

Capecitabina: un quimioterápico oral en la lucha contra el cáncer de mama y colorrectal metastásico

J. CALZAS RODRÍGUEZ, B. DE LA NOGAL FERNÁNDEZ¹, J. M. ARRIETA GARMENDIA,
E. LASTRA ARAS, A. GARCÍA CASTAÑO, A. BARRIO GIL-FOURNIER¹, C. GARCÍA GIRÓN

Servicio de Oncología Médica. ¹Servicio de Farmacia. Hospital General Yagüe. Burgos

Resumen

Capecitabina es la primera de un nuevo grupo de fluoropirimidinas que ofrece unas características singulares. Por un lado, su administración oral, capaz de mimetizar la infusión continua de 5-fluorouracilo al tiempo que es un tratamiento cómodo con una mayor aceptación y cumplimiento por parte del enfermo y que evita las complicaciones y costes económicos asociados a la administración intravenosa; y por otro, una activación selectiva en el tumor que potencialmente posibilita un tratamiento localizado con la consiguiente mejora de la actividad antitumoral y reducción de la toxicidad sistémica. En las células tumorales, las concentraciones de timidina-fosforilasa, enzima crucial en la activación de capecitabina, aumentan tras la exposición previa a citotóxicos tales como los taxanos, ciclofosfamida, gemcitabina y vinorelbina, dando como resultado una actividad sinérgica. En cáncer colorrectal y de mama metastásico se ha ensayado en monoterapia o en combinación con otros quimioterápicos, tanto en tratamientos de primera línea como en pacientes previamente tratados, con muy buenos resultados en términos de eficacia y tolerabilidad.

Palabras clave: Capecitabina. Cáncer de mama metastásico. Cáncer colorrectal metastásico. Fluoropirimidinas. Eficacia. Toxicidad. Oxaliplatino. Irinotecan. Taxanos. Timidina fosforilasa.

Summary

Capecitabine is the first drug in a new fluoropyrimidine class that offers distinct characteristics. On one hand its oral administration mimics continuous fluorouracil infusion while remaining convenient—with higher patient acceptance and compliance rates—and avoiding intravenous administration-associated complications and financial costs. On other hand it provides intra-tumour selective activation, thus potentially facilitating local management and

therefore improved anti-tumour activity as well as reduced systemic toxicity. The concentration of thymidine phosphorylase—an enzyme essential for capecitabine activation—in tumour cells increases after exposure to cytotoxics such as taxanes, cyclophosphamide, gemcitabine or vinorelbine, which results in synergistic activity. It has been tried both as monotherapy and in combination with other chemotherapy agents—both in first-line regimes and in previously treated patients—against metastatic colorectal and breast cancer, results being very good in terms of efficacy and tolerability.

Key words: Capecitabine. Metastatic breast cancer. Metastatic colorectal cancer. Fluoropyrimidines. Efficacy. Toxicity. Oxaliplatin. Irinotecan. Taxanes. Thymidine phosphorylase.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en las mujeres de Europa Occidental y Norteamérica (1). Aunque su incidencia está aumentando, las tasas de mortalidad disminuyen desde 1990, probablemente debido al diagnóstico más precoz realizado por los cribajes mamográficos y al mayor empleo de la terapia adyuvante sistémica. A pesar de dichos programas de detección precoz, entre un 5-8% de las neoplasias de mama son metastásicas al diagnóstico. Además el 25-30% de los tumores de mama sin afectación axilar al diagnóstico y el 50-60% de los que presentan afectación axilar de inicio, desarrollarán diseminación metastásica a lo largo de su evolución. El cáncer colorrectal es también una neoplasia muy común en países desarrollados, la tercera en orden de frecuencia y mortalidad en ambos sexos (2). El desarrollo de la quimioterapia adyuvante a principios de los años 90 ha

