabine solo, en pacientes con progresión a quimioterapia mas

trastuzumab. De igual forma se observó que continuar la terapia anti Her 2 mejoraba el tiempo a la progresión 5.5 vs 4.2 meses, sin impactar en la sobrevida global³³.

Capecitabine mas bevacizumab enfermedad Her 2 negativa.

Actualmente la terapia antiangiogénica en el tratamiento cáncer de mama metastásico primera línea ha tenido resultados positivos en mejoría de tasas de respuestas y PFS en base a 3 ensayos clínicos fase III: AVADO, RIBBON-1 y E2 100^{34, 35, 36}. Igualmente ha tenido impacto en PFS tras la progresión a primera línea con bevacizumab en el estudio RIBBON-2³⁷.

Capecitabine como parte del régimen de quimioterapia agregado a bevacizumab ha sido reportado con hallazgos positivos.

El ensayo clínico fase III RIBBON-1 comparó quimioterapia mas bevacizumab vs quimioterapia en cáncer de mama metastásico tratamiento de primera línea. Se evaluaron 2 cohortes: capecitabine mas bevacizumab vs capecitabine monodroga; y quimioterapia con antraciclinas o taxanos mas bevacizumab vs quimioterapia sola.

En la cohorte de capecitabine mas bevacizumab, el capecitabine se administro a una dosis de 2000mg/m² por 2 semanas, y bevacizumab a 15 mg/kg cada 3 semanas, hasta progresión o toxicidad inaceptable. Se observó que capecitabine mas bevacizumab prolongo significativamente la sobrevida libre de progresión y tasas de respuesta, sin impactar en sobrevida global. El beneficio fue en todos los subgrupos explorados. La sobrevida libre de progresión se prolongo de 5.7 a 8.6 meses, y la tasa de respuesta global fue superior: 35.4 vs 23.6%³⁶.

RIBBON-2 fue un estudio fase III que comparó quimioterapia mas bevacizumab vs quimioterapia sola en tratamiento de segunda línea en cáncer de mama metastásico Her 2 negativo. Se utilizaron diferentes agentes de segunda línea como taxanos, capecitabine, gemcitabine y vinorelbine. Todos estos agentes fueron comparados con su respectivo brazo de bevacizumab mas quimioterapia, donde el bevacizumab se administraba a 15 mg/kg cada 3 semanas o 10 mg/kg cada 2 semanas según esquema de tratamiento administrado.

En el resultado global se observo que la quimioterapia mas bevacizumab incrementa un 10% las tasas de respuesta objetiva y prolonga la media de sobrevida libre de progresión de 5.1 a 7.2 meses. El beneficio se observo en los grupos de tratamiento a base de capecitabine, taxanos y gemcitabine. No se observo ningún efecto en el grupo de vinorelbine. Para capecitabine mas bevacizumab vs capecitabine solo se reportaron los siguientes hallazgos: tasas de respuesta 35.8 vs 15.4%, media de PFS 6.9 vs 4.1 meses HR 0.73³⁷.

En base a todos los datos plasmados previamente podemos concluir que capecitabine juega un papel importante en tratamiento de cáncer de mama metastásico en primera, segunda, tercera línea, ya

sea como monodroga o terapia de combinación, o agregado a una terapia blanco como trastuzumab o bevacizumab en primera y segunda línea de tratamiento.

Terapia de mantenimiento en cáncer de mama metastásico.

El cáncer de mama metastásico es una enfermedad incurable, pero puede ser susceptible a un tratamiento efectivo con diferentes estrategias de tratamiento.

Los objetivos del tratamiento en cáncer de mama metastásico incluyen prolongar la sobrevida con una buena calidad de vida y adecuado control sintomático. Debido a la quimiosensibilidad de esta neoplasia, la mayoría de las pacientes son candidatas en algún punto de la evolución de su enfermedad a tratamiento con quimioterapia, ya sea de primera línea en enfermedad de alto riesgo, o después de fallo con hormonoterapia en enfermedad de bajo riesgo.

Existe evidencia controversial sobre la óptima duración del tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. Sobre este punto la NCCN comenta en las guías de tratamiento de cáncer de mama “Debido a la falta de beneficio en la sobrevida global, el uso de quimioterapia prolongada en comparación con regímenes cortos, debe de sopesarse con los efectos deletéreos en la calidad de vida de la quimioterapia prolongada”³⁸.

En los últimos 30 años muchos ensayos clínicos y meta-análisis han abordado el tema de la duración óptima de la quimioterapia, y sobre todo, de la prolongación de la quimioterapia o quimioterapia de mantenimiento después de un tratamiento de inducción con quimioterapia.

Uno de los primeros estudios en publicar al respecto, fue realizado por Muss y la Piedmont Oncology Association. Analizaron 250 pacientes las cuales recibieron 6 ciclos de CAF, posteriormente fueron aleatorizadas a un brazo de mantenimiento con CMF vs observación, y reinducción con CMF en caso de progresión. Se demostró un beneficio en la sobrevida libre de progresión en las pacientes que recibieron quimioterapia de mantenimiento con CMF vs observación de 9.4 vs 3.2 meses, sin impactar en la sobrevida global³⁹.

En el meta análisis de Coate, el cual incluyo 7 ensayos clínicos aleatorizados, se demostró que la duración prolongada de la quimioterapia usualmente hasta la progresión, redujo en forma significativa el riesgo de muerte en comparación con la duración corta de la misma⁴⁰.

De la misma forma en otro meta análisis mas reciente publicado por Alessandra Gennari y colaboradores, se analizaron 2669 pacientes en 11 ensayos clínicos aleatorizados con diferentes esquemas de quimioterapia. Se observo que continuar la quimioterapia en forma de mantenimiento o duración prolongada de la misma, otorgaba un beneficio significativo en sobrevida global y sobrevida libre de progresión, con reducción en riesgo de muerte de 9% y reducción de riesgo de progresión de 36%, respectivamente⁴¹.

Otras evidencias a favor de dar quimioterapia de mantenimiento después de obtener estabilización de la enfermedad o alguna respuesta objetiva, están en otros ensayos clínicos aleatorizados.

El grupo español GEICAM publico un estudio sobre quimioterapia de mantenimiento en su protocolo GEICAM 2000-01, reportado por Alba y colaboradores. Las pacientes sin progresión de la enfermedad posterior a la primera línea de tratamiento que consistía en quimioterapia secuencial con tres ciclos de doxorubicina seguidos de tres ciclos de docetaxel, se aleatorizaron a continuar con quimioterapia de mantenimiento con doxorubicina liposomal por 6 meses versus observación. De forma similar a los demás reportes, se observo un beneficio en la sobrevida libre de progresión, la cual se prolongo 3.3 meses con una reducción de riesgo de recurrencia de 46%. No hubo impacto en la sobrevida global y el perfil de toxicidad fue aceptable ⁴².

Existen reportes con hallazgos negativos en quimioterapia de mantenimiento. Uno de ellos fue publicado por Gennari y colaboradores. Pacientes sin datos de progresión de la enfermedad posterior a primera línea de quimioterapia con 6 ciclos de epirubicina/doxorubicina mas paclitaxel, fueron a aleatorizadas a un brazo de quimioterapia de mantenimiento con paclitaxel por 8 ciclos versus observación. El estudio no demostró ningún beneficio en sobrevida libre de progresión ni en sobrevida global ⁴³.

Pocos ensayos clínicos han estudiado capecitabine como terapia de mantenimiento. Se realizó un ensayo clínico fase II en población china por Huang y colaborades. Se evaluó capecitabine como quimioterapia de mantenimiento tras una primera, segunda o tercera línea. Pacientes sin progresión de la enfermedad o alguna respuesta objetiva, tras una primera, segunda o tercera línea de quimioterapia basada en capecitabine (capecibine- docetaxel, capecitabine-vinorelbine), recibieron capecitabine como mantenimiento hasta la progresión. El desenlace principal reportado fue tiempo a la progresión; otros desenlaces fueron duración de respuesta, tasas de respuesta y sobrevida global. La quimioterapia basada en capecitabine fue administrada como primera línea en 45.3% de las pacientes, como segunda y tercera línea en 39.1% y 15.6%, respectivamente; 84.4% recibieron previamente antraciclinas y 54.7% antracilinas y taxanos como tratamientos previos. Capecitabine como mantenimiento logro un tiempo a la progresión de 4.4 meses, con una media de duración de la respuesta de 3 meses; la tasa de respuesta objetiva de la quimioterapia de mantenimiento fue de 5.1%, el beneficio clínico fue de 32.2%, y la tasa de control de la enfermedad fue de 81.4%. Estos resultados son muy promisorios y sugieren que el mantenimiento con capecitabine debe ser evaluado en otro tipo de poblaciones ¹².