Recibido: 04-09-2002
Aceptado: 19-02-2003

Correspondencia: Julia Calzas Rodríguez. Servicio de Oncología Médica. Hospital General Yagüe. Avd. del Cid, 96. 09005 Burgos. e-mail: julia_calzas@hotmail.com

supuesto una discreta mejoría en la supervivencia de los pacientes con carcinoma colorrectal pero aun así, aproximadamente el 30% de los enfermos diagnosticados en estadios B y C de Dukes, desarrollarán enfermedad metastásica. Además, un 20% de los casos se presentan de inicio como estadios avanzados, por lo que alrededor del 50% de los pacientes van a ser potencialmente candidatos a recibir tratamiento activo para enfermedad avanzada. El cáncer de mama y colorrectal metastásico continúan siendo enfermedades incurables en la actualidad, con una mediana de supervivencia de 18-24 meses y 12-18 meses respectivamente, siendo por ello, los objetivos del tratamiento exclusivamente paliativos e incluyen mejoría en la calidad de vida y la prolongación de la supervivencia.

VENTAJAS DE LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE QUIMIOTERÁPICOS

Afortunadamente estamos viviendo una época de rápidos avances en el campo de la quimioterapia y la terapia biológica, con el desarrollo de nuevos fármacos y nuevas estrategias de tratamiento que intentan mejorar la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con carcinoma de mama y colorrectal avanzado. Entre éstos se incluyen el desarrollo de agentes quimioterápicos orales que presentan como ventajas potenciales la simulación de una infusión continua prolongada por vía oral lo que resulta de gran eficacia y al mismo tiempo reduce costes económicos –al no ser necesarios los dispositivos intravenosos para administrar la quimioterapia con lo que también se evitan extravasaciones, flebitis e infecciones y trombosis de catéteres y también se evitan múltiples desplazamientos al hospital e ingresos hospitalarios– y una mayor aceptación y cumplimiento del tratamiento por parte del enfermo (3-6).

El fluorouracilo (5FU) es un antimetabolito que fue sintetizado por Heidelberger en 1957 al añadir un residuo fluorado a una molécula de uracilo (7). Desde entonces, este citostático forma parte de un gran número de esquemas terapéuticos que han mostrado su eficacia en el tratamiento de diversos tumores sólidos, como cáncer colorrectal, estómago, mama, cabeza y cuello, etc. A pesar de la relativa antigüedad de este fármaco, todavía no se conocen adecuadamente sus posibles mecanismos de acción ni se ha definido cuál es el esquema más eficaz para su administración, aunque varios ensayos aleatorizados en cáncer avanzado han demostrado que la infusión continua o prolongada de 5FU parece superior en eficacia a su administración en bolo (8). Por otra parte, su modulación con otros fármacos, especialmente el leucovorín y el metotrexate, permite aumentar su potencial terapéutico (9). Desde hace algunas décadas se han venido investigando diversos análogos del 5FU con el fin de mejorar su índice terapéutico y la aceptación del tratamiento por parte del enfermo. En este sentido, estamos asistiendo a un

notable desarrollo de las fluoropirimidinas orales (10,11) –Tegafur, UFT, S1, doxifluridina, etniluracilo y capecitabina– que presentan mejores características farmacológicas que les confiere unas ventajas potenciales sobre el 5FU. Por una parte, su administración oral permite conseguir exposiciones prolongadas de 5FU, similares a las que se logran con infusiones continuas. Por otra, en diversos modelos preclínicos han demostrado una eficacia terapéutica superior a la del 5FU, ya que consiguen unas concentraciones más elevadas de 5FU intratumoral y además, resultan menos tóxicas que el 5FU, especialmente en lo referente a la neutropenia y mucositis. Finalmente, se ha podido comprobar que la modulación de estos productos con leucovorin es factible y consigue mejorar los resultados terapéuticos.

Una de las fluoropirimidinas orales de más reciente introducción en clínica es la capecitabina (Xeloda®). También se comporta como un profármaco de 5FU. Para activarse requiere tres enzimas, la primera localizada en el hígado y las otras dos, principalmente, en los tejidos tumorales. Esta activación selectiva en el tumor, potencialmente se traduce en un aumento de la actividad antitumoral y una disminución de la exposición general al 5FU, con la consiguiente mejoría del perfil de seguridad. En cáncer colorrectal y de mama metastásico se ha ensayado en monoterapia o en combinación con otros quimioterápicos, tanto en tratamientos de primera línea como en pacientes previamente tratados, con muy buenos resultados.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