Además de tratamiento sistémico con quimioterapia, se han evaluado otras modalidades de terapia de mantenimiento en cáncer de mama metastásico. Por ejemplo, en mujeres con perfil biológico luminal o receptores hormonales positivos, existen reportes de mantenimiento con hormonoterapia.

Dufresne y colaboradores realizaron una revisión retrospectiva en 560 mujeres con cáncer de mama metastásico con receptores hormonales positivos, enfocado a identificar factores predictivos en la duración de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global después de quimioterapia de primera línea, y como la hormonoterapia dada como mantenimiento impactaba en esos factores.

De primera instancia se observó que los factores predictivos que mejoraban la duración de la supervivencia libre de progresión y supervivencia global fueron: número de sitios metastásicos, sitios de metástasis, respuesta a la quimioterapia de primera línea, hormonoterapia previa, hormonoterapia dada como mantenimiento, e intervalo libre de enfermedad. Se analizó la supervivencia libre de progresión y supervivencia global de acuerdo a la asignación o no de terapia de mantenimiento. Los resultados favorecieron el brazo de mantenimiento con hormonoterapia con una SLP de 16.3 vs 7.7 meses, y una supervivencia global de 48 vs 30 meses. Por lo tanto la evidencia actual sugiere que esta modalidad de tratamiento puede ser utilizada en mujeres con cáncer de mama metastásico receptores hormonales positivos, que alcanzaron algún tipo de respuesta después de quimioterapia de primera línea ⁴⁴.

Otras estrategias de mantenimiento utilizan terapia blanco molecular con bevacizumab. En enfermedad avanzada se ha demostrado la eficacia de bevacizumab adicionado a quimioterapia de primera línea en 3 ensayos clínicos aleatorizados. En resumen la adición de bevacizumab a quimioterapia de primera línea incrementa la supervivencia libre de progresión y tasas de respuestas objetivas, sin impactar en supervivencia global ⁴⁵.

Debido a estos reportes iniciales de eficacia, comenzó a estudiarse la opción de bevacizumab como mantenimiento.

The breast Avastin Trial, fue un protocolo fase II que analizó bevacizumab como mantenimiento en cáncer de mama metastásico o recurrente después de quimioterapia de primera línea con capecitabina y docetaxel. 79 pacientes con enfermedad predominantemente visceral (59%), oligometastásica (85%), receptor estrogénico positivo (73%), y Her 2 negativo (91%), recibieron 6 ciclos de docetaxel-capecitabina y bevacizumab. Al término del tratamiento sistémico 65% de las pacientes que alcanzaron algún tipo de respuesta, recibieron bevacizumab como mantenimiento hasta la progresión. Lo interesante de este reporte es que se alcanzó una duración de control de la enfermedad de 7 meses en las pacientes que recibieron mantenimiento con Avastin ⁴⁶.

Fabi y colaboradores realizaron un estudio fase II para analizar en forma más objetiva el papel de bevacizumab como terapia de mantenimiento posterior a una primera línea en mujeres con cáncer de mama metastásico Her 2 negativo. 35 mujeres con enfermedad predominante visceral (65.7%), receptores hormonales positivos (85.7%), recibieron paclitaxel semanal más bevacizumab bisemanal por 6 ciclos. Todas las pacientes recibieron mantenimiento con bevacizumab, y 66% de

las pacientes con receptores hormonales positivos recibieron hormonoterapia y bevacizumab como terapia de mantenimiento. La sobrevida libre de progresión media para la terapia de mantenimiento con bevacizumab fue de 6.8 meses. La sobrevida libre de progresión media fue superior en el subgrupo de pacientes con receptores hormonales positivos que recibieron mantenimiento con hormonoterapia mas bevacizumab, que en el grupo que recibió solo bevacizumab, 13 vs 4.1 meses respectivamente ⁴⁵.

Con la evidencia presentada y disponible hasta el momento, la terapia de mantenimiento con bevacizumab con o sin tratamiento anti hormonal en pacientes con perfil luminal Her 2 negativo, es tolerable y eficaz, y podría ser una opción mas de tratamiento que tendría que corroborarse en ensayos fase III.

Material y Métodos

Hipótesis:

El tratamiento sistémico con capecitabine como terapia de mantenimiento en pacientes pretratadas con antraciclina y taxanos prolonga la supervivencia libre de progresión.

Objetivo:

Evaluar la respuesta al tratamiento sistémico con capecitabine en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente en modalidad de terapia de mantenimiento; para aumentar la supervivencia libre de progresión.

Objetivos específicos:

Objetivo primario:

Determinar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente pretratadas con antraciclina y taxanos que recibieron tratamiento con capecitabine monodroga o combinación por al menos 6 ciclos, y al tener algún tipo de respuesta, continuaron con capecitabine monodroga como terapia de mantenimiento hasta progresión, en comparación con aquellas pacientes que no recibieron terapia de mantenimiento.

Objetivos secundarios:

- Determinar la frecuencia de toxicidades limitantes de dosis como diarrea grado 3-4, síndrome mano pie grado 3-4 en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia de mantenimiento en comparación con el grupo que no recibió quimioterapia de mantenimiento.
- Determinar la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron terapia de mantenimiento con capecitabine, en comparación con el grupo que no recibió quimioterapia de mantenimiento.
- Determinar la frecuencia de los diferentes tipos de respuestas objetivas por RECIST 1.1 reportadas en el expediente en el grupo de quimioterapia de mantenimiento, y compararlas que el grupo que no recibió quimioterapia de mantenimiento; se tomaron en cuenta únicamente los expedientes que reportaron estos datos.

Aspectos Metodológicos

Área de investigación:

Epidemiológica

Diseño del estudio:

Retrospectivo, descriptivo, comparativo

Lugar y Duración

Se realizó revisión de los expedientes físicos y electrónicos de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama de acuerdo a los criterios de inclusión y se construyó la base de datos para así obtener la información de las variables identificadas y realizar el análisis respectivo.

Definición del Universo:

Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente, confirmado por reporte histopatológico, en el Hospital de Oncología del centro médico nacional siglo XXI perteneciente al Instituto Mexicano del Seguro Social.

Tamaño de la muestra:

Muestreo no probabilístico, y por selección experta. Se utilizó todo el censo de pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente del primero de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2012.

Criterios de Inclusión

- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente, pudiendo haber recibido como parte de tratamiento primario adyuvante, neoadyuvante, o paliativo taxanos y/o antraciclinas, entre 18 a 70 años.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente que hayan sido tratadas en el servicio de oncología médica, durante el período de primero de enero de 2007 al 31 de diciembre de 2012.
- Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente pretratadas con antraciclinas y/o taxanos que hayan recibido quimioterapia con capecitabine como monodroga o combinación.

Criterios de eliminación:

- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con metástasis a sistema nervioso central
- Pacientes con enfermedad renal y depuración de creatinina < 30 ml/min
- Pacientes con insuficiencia hepática severa definida como bilirrubinas totales >5 mg/dl o elevación de enzimas hepáticas 10 veces por encima del rango normal.
- Pacientes que por expediente clínico se halla documentado diabetes mellitus con neuropatía diabética.

Variables

Independiente: Quimioterapia de mantenimiento con Capecitabine

Dependiente: Supervivencia libre de progresión

Definiciones operacionales

- Pre-tratamiento con antracilinas y taxanos: Pacientes que hayan estado expuestas a antracilinas y/o taxanos, ya sea en tratamiento primario adyuvante o neoadyuvante, o en tratamiento paliativo de primera o segunda línea.
- Resistencia a antracilinas y taxanos:
 - Recaída de la enfermedad con un intervalo menor a 12 meses al término del tratamiento primario adyuvante o neoadyuvante
 - Progresión de la enfermedad durante el tratamiento con antracilinas y/o taxanos
 - Progresión de la enfermedad con un intervalo menor o igual a 4 meses, al término del tratamiento con antracilinas o taxanos, en tratamiento paliativo.
- Supervivencia global: Tiempo que va desde el inicio de la quimioterapia sistémica de primera línea de mantenimiento hasta muerte, pérdida de seguimiento del Hospital, ó último seguimiento con consulta.
- Respuestas objetivas RECIST
 - Respuesta completa: Desaparición de toda evidencia de enfermedad medible
 - Respuesta parcial: Reducción >30% de la enfermedad medible
 - Progresión de la enfermedad: Incremento de la enfermedad >20%.
 - Enfermedad estable: No cumple criterios ni de progresión o respuesta parcial.
- Supervivencia libre de progresión: Tiempo que va desde el inicio del tratamiento sistémico con capecitabine hasta progresión de la enfermedad.
- Quimioterapia de mantenimiento: Tratamiento iniciado con un agente de quimioterapia al término de 6 ciclos de tratamiento sistémico estándar. Este agente puede ser el mismo que se utilizó como tratamiento sistémico en caso de ser monodroga, o en su defecto, ser parte de alguno de los agentes utilizados en caso de terapia de combinación.
- Luminal A: RE+, RP+, Her 2 -; Luminal B: RE+, RP-, Her 2 +, RE+, RP+, Her 2+; Her 2 enriquecido: RE-, RP-, Her 2 positivo; Triple negativo: RE-, RP-, Her 2-.

Estrategias de recolección de datos:

Fuentes e instrumentos para recolección de datos: Revisión del expediente clínico

Se utilizaron hojas individuales para recolectar información que posteriormente se concentraron en una base de datos.

Aspectos éticos y de bioseguridad

Riesgo de la investigación: Sin riesgo. Al ser un estudio retrospectivo, sin intervenciones y de revisión de expedientes, no se requirió consentimiento informado.

Aspectos logísticos:

Se realizara revisión de expedientes de los pacientes con el diagnóstico de cáncer de mama metastásico o recurrente en tratamiento con capecitabine como tratamiento paliativo, como terapia de mantenimiento, así como aquellas pacientes sin terapia de mantenimiento.

Se determinó en cada caso clínico (expediente clínico), los siguientes parámetros:

- Edad de la paciente
- Reporte Histopatológico: Tipo histológico, estado de receptores hormonales como receptor de estrógenos, receptor de progesterona, y Her 2 determinado por IHQ, CISH o FISH.
- Sitios de metástasis de cáncer de mama
- Tratamiento sistémicos previos de primera, segunda línea con antraciclinas y taxanos (agentes o combinación de agentes utilizados)
- Supervivencia libre de progresión/ (Tiempo de inicio de tratamiento con capecitabine hasta tiempo de progresión)
- Tiempo de inicio de quimioterapia (cualquier línea) hasta muerte, pérdida de seguimiento, o último seguimiento.
- Sitio de progresión de la enfermedad
- Tipos de respuesta objetiva: respuesta completa, respuesta parcial, enfermedad estable
- Diarrea grado 3-4, síndrome mano pie grado 3-4.

Plan de análisis estadístico

Se analizó la información solo para las pacientes con cáncer de mama recurrente o metastásico pretratadas con antraciclinas y taxanos, que recibieron capecitabine como segunda o tercera línea, y fueron divididas según maniobra de quimioterapia de mantenimiento. La recurrencia se consideró como censura para el análisis de la información agrupada en función de la misma y la supervivencia.

Se comparó la distribución de las pacientes de acuerdo a las variables independientes seleccionadas con la finalidad de conocer ésta y si las diferencias eran significativas mediante la prueba de Chi Cuadrada.

Se analizó la media aritmética de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión según la recurrencia, por grupos de edad, por etapa clínica, número de sitios de metástasis, tipo histológico, estado de los receptores, tratamientos previos de primera y segunda línea. Para el análisis de las diferencias entre medias se empleó el análisis de Anova para dos factores, y, debido a que los cumplimientos de normalidad y homogeneidad de varianza se mostraron inestables, adicionalmente se emplearon pruebas no paramétricas alternativas como la U de Mann Whitney y la Kruskal Wallis, esta última considerada como la prueba Anova no paramétrica.

Posteriormente se realizó el análisis de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión según el empleo de la quimioterapia de mantenimiento y la recurrencia.

Resultados

Durante el periodo de primero de enero de 2007 a 31 de diciembre de 2012 se contabilizaron 162 pacientes pretratadas con taxanos y/o antraciclinas. A continuación se presenta una descripción general de las pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, que recibieron únicamente tratamiento citotóxico durante el período descrito.

La media de edad de la cohorte fue de 57.5 años. El cáncer de mama metastásico fue el más frecuente con 64.2% de los casos (n= 104), representando el cáncer de mama recurrente el 35.8% (n=58).

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

Tabla 1. Características Generales		
Característica	Población	n= 162 (%)
Edad	57.5 años rango (30-95)	
Etapa Clínica		
I	-	
IIA	10	6.2
IIB	7	4.3
IIIA	17	10.5
IIIB	17	10.5
IIIC	4	2.5
IV	105	64.8
No clasificable	2	1.2
Histología		
Ductal	118	72.8
Lobulillar	31	19.1
Mixto	9	5.6
RE+ RP+ HER 2+	6	3.7
RE+ RP- HER 2+	5	3.1
RE+ RP+ HER 2 –	118	72.8
RE-RP- HER 2-	14	8.6
RE- RP- HER 2 +	13	8
Indeterminado	6	3.7
Número metástasis		
1	57	35.2
2	83	51.2
3	19	11.7
4	3	1.9
Sitios Metástasis	N= 256	
Óseo	74	28.9
Pulmón	82	32
Hígado	44	17.1
Tejido Blando	27	10.5
SNC	27	10.5
Peritoneo	2	0.7
Primera línea	N= 162	
Antraciclinas	119	73.5
Taxanos	13	8

Gemcitabine/Paclitaxel	4	2.5
Gemcitabine/Vinorelbine	1	0.6
Docetaxel/Capecitabine	3	1.9
Vinorelbine	6	3.7
Capecitabine	4	2.5
Gemcitabine	2	1.2
Segunda Línea	N= 114	
Antraciclinas	4	2.5
Taxanos	63	38.8
Capecitabine	23	14.2
Vinorelbine	3	1.9
Gemcitabine	6	3.7
Docetaxel/ Capecitabine	2	1.2
Gemcitabine/Paclitaxel	2	1.2
Gemcitabine/Capecitabine	1	0.6
Paclitaxel/Capecitabine	1	0.6

En las pacientes del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI, la distribución de enfermedad metastásica por números de sitios afectados tuvo la siguiente tendencia: dos sitios de enfermedad metastásica 51.2%, seguida de un solo sitio de enfermedad en un 35.2%.

Los sitios metastásicos más frecuentes fueron los siguientes: Pulmón 32%, Óseo 28.9%, Hígado 17.1%, Tejido Blando 10.5%, Sistema nervioso central 10.5%, y peritoneal 0.7%.

En cuanto a tipo histológico, el carcinoma ductal infiltrante fue el predominante, seguido de cáncer lobulillar infiltrante, además de presentarse la combinación de ambas histologías como la tercera más frecuente.

También se estableció el perfil biológico de cáncer de mama por inmunohistoquímica, encontrándose la siguiente distribución: Receptor estrógeno positivo, receptor de progesterona positivo y Her 2 negativo 72.8% (n= 118); Receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 negativo 8.6% (n=14); Receptor de estrógeno y progesterona negativo, Her 2 positivo 8% (n=13); Receptor de estrógeno, progesterona y Her 2 positivo 3.7% (n=6); Receptor de estrógeno positivo, receptor de progesterona negativo y Her 2 positivo 3.1% (n=5). En el 3.7% de los pacientes no se pudo establecer el perfil biológico.

En la primera línea de tratamiento sistémico el 73.5% de las pacientes fueron expuestas a antraciclinas, 10.5% a taxanos, a la combinación de antraciclinas y taxanos 0.6%; la media de duración de tratamiento fue de 5.83 meses

114 pacientes (70.3%) tienen historia de tratamiento de segunda línea; los taxanos fueron el tratamiento más frecuente representando el 38.9%, seguido de capecitabine monodroga o en combinación tipo doblete con paclitaxel, gemcitabine o docetaxel con un 16.6%. Las antraciclinas fueron aplicadas como segunda línea en un 2.5%. La media de duración de la segunda línea de tratamiento fue de 5.4 meses.

Únicamente el 32% (n=60) de las pacientes del estudio fueron expuestas a una tercera línea de tratamiento, siendo el capecitabine monodroga el tratamiento predominante el cual fue otorgado al 21% de las pacientes. La duración media en meses de la tercera línea fue de 3.6.

Para concluir las características generales de la cohorte, la supervivencia global fue de 23.9 meses.