La capecitabina (N4-pentiloxicarbonil-5'-deoxi-5-fluorocitidina) es el primer carbamato de fluoropirimidina por vía oral (Fig. 1). Gracias a que posee una estructura carbamato en su molécula, capecitabina tras su administración oral se absorbe en el intestino con rapidez como molécula intacta, impidiendo la liberación de 5FU directamente en el tubo digestivo; esto reduce potencialmente el riesgo de experimentar los efectos tóxicos digestivos observados tras la administración oral de otras fluoropirimidinas que liberan directamente el 5FU en el intestino. En la primera etapa, capecitabina se hidroliza por la carboxilesterasa en el hígado y se convierte en el producto intermedio 5'-desoxi-5-fluorocitidina (5'-DFCR). La siguiente etapa está dirigida por la citidina-desaminasa, que es muy activa en el hígado y el tejido tumoral y convierte la 5'-DFCR en el segundo producto intermedio, la 5'-desoxi-5-fluoruridina (5'-DFUR) que tampoco es citotóxica. La timidina-fosforilasa, que muestra una actividad significativamente mayor en el tejido tumoral que en el tejido normal, convierte la 5'-DFUR en 5FU en la etapa de conversión final, que culmina en la liberación selectiva de 5FU en el tejido tumoral, lo que reduce al mínimo la exposición general al 5FU (Fig. 2) (12,13).

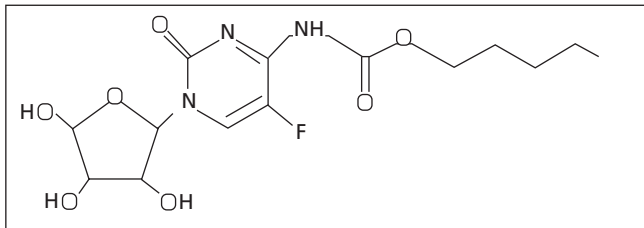


Fig. 1.- Estructura química.

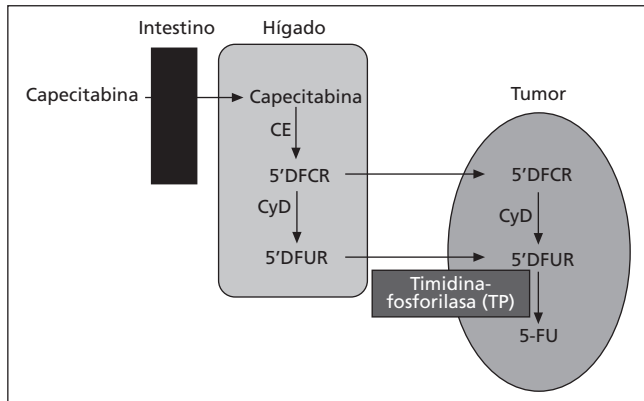


Fig. 2.- Conversión enzimática de capecitabina en 5FU.

La medición de las concentraciones de la timidina-fosforilasa (TP) en las células tumorales puede ser un indicador de la sensibilidad del tumor a capecitabina. Además, la actividad antitumoral de capecitabina se potencia si aumentan las concentraciones de TP en las células tumorales, lo cual se ha conseguido en xenoinjertos de cánceres humanos de mama y de colon tras la exposición previa a diversos citotóxicos como los taxanos, mitomicina C, cisplatino, ciclofosfamida, alcaloides de la vinca, gemcitabina, etc., y a la radioterapia (14-18) dando como resultado una actividad mucho mayor o sinérgica (esto constituye el fundamento preclínico para desarrollar regímenes que combinen estos medicamentos con capecitabina). Por último, la alta expresión y actividad de la TP en las células tumorales de los cánceres de mama y colorrectal se correlaciona con un aumento de la angiogénesis e inhibición de la apoptosis tumoral (19), lo que se traduce en un crecimiento tumoral más rápido y agresivo y a un pronóstico más desfavorable. Por tanto, capecitabina actuaría potencialmente contra las células más agresivas y, en consecuencia, ejercería su mayor actividad sobre todo en los pacientes con tumores de pronóstico más desfavorable.