Características de las pacientes incluidas en el análisis por grupo de estudio.

Se incluyeron al análisis 77 pacientes con cáncer de mama metastásico y recurrente pretratados con antraciclina y taxanos, y que fueron tratadas con capecitabine; 42 (54.55%) recibieron quimioterapia de mantenimiento y 35 (45.45%) no lo recibieron; 36 (46.75%) fueron catalogadas con cáncer de mama recurrente y 41 (53.25%) con cáncer de mama metastásico.

En la Tabla 1 se encuentra la distribución de las pacientes por grupos de edad, por etapa clínica, número de sitios de metástasis, tipo histológico, estado de los receptores, tratamientos previos de primera y segunda línea según quimioterapia de mantenimiento y la recurrencia. Se observa que solo la distribución de las pacientes para la etapa clínica y tratamientos de primera línea entre los que no recibieron quimioterapia de mantenimiento muestran diferencias significativas, debido a la distribución irregular del tamaño de muestra al interior de la tabla de convergencia específica para estas variables.

Tabla 2. Características generales de las pacientes con cáncer de mama incluidas en el análisis de supervivencia.

Quimioterapia mantenimiento	Variables	Cáncer de mama recurrente				Total N	Chi cuadrado	
		si		no			Estimador	Sig. (95%) bilateral
		N	%	N	%			
Grupo de edad								
Si	Menor 50	9	56.25	7	43.75	16	Pearson	0.380
	50 o más	11	42.31	15	57.69	26		
No	Menor 50	4	40.00	6	60.00	10	Fisher	0.723
	50 o más	12	48.00	13	52.00	25		
Total	Menor 50	13	50.00	13	50.00	26	Pearson	0.683
	50 o más	23	45.10	28	54.90	51		
Etapla clínica								
Si	I a IIC	20	100.00	0	0.00	20	Razón de verosimilitud	<0.001
	IV	0	0.00	22	100.00	22		
No	I a IIC	14	100.00	0	0.00	14	Razón de verosimilitud	<0.001
	IV	2	9.52	19	90.48	21		
Total	I a IIC	34	100.00	0	0.00	34	Razón de verosimilitud	<0.001
	IV	2	4.65	41	95.35	43		

Sitios metastásicos

Si	1 a 2	17	48.57	18	51.43	35	Fisher	1.000
	3 o más	3	42.86	4	57.14	7		
No	1 a 2	15	48.39	16	51.61	31	Fisher	0.608
	3 o más	1	25.00	3	75.00	4		
Total	1 a 2	32	48.48	34	51.52	66	Fisher	0.528
	3 o más	4	36.36	7	63.64	11		

Tipo histológico

Si	Ductal	16	50.00	16	50.00	32	Fisher	0.723
	Lobulillar-Mixto	4	40.00	6	60.00	10		
No	Ductal	12	46.15	14	53.85	26	Fisher	1.000
	Lobulillar-Mixto	4	44.44	5	55.56	9		
Total	Ductal	28	48.28	30	51.72	58	Fisher	0.792
	Lobulillar-Mixto	8	42.11	11	57.89	19		

Estado de receptores

Si	Luminal A	15	50.00	15	50.00	30	Razón de verosimilitud	0.221
	Luminal B	1	25.00	3	75.00	4		
	Her2 enriquecido	4	66.67	2	33.33	6		
	Triple negativo	0	0.00	2	100.00	2		
No	Luminal A	11	45.83	13	54.17	24	Razón de verosimilitud	0.410
	Luminal B	2	50.00	2	50.00	4		
	Her2 enriquecido	0	0.00	2	100.00	2		
	Triple negativo	3	60.00	2	40.00	5		
Total	Luminal A	26	48.15	28	51.85	54	Razón de verosimilitud	0.941
	Luminal B	3	37.50	5	62.50	8		
	Her2 enriquecido	4	50.00	4	50.00	8		
	Triple negativo	3	42.86	4	57.14	7		

Tratamientos de 1a línea

Si	A	15	46.88	17	53.13	32	Razón de verosimilitud	0.625
	T-GP-DC	3	50.00	3	50.00	6		
	C-G	1	100.00	0	0.00	1		
	Otros	1	33.33	2	66.67	3		
No	A	9	34.62	17	65.38	26	Razón de verosimilitud	0.046
	T-GP-DC	3	60.00	2	40.00	5		
	C-G	3	100.00	0	0.00	3		
	Otros	1	100.00	0	0.00	1		
Total	A	24	41.38	34	58.62	58	Razón de verosimilitud	0.071
	T-GP-DC	6	54.55	5	45.45	11		
	C-G	4	100.00	0	0.00	4		
	Otros	2	50.00	2	50.00	4		

Tratamientos de 2a línea

Si	T-GP	10	50.00	10	50.00	20	Pearson	0.394
	C-DC-PC-GC	6	42.86	8	57.14	14		
	Otros	0	0.00	2	100.00	2		
No	T-GP	9	56.25	7	43.75	16	Pearson	0.559
	C-DC-PC-GC	4	30.77	9	69.23	13		
	A-G	1	33.33	2	66.67	3		
	Otros	1	50.00	1	50.00	2		
Total	T-GP	19	52.78	17	47.22	36	Pearson	0.498
	C-DC-PC-GC	10	37.04	17	62.96	27		
	A-G	1	33.33	2	66.67	3		
	Otros	1	25.00	3	75.00	4		

Podemos concluir que las características de la población por tipo de maniobra, y recurrencia son balanceadas en ambos grupos de tratamiento, únicamente existe una mayor proporción de cáncer recurrente en el grupo de mantenimiento que en el grupo control. En cuanto a grupos de edad, histología, perfil biológico, números de sitios metastásicos y líneas de tratamiento, no hubo diferencias significativas.

Supervivencia Global

La sobrevida global de la cohorte de pacientes fue de 25.38 meses. La quimioterapia de mantenimiento mejoro los desenlaces clínicos.

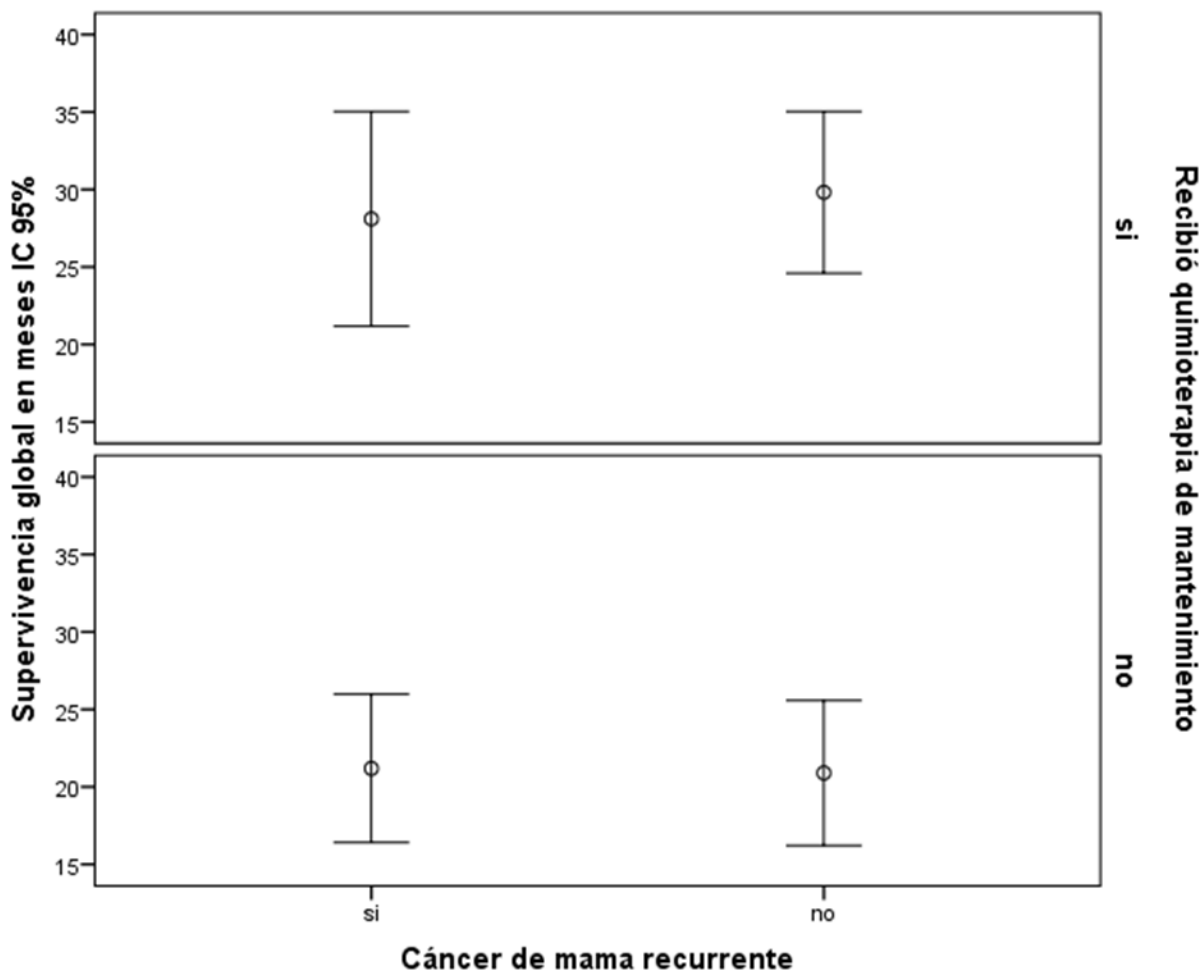
Se documentó un incremento de **la supervivencia media global de 21.03 vs 29 meses**, a favor de la quimioterapia de mantenimiento con capecitabine en comparación con el grupo control. La diferencia fue estadísticamente significativa, $p 0.015$. **El beneficio absoluto fue de 7.97 meses.**