Tras la administración de capecitabina y la generación de 5FU preferentemente en la zona del tumor, este último requiere la activación intracelular convirtiéndose en fluoridín-monofosfato (FUMP) para ejercer su actividad citotóxica (7). Se han descrito, al menos, 3 vías diferentes por las que el 5FU puede ejercer sus efectos antineoplásicos: a) inhibición de la timidilato sintetasa, enzima esencial

para la síntesis de la mayoría de los nucleótidos de timidina, precursor necesario en la síntesis de ADN; b) inhibición de la función del ARN y síntesis proteica; y c) incorporación al ADN provocando su ruptura. Dado que tanto el ADN como el ARN son esenciales para la división y el crecimiento celular, el efecto del 5-FU provoca un crecimiento desequilibrado y la muerte celular. El 5FU se cataboliza en hígado y otros tejidos por la acción de la dihidropirimidindeshidrogenasa (DPD), la enzima de degradación limitadora, dando como metabolito final la α -fluoro- β -alanina (FBAL) sin actividad antiproliferativa. La deficiencia en DPD puede conducir a un aumento de la toxicidad de capecitabina.

FARMACOCINÉTICA

Los estudios farmacocinéticos (20-24) han demostrado que capecitabina tras la administración oral después de la ingesta de alimentos, se absorbe en el intestino sin metabolizarse de forma rápida y casi completa. Después de la toma oral, el tiempo que tardan en alcanzar concentraciones plasmáticas máximas los metabolitos de capecitabina, 5'-DFCR, 5'-DFUR y 5FU, es aproximadamente de 2 horas, lo que indica que la capecitabina se metaboliza con gran rapidez hacia 5-FU, aunque las concentraciones plasmáticas alcanzadas de 5FU sean bajas. Las concentraciones descienden exponencialmente con semividas ($t_{1/2}$) de 0,6-0,8 horas y como consecuencia de esta breve $t_{1/2}$ no hay indicios de que se acumulen en el plasma tras la administración de dosis múltiples cada 12 horas. A las dosis máximas toleradas de capecitabina, la media de las concentraciones plasmáticas de 5FU son equiparables a las que se obtienen con infusiones continuas de 5FU a dosis bajas de 300 mg/m². Capecitabina se une relativamente poco a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina, y dicha unión no depende de la concentración. Esta escasa unión hace que las posibilidades de desplazamiento de moléculas unidas a las proteínas por el efecto de capecitabina sean mínimas y favorece la penetración en los tejidos. El 96% de la dosis administrada de capecitabina se recoge en orina siendo la excreción fecal mínima. El principal metabolito excretado por vía urinaria es la FBAL. En humanos (25), la concentración de 5FU que alcanza la capecitabina en tejido tumoral es, en promedio, 3 veces superior a la que se detecta en tejido sanos y aproximadamente 20 veces superior a las del plasma. Sin embargo, cuando se administra 5FU en bolus o infusión continua, su distribución no muestra estas diferencias (26), lo que refleja la ausencia de selectividad por el tumor.

No se han advertido diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos y los metabolitos fundamentales 5'-DFUR, 5FU y FBAL en pacientes con insuficiencia hepática basal leve o moderada (27) causada por metástasis hepáticas en comparación con los pacientes con función hepática normal, por lo que no es necesari-

rio ajustar previamente la dosis en esta población de enfermos. No se disponen de datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática grave. En base a un estudio de farmacocinética en pacientes neoplásicos con insuficiencia renal leve a grave (28) en el momento inicial, capecitabina está contraindicado en insuficiencia renal basal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min) y en los enfermos con insuficiencia renal basal de carácter moderado (aclaramiento de creatinina 30-50 ml/min) se recomienda reducir la dosis inicial de capecitabina al 75% de la dosis inicial habitual. La edad, ajustado el aclaramiento de creatinina, no tiene un efecto adicional significativo sobre la farmacocinética de capecitabina y sus metabolitos.