De igual forma en el análisis exploratorio de supervivencia global media realizado en pacientes según cáncer de mama recurrente o metastásico, se mantiene el beneficio de mejoría en sobrevida global a favor de quimioterapia de mantenimiento.

Tabla 3. Supervivencia media global de las pacientes con Ca Mama en función de la recurrencia.

Cáncer de mama	Recibió quimioterapia	N	Supervivencia	
			Global	
			Media	Desv. Est.
Recurrente	Si	20	28.10	14.8
	No	16	21.19	8.976
	Total	36	25.03	12.867
Metastásico	Si	22	29.82	11.77
	No	19	20.89	9.695
	Total	41	25.68	11.633
Global	Si	42	29.00	13.161
	No	35	21.03	9.237
	Total	77	25.38	12.148

Gráfica 1. Comparación de medias e intervalos de confianza de la supervivencia global en pacientes con cáncer de mama según recurrencia y tratamiento con quimioterapia.



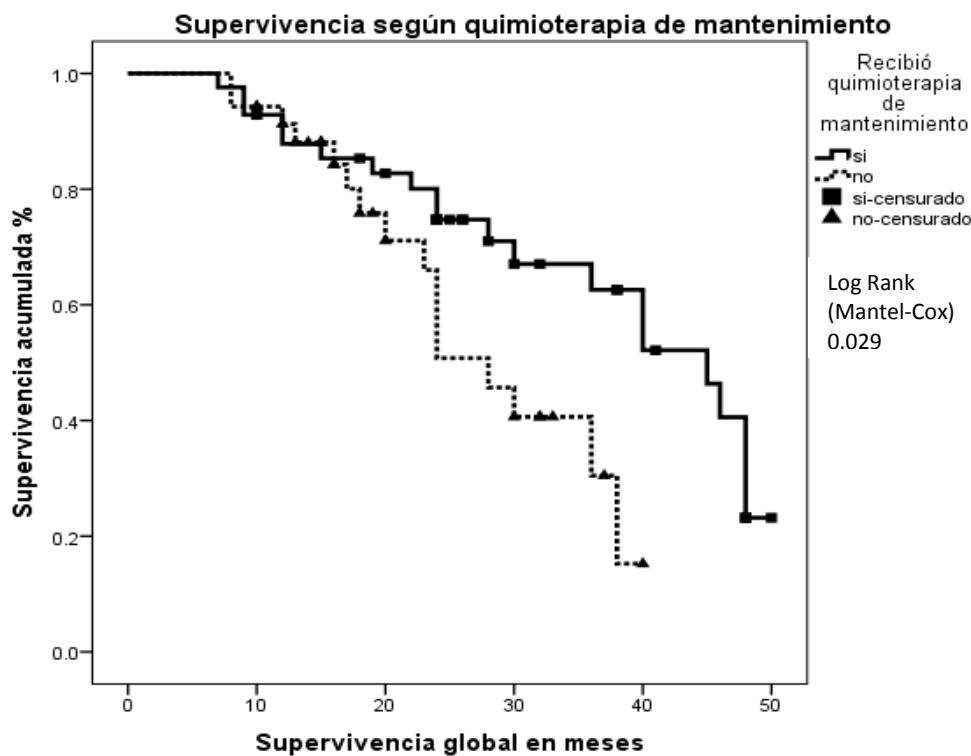


Tabla 4. Resultados de las pruebas estadísticas en la comparación de medias de supervivencia global en pacientes con cáncer de mama según recurrencia y tratamiento con quimioterapia.

Anova de dos factores		Comparación medias		U Mann-Whitney		Kruskal-Wallis	
		Recurrencia		Recurrencia		Recurrencia	
		Si	No	Si	No	Si	No
sig. (95%)		sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)
Modelo	0.034						
Intersección	<0.001						
Quimioter.	0.004	0.110	0.012	0.189	0.185	0.015	0.015

Supervivencia libre de progresión.

La supervivencia libre de progresión para toda la cohorte fue de 12.92 meses.

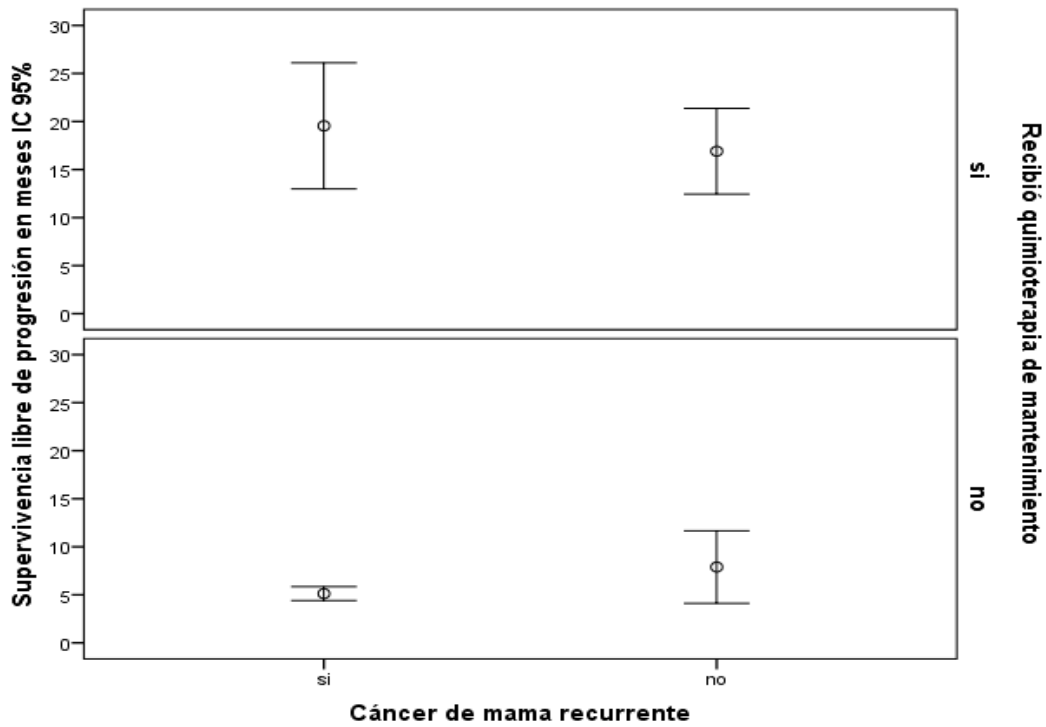
El objetivo principal del estudio fue determinar si el tratamiento de mantenimiento con capecitabine en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, prolongada la supervivencia libre de progresión. El estudio alcanzó su objetivo primario, ya que se prolongó la supervivencia libre de progresión en forma estadísticamente significativa a favor del grupo de quimioterapia de mantenimiento: **6.6 meses vs 18.1 meses, p < 0.001**. El beneficio absoluto fue de 11.5 meses.

De forma análoga a lo documentado en la supervivencia global media, el análisis exploratorio de supervivencia libre de progresión media en pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico, demostró que persiste el beneficio estadísticamente significativo en ese parámetro.

Tabla 5. Supervivencia media libre de libre de progresión en pacientes con cáncer de mama

Cáncer de mama	Recibió quimioterapia		Supervivencia libre progresión	
		N	Media	Desv. Est.
Recurrente	Si	20	19.55	14.013
	No	16	5.13	1.36
	Total	36	13.14	12.658
Metastásico	Si	22	16.91	10.066
	No	19	7.89	7.838
	Total	41	12.73	10.077
Global	Si	42	18.17	12.028
	No	35	6.63	5.941
	Total	77	12.92	11.282

Gráfica 2. Comparación de medias e intervalos de confianza de la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama según recurrencia y tratamiento con quimioterapia.



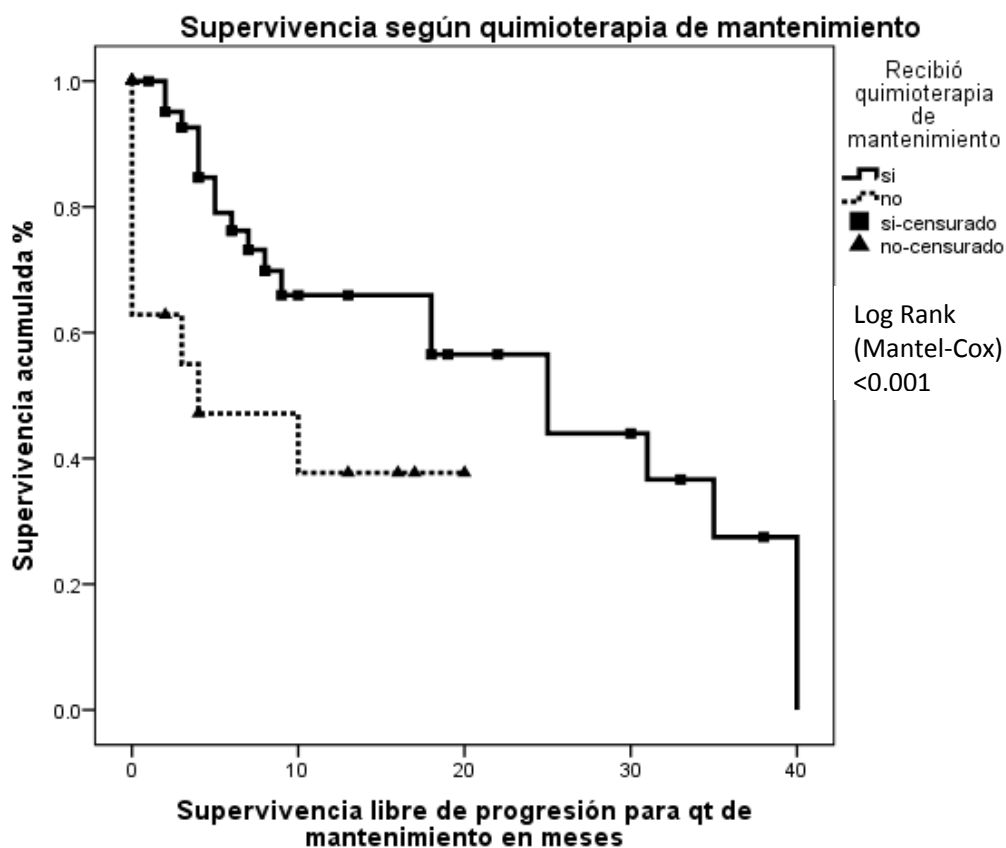


Tabla 6. Resultados de las pruebas estadísticas en la comparación de medias de supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama según recurrencia y tratamiento con quimioterapia.

Anova de dos factores		Comparación medias		U Mann-Whitney		Kruskal-Wallis	
		Recurrencia		Recurrencia		Recurrencia	
		Si	No	Si	No	Si	No
sig. (95%)		sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)	sig. (95%)
Modelo	<0.001						
Intersección	<0.001						
Quimioter.	<0.001	<0.001	0.003	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

Evaluación de respuesta y Toxicidades

En la tabla 7 se ilustra en forma comparativa las tasas de respuesta alcanzada en pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico, en relación a maniobra de quimioterapia de mantenimiento.

La progresión de la enfermedad se presentó con la misma frecuencia tanto en el grupo de quimioterapia de mantenimiento en comparación con el grupo control. En las pacientes con enfermedad metastásica y recurrente que recibieron mantenimiento se documentó mayor respuesta completa: 66% y 33.3% respectivamente. La respuesta parcial y estatismo tumoral de la enfermedad fue estadísticamente similar en pacientes con cáncer de mama recurrente y metastásico que recibieron quimioterapia de mantenimiento, en comparación con aquellas que no recibieron esta maniobra.

De igual forma la toxicidad grado 3- 4 fue presentada por 7 (16.6%) pacientes en el grupo de mantenimiento y 14 (40%) pacientes en el grupo control. La toxicidad fue superior en el grupo control. En el análisis exploratorio las mujeres con cáncer de mama metastásico, hayan o no hayan recibido capecitabine de mantenimiento, experimentaron mayor toxicidad grado 3-4, en comparación con pacientes con cáncer de mama recurrente, estadísticamente significativo.

Tabla 7. Progresión, Tipo de respuesta y Toxicidad presentada por las pacientes con cáncer de mama según recurrencia y quimioterapia de mantenimiento.

Quimioterapia Mantenimiento.	Variables	Cáncer de mama recurrente				Total N	Chi cuadrado	
		Si		No			Estimador	Sig. (95%) bilateral
		N	%	N	%			
Respuesta objetiva								
Si	Respuesta completa	2	66.67	1	33.33	3	Razón de verosimilitud	0.501
	Respuesta parcial	7	63.64	4	36.36	11		
	Enfermedad estable	3	37.50	5	62.50	8		
	Progresión	8	40.00	12	60.00	20		
No	No aplica	0	0.00	2	100.00	2	Razón de verosimilitud	0.021
	Respuesta parcial	2	66.67	1	33.33	3		
	Enfermedad estable	7	87.50	1	12.50	8		
	Progresión	7	31.82	15	68.18	22		
Toxicidad								
Si	Ninguna	18	51.43	17	48.57	35	Fisher	0.414
	Reacciones	2	28.57	5	71.43	7		
No	Ninguna	6	28.57	15	71.43	21	Fisher	0.018
	Reacciones	10	71.43	4	28.57	14		

Discusión

Este es el primer estudio que evalúa la utilidad de la Capecitabina como terapia de mantenimiento con la finalidad de incrementar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente pretratadas con antraciclinas y taxanos.

En este ensayo de carácter retrospectivo se observó que la terapia de mantenimiento con capecitabine en pacientes pretratadas con antraciclinas y taxanos, prolonga la supervivencia libre de progresión comparado con el grupo control, con un beneficio absoluto de 11.5 meses con diferencia significativa.

En la supervivencia global media de igual forma se observó que la terapia de mantenimiento prolonga este parámetro con una ganancia absoluta de 7.9 meses.

En el análisis de subgrupos únicamente se pudo explorar el efecto de la terapia mantenimiento según si la enfermedad era recurrente o metastásica, observándose un efecto benéfico del tratamiento en ambos escenarios. Debido al número reducido de muestra no se pudo realizar análisis exploratorios de interacción con otras variables como son la edad, histología, y perfil biológico, que se ha visto en la literatura internacional, pudieran influir en los desenlaces.

Como ya se ha comentado en este trabajo previamente, existe evidencia controversial sobre la óptima duración del tratamiento con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama metastásico. La NCCN comenta en las guías de tratamiento de cáncer de mama “Debido a la falta de beneficio en la sobrevida global, el uso de quimioterapia prolongada en comparación con regímenes cortos, debe de sopesarse con los efectos deletéreos en la calidad de vida de la quimioterapia prolongada”³⁸.

El resultado que llama más la atención en este reporte, es la prolongación de la sobrevida global experimentado por el grupo de quimioterapia de mantenimiento. Muy pocas maniobras terapéuticas en terreno paliativo en el cáncer de mama han logrado este objetivo, por mencionar una, la eribulina en el estudio EMBRACE en pacientes extensamente tratadas⁴⁸.

En el terreno de mantenimiento la evidencia sobre prolongación de supervivencia global es desfavorable, pero no inexistente. El metanálisis de 11 ensayos clínicos publicado en 2011 por Gennari y colaboradores demuestra que la quimioterapia de mantenimiento prolonga la supervivencia global, con reducción de riesgo de muerte de 9%⁴¹.