DOSIFICACIÓN Y PAUTA DE ADMINISTRACIÓN

Se han llevado a cabo diversos estudios en fase I con capecitabina administrado como monoterapia intermitente (2 semanas de tratamiento y una semana de descanso) o continua (sin periodo de descanso de la medicación) (20,21) o en combinación con leucovorín (22), y un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y en fase II (29) para identificar la pauta posológica más adecuada de capecitabina. En todos estos estudios capecitabina (Xeloda®) se ha administrado por vía oral dos veces al día en los 30 minutos siguientes al desayuno y la cena, aproximadamente cada 12 horas, en régimen ambulatorio. Se identificó que el régimen de monoterapia intermitente era el régimen más adecuado para el desarrollo clínico ulterior, basándose en los resultados más favorables de eficacia, la tolerabilidad y el índice terapéutico. La dosis recomendada fue de 1.250 mg/m² administrados dos veces al día, equivalente a una dosis diaria total de 2.500 mg/m², durante 14 días seguidos de un periodo de descanso de siete días.

APLICACIÓN CLÍNICA E INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer colorrectal

La eficacia de varios regímenes de capecitabina (pauta continua, intermitente o combinada con leucovorín) fue evaluada en un estudio fase II randomizado (29) de pacientes con cáncer colorrectal metastásico, el cual demostró una tasa de respuestas similar, del 21-24%. La adición de ácido fólico no pareció potenciar la eficacia de capecitabina e indujo una toxicidad más intensa, especialmente toxicidad cutánea en forma de síndrome mano-pie y diarrea. Aunque la incidencia de acontecimientos adversos fue ligeramente mayor con la monoterapia intermitente que con la continua, la mediana de tiempo hasta la progresión fue superior para la primera (7,5 meses vs

4,2 meses). Los investigadores recomendaron emplear capecitabina en pauta intermitente en los ensayos ulteriores de cáncer colorrectal en fase III y de cáncer de mama en fase II, por la favorable relación eficacia-toxicidad, la mayor intensidad de dosis y la menor pendiente de la dosis frente a la toxicidad.

Dos grandes ensayos clínicos internacionales fase III (30,31), idénticamente diseñados y multicéntricos y un análisis integrado prospectivo de los datos de ambos estudios (32,33), apoyan la indicación de capecitabina (Xeloda®) como monoterapia para el tratamiento en primera línea del cáncer colorrectal metastásico. En estos estudios, se distribuyó aleatoriamente a 1.207 pacientes a recibir capecitabina o el régimen de referencia de 5FU en bolus más leucovorín de la Clínica Mayo, considerado en los años 90 en muchos países como tratamiento estándar. Se obtuvo una tasa significativamente superior de respuestas con capecitabina (25,7 vs 16,7%) que era el objetivo principal de ambos estudios, con un tiempo hasta la progresión (4,7 vs 4,6 meses) y una supervivencia global (12,9 vs 12,8 meses) equivalentes para ambas ramas de tratamiento (Tabla I y Fig. 3). Los resultados del análisis de seguridad pusieron de manifiesto que la capecitabina se toleraba mejor que el 5FU/leucovorín con una incidencia significativamente menor de diarrea, estomatitis, náuseas y alopecia. Sólo el síndrome mano-pie, que es característico de la exposición prolongada al 5FU, fue más común en los enfermos que recibieron capecitabina. En la rama de Xeloda® hubo una incidencia significativamente menor de neutropenia grado 3-4 con una frecuencia significativamente inferior de fiebre neutropénica/sepsis, y globalmente una incidencia significativamente menor de hospitalizaciones relacionadas con el tratamiento. La reducción de la dosis por acontecimientos adversos fue menos frecuente y más tardía con capecitabina.

En el año 2000 se publicaron los resultados de cuatro grandes ensayos clínicos en fase III (34-37) en el contexto de primera línea, que demostraron que la adición de irinotecan u oxaliplatino al tratamiento basado en 5FU mejoraba significativamente las tasas de respuesta y el intervalo hasta la progresión de la enfermedad (y la supervivencia global en los dos estudios con irinotecan). Esto ha llevado a establecer que en la actualidad estos regímenes sean considera-

Tabla I. Ensayos fase III en cáncer colorrectal 5FU+LV (Mayo) vs capecitabina (2.500 mg/m²/d x 14d/3s)

Esquema	N	RO (%)	SLP _m (meses)	SV _m (meses)
Capecitabina	602	26,6	5,2	13,2
FU + LV		17,9	4,7	12,1
Van Cutsem 2001		p=0,013	p=0,65	p=0,33
Capecitabina	605	24,8	4,3	12,5
FU + LV		15,5	4,7	13,13
Hoff 2001		p=0,005	p=0,672	p=0,974

Eficacia de capecitabina/5FU-LV en los dos fases III. N: número de pacientes; RO: respuestas globales; SLP_m: mediana de la supervivencia libre de progresión; SV_m: mediana de la supervivencia global.