A pesar de este reporte positivo la mayoría de los ensayos clínicos prospectivos fase III como por ejemplo, el realizado por el grupo español que explora mantenimiento con doxorubicina liposomal, el realizado por el Muss y Piedmont Oncology Association que evalúa el mantenimiento con CMF, y el metaanálisis de Coate, contundentemente afirman que el beneficio del mantenimiento en solo en la supervivencia libre de progresión^{39, 40, 42}.

De igual forma un ensayo clínico prospectivo fase II específicamente valorando mantenimiento con capecitabine después de una primera, segunda y tercera línea, reporta solo beneficio en supervivencia libre de progresión ¹².

Consideramos que el beneficio observado en sobrevida global en este estudio pudo estar en relación al carácter retrospectivo del mismo, el muestreo no probabilístico por selección experta, el tamaño de la muestra, al sesgo de selección existente, y a un probable error tipo 1.

Otra variable que no se pudo controlar y cuantificar es el efecto postratamiento, es decir, el número de líneas de quimioterapia recibidas a la progresión del capecitabine, que pudo haber condicionado el beneficio.

Por último, otro factor importante que ha demostrado extensamente en la literatura mundial pronosticar desenlaces, es el perfil biológico tumoral. Tomamos en cuenta con fines de ésta investigación la definición por inmunohistoquímica de los tipos biológicos de cáncer de mama publicados en el consenso de St Gallen de 2013, y los reportados por el grupo Alemán en un metaanálisis de respuesta patológica completa publicado por Von Minckwitz y colaboradores en 2011 ^{47,49}. Desafortunadamente, los análisis exploratorios de correlación de subtipos biológicos y sobrevida, no pudieron realizarse de forma confiable, por el tamaño de muestra. De esta forma desconocemos si el beneficio en sobrevida pudo estar en relación al mayor porcentaje de pacientes con cánceres luminales; aunque sabemos que los grupos que se compararon estuvieron balanceados de acuerdo a perfiles biológicos por inmunohistoquímica.

El resultado favorable de prolongación significativa de la sobrevida libre de progresión en el grupo de mantenimiento era esperado, y está de acuerdo a lo reportado en la literatura médica mundial.

Para concluir podemos afirmar lo siguiente:

Las limitaciones de este estudio son: el carácter retrospectivo del mismo, el muestreo no probabilístico, el sesgo de selección, y el tamaño pequeño de población.

No se cuenta hasta el momento con estudios prospectivos fase III, aleatorizados que evalúen formalmente el mantenimiento con capecitabine y su papel en prolongar la supervivencia libre de progresión, por lo que, de acuerdo a los resultados que se obtuvieron en éste estudio, se requiere un estudio prospectivo que confirme los hallazgos.

En base a lo observado en este reporte de un solo centro, de un hospital de concentración, la práctica de quimioterapia de mantenimiento con capecitabine en nuestro hospital se asocia a buenos desenlaces clínicos y buen perfil de toxicidad.

Referencias bibliográficas.

1. El Shagir N, Tfayli A, Hatoum H, Nachef Z, Dinh P et al. Treatment of metastatic breast cancer: state of the art subtypes and perspectives. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;80:433-449.
2. Lu WL, Jansen L, Post WJ, Bonnema J, Van de Velde JC et al. Impact on survival of early detection of isolated breast recurrences after primary treatment for breast cancer: A meta analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009;114:403-12.
3. Sanphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrences for breast cancer after primary therapy. *J Clin Oncol* 1996;14: 2738-46.
4. Fernandez Y, Cueva J, Palomo AG, Ramos M, De Juan A et al. Novel Therapeutic approaches to the treatment of metastatic breast cancer. *Cancer Treat Rev* 2010; 36: 33-42.
5. Lv YG, Yu F, Yao Q, Chen JH, Wang L et al. The role of survivin in diagnosis, prognosis and treatment of breast cancer. *J Thorac Dis* 2010; 2: 100-110.
6. Tkaczuk KH. Review of the contemporary cytotoxic and biologic combinations available for the treatment of metastatic breast cancer. *Clin Ther* 2009; 31: 2273-2279.
7. Cardoso F, Bedard PL, Winer EP, Pasani O, Senkus-konefka E et al. International guidelines for management of metastatic breast cancer: combination vs sequential single agent chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:1174-1181.
8. Miles D, Von Minckwitz G, Seidman AD. Combination vs sequential single agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7:13-19.
9. Carrick S, Parker S, Thornton CE, Ghersi D, Simes J et al. Single agent vs combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2: CD003372.
10. Sanchez Muñoz A, Perez-Ruiz E, Ribelles N, Marquez A, Alba E. Maintenance treatment in metastatic breast cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008;12: 1907-1912.
11. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:110-115.
12. Huang H, Jiang Z, Wang T, Zhang S, Bian L et al. Single agent capecitabine maintenance therapy after response to capecitabine based combination chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Anticancer Drugs* 2012; 23: 718-723.
13. Wagstaff A, Ibbotson T, Goa K. Capecitabine, a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. *Drugs* 2003; 63: 217-236.
14. Tarbot DC, Moiseyenko V, Van Belle S et al. Randomised phase II trial comparing oral capecitabine with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated

- with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002;86:1367-72.
15. Blum JL, Jones SE, Budzar AU et al. Multicenter phase II study of capecitabine in paclitaxel-refractory metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:485-93.
 16. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM et al. Multicenter phase II study of capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;92: 1759-68.
 17. Cervantes G, Torrecillas L, Erazo AA et al. Capecitabine as treatment after failure to taxanes for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:121.
 18. Fumoleau P, Largillier R, Trillet-Lenoir V et al. Capecitabine in patients with advanced breast cancer previously treated with anthracyclines and taxanes: results of large phase II study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:62.
 19. Jakob A, Bokemeyer C, Knop S et al. Capecitabine in patients with breast cancer relapsing after high dose chemotherapy plus autologous peripheral stem cell transplantation, a phase II study. *Anticancer Drugs* 2002;13: 405-10.
 20. Reichardt P, Von Minckwitz G, Lück HJ et al. Capecitabine the new standard in metastatic breast cancer failing anthracycline and taxane containing chemotherapy? Mature results of a large multicenter phase II trial. *EJC* 2001;37: 191.
 21. Wong ZW, Wong KK, Chew L et al. Capecitabine as an oral chemotherapy agent in the treatment of refractory metastatic breast cancer. 36th annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 2000;19:20.
 22. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP 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* 2002;20:2812-2823.
 23. Thomas ES, Gomez HL et al. Ixabepilone plus capecitabine for metastatic breast cancer progressing after anthracycline and taxane treatment. *J Clin Oncol* 2007;25:5210-7.
 24. Sparano JA, Vrdoljak E et al. Randomized phase III trial of ixabepilone plus capecitabine versus capecitabine in patients with metastatic breast cancer previously treated with anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2010;28: 3256-63.
 25. O'Shaughnessy J, Blum J, Moiseyenko V et al. Randomized open label, phase II trial of oral capecitabine versus a reference arm of intravenous CMF as first line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001;12:1247-54.
 26. Meza LA, Amin B, Horsey M et al. A phase II study of capecitabine in combination with paclitaxel as first or second line therapy in patients with metastatic breast cancer. 37th Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology 2001;20:70.
 27. Venturini M, Catzeddu T, Durando A et al. A multicenter phase II study of TEX regimen

- (Taxotere, Epirubicin, and Xeloda) as first line treatment in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2001;4:25.
28. Kattan J, Ghosn M, Farhat F et al. Phase II study of vinorelbine and capecitabine combination as first line treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2002;5:56.
 29. Xu L, Song S, Zhu J et al. Capecitabine + Trastuzumab as first line treatment in patients with Her 2 positive metastatic breast cancer: a phase II trial results. *Breast Cancer Res Treat* 2006;100: s102.
 30. Yamamoto D, Iwase S, Kitamura K et al. A phase II study of trastuzumab and capecitabine for patients with Her 2- overexpressing metastatic breast cancer: Japan breast cancer research network (JBCRN) 00 trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61:509-14.
 31. Wardley A, Antón-Torres A, Pivot X et al. Trastuzumab plus docetaxel with or without capecitabine as first line therapy for Her 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer: a randomised phase II study. *Eur J Cancer Suppl* 2008;109: abstract 209.
 32. Von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M 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. *J Clin Oncol* 2009;27: 1999-2006.
 33. Geyer CE, Foster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for Her 2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43.
 34. Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis R et al. Independent Review of E2100: A phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4966-4972.
 35. Miles D, Chan A, Dirix L, Cortés J, Pivot X et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first line treatment of human epidermal growth factor negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3239-3247.
 36. Robert N, Dieras V, Glaspy J, Brufsky A, Bondarenko I et al. RIBBON-1: Randomized, double blind, placebo-controlled, phase III trial chemotherapy with or without bevacizumab for first line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 negative locally, recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29: 1252-1260.
 37. Brofsky A, Hurvitz S, Perez E, Swamy R, Valero V et al. RIBBON-2: A randomized, double blind, placebo controlled, phase III trial evaluating the efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy for second line treatment of human epidermal growth factor receptor 2 negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4286-4293.

38. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Breast Cancer. Version 3.2012.
39. Muss H, Case LD, Richards F, White D, Cooper R et al. Interrupted versus continuous chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 1991; 325:1342-8.
40. Coates A, Stockler M, Wilcken N. Controversies in metastatic breast cancer: optimal duration of chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*: 119-21.
41. Gennari A, Stockler M, Pontoni M, Sormani M, Nanni O et al. Duration of chemotherapy for metastatic breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2144-2149.
42. Alba E, Ruiz-Borrego M, Margelí M, Rodríguez-Lescure A, Sánchez-Rovira P et al. Maintenance treatment with pegylated liposomal doxorubicin versus observation following induction chemotherapy for metastatic breast cancer: GEICAM 2001-01 study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122: 169-176.
43. Gennari A, Amadori D, De Lena M, Nanni O, Bruzzi P et al. Lack of benefit of maintenance paclitaxel in first line chemotherapy in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2006;24: 3912-18.
44. Dufresne A, Pivot X, Tournigand C, Facchini T, Alweeg T et al. Maintenance hormonal treatment improves progression free survival after first line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. *Int J Med Sci* 2008; 5:100-105.
45. Fabi A, Russillo M, Ferratti G, Metro G, Nistico C et al. Maintenance bevacizumab beyond first line paclitaxel plus bevacizumab in patients with Her 2 negative, hormone receptor positive metastatic breast cancer: efficacy in combination with hormonal therapy. *BMC Cancer* 2012; 12: 1-7.
46. Bisagni G, Musolino M, Panebianco M, De Matties F, Nuzzo F et al. The breast Avastin trial: phase II study of bevacizumab maintenance therapy after induction chemotherapy with docetaxel and capecitabine for the first line treatment of patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:1051-7.
47. Goldhirsch A, Winer EP, Wood W et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Experto Consensus of primary therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol* 2013; 24(9):2203-23.
48. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum J, Vahdat LT et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician choice in patientes with metastatic breast cancer: a phase 3 open label randomised study. *Lancet* 2011; 377:914-23.
49. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer J, Costa S, Eidtmann W et al. Definition and Impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various

intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 2012; 30(15):1796-804.

Anexos. 1 Hoja de recolección de datos.

Instituto Mexicano del Seguro social
Centro Medico Nacional Siglo XXI/ Hospital de Oncología.


Hoja de recolección de datos.

- Edad de la paciente: _____
- Reporte Histopatológico:
- Tipo histológico: Ductal () Lobulillar () Mixto () Otros _____
- Estado de receptores receptor de estrógenos (+) (-) receptor de progesterona, (+) (-)
- Her 2 determinado a) (+) b) (-) C) indeterminado
- EC: a) I , B) II a , C) II b , D) IIIa , E) IIIb , F) IIIc, G) IV

Cáncer de mama recurrente: si no. Periodo libre de enfermedad en meses:

- Sitios de metástasis de cáncer de mama(EC IV o recurrente): número: _____ ,
sitios: _____
 - tratamientos sistemicos: A) Tratamiento sistémicos previos de primera linea, cuales
_____, duración: _____
 - b) Tratamiento sistémicos previos de segunda linea, cuales _____, duracion: _____
 - c) Tratamiento sistémicos previos de tercera linea, cuales _____, duracion: _____
 - Supervivencia global: Tiempo en meses desde el primer tratamiento hasta la muerte del
paciente, perdida de seguimiento o ultimo seguimiento: _____ -
 - recibio tx con capecitabine: a) si b) No
 - recibio tx de mantenimiento?: a) Si cual fue: _____ B) No
 - en caso de recibir tx con capecitabine llenar lo siguiente:
Supervivencia libre de progresión para capecitabine/ (Tiempo de inicio de tratamiento hasta
progresión o muerte): _____ en meses
- ***supervivencia libre de progresion qt de mantenimiento (Tiempo de inicio de quimioterapia de mantenimiento hasta
progresión o muerte : _____ en meses)
- Sitio de progresión de la enfermedad: número: _____, sitios: _____
 - Tasas de respuesta objetiva: a) Respuesta completa b) Respuesta parcial, c) Enfermedad
estable d) Progresion
 - Diarrea grado 3-4, síndrome mano pie grado 3-4. : hematológica G3-4 a) si b) no.

Anexo 2. Consentimiento informado. Al ser un estudio retrospectivo, sin intervenciones y de revisión de expedientes, no se requerirá de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)

1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio: _____ (2)

Patrocinador externo (si aplica): _____ (3)

Lugar y fecha: _____ (4)

Número de registro: _____ (5)

Justificación y objetivo del estudio: _____ (6)

Procedimientos: _____ (7)

Posibles riesgos y molestias: _____ (8)

Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio: _____ (9)

Información sobre resultados y alternativas de tratamiento: _____ (10)

Participación o retiro: _____ (11)

Privacidad y confidencialidad: _____ (12)

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. (13) Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
--	--

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes: (Si aplica) _____ (14)

Beneficios al término del estudio: _____ (15)

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:
 Investigador Responsable: _____ (16)
 Colaboradores: _____

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: conise@cis.gob.mx

(17)

Nombre y firma del sujeto

Testigo 1

(19)

Nombre, dirección, relación y firma

(18)

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 2

(19)

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

INSTRUCTIVO DE LLENADO

NO.	DATO	ANOTAR
1	Logotipo	Colocar en la parte superior derecha de la hoja el (los) logotipo (s) de las instituciones participantes.
2	Nombre del estudio	El nombre completo sin abreviaturas del protocolo de investigación que fue autorizado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS.
3	Patrocinador externo	El nombre completo del patrocinador externo (si aplica).
4	Lugar y fecha	El sitio, día, mes y año cuando se llena el formato.
5	Número de registro	El número de registro otorgado por el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación Científica del Instituto Mexicano del Seguro Social.
6	Justificación y objetivos del estudio	Describir en términos simples el fin para el que se realiza la investigación y su justificación.
7	Procedimientos	Describir todos los procedimientos que se realizarán como parte del estudio y su propósito.
8	Posibles riesgos y molestias	Mencionar las molestias o riesgos asociados a los procedimientos programados.
9	Beneficios al término del estudio	Describir los beneficios que puedan obtenerse tanto para el participante como para la sociedad.
10	Información sobre resultados y alternativas de tratamiento	Establecer el compromiso de proporcionar la información actualizada sobre tratamientos alterativos actuales o que surjan durante la investigación que pudieran ser ventajosas para el paciente.
11	Participación o retiro	Hacer explícita la garantía de recibir respuesta a cualquier duda y la libertad de retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que afecte la atención médica del Instituto.

INSTRUCTIVO DE LLENADO

No.	DATO	ANOTAR
12	Privacidad y confidencialidad	Precisar el compromiso de no identificar al participante en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, y de mantener la confidencialidad de la información.
13	En caso de colección de material biológico	Anotar con una "X" en el recuadro correspondiente de acuerdo a la autorización del participante, (si aplica).
14	Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes	En su caso, señalar la disponibilidad de tratamiento médico, por daños causados por la investigación.
15	Beneficios al término del estudio	En su caso, indicar como se otorgará a los sujetos los beneficios que puedan identificarse al finalizar el estudio.
16	En caso de dudas o aclaraciones	El nombre completo del investigador responsable y sus colaboradores, matrícula, adscripción y número (s) telefónico (s).
17	Nombre y firma del sujeto	El nombre completo y firma del sujeto que participará en el protocolo de investigación.
18	Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento	Nombre completo de quien obtiene el consentimiento. En caso de personal IMSS, la matrícula.
19	Testigos 1 y 2	El nombre completo, dirección, relación y firma de los testigos del consentimiento informado del sujeto.