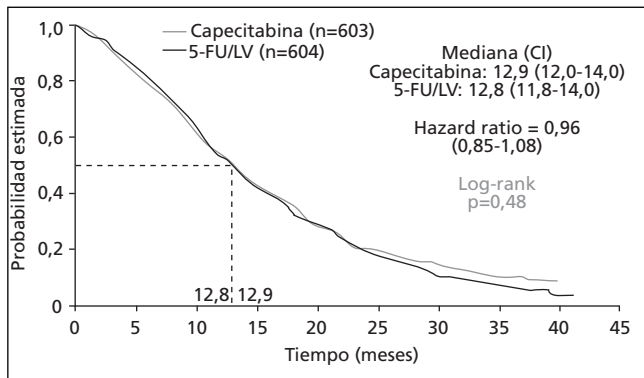


Fig. 3.- Supervivencia global capecitabina/5FU-LV.

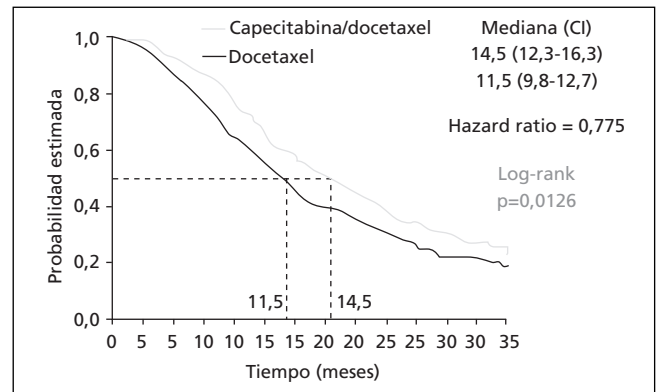


Fig. 4.- Supervivencia global capecitabina-docetaxel.

dos como estándar, y por tanto, regímenes de referencia en el cáncer colorrectal avanzado. Capecitabina, como una alternativa más cómoda y potencialmente más eficaz y mejor tolerada que el 5FU/leucovorín, resulta muy atractiva para combinarse con irinotecan y oxaliplatino. Se han realizado diversos fases I de dichas combinaciones recomendándose las siguientes dosis: capecitabina 1000 mg/m² dos veces al día, los días 1-14, más 250 mg/m² de irinotecan (38,39) u oxaliplatino 130 mg/m² (40) cada 3 semanas. En estudios posteriores fase II (39,41-43) estos regímenes han mostrado una actividad antitumoral alentadora (en torno a 45% de respuestas globales) con una toxicidad manejable. La EORTC (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) ha diseñado un ensayo fase III de irinotecan/capecitabina en comparación con irinotecan/leucovorín/5FU en infusión, para esclarecer si en un futuro Xeloda® será el integrante estándar de la combinación como tratamiento de primera línea.

Cáncer de mama

Los datos provenientes de un estudio clínico fase III multicéntrico apoyan la indicación de capecitabina en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico tras fallo a terapia citotóxica que incluya una antraciclina. En este estudio (44) se aleatorizaron 511 pacientes a la administración de docetaxel en monoterapia o en combinación con capecitabina (45). La supervivencia resultó mayor en la rama de tratamiento combinado (14,5 meses vs 11,5 meses) (Fig. 4). Los índices de respuesta globales fue del 42 vs 30% con diferencias significativamente estadísticas. El tiempo hasta progresión de la enfermedad, objetivo principal del estudio, fue también significativamente superior en el brazo tratado con capecitabina (6,1 vs 4,2 meses). El perfil de seguridad del tratamiento combinado fue favorable siendo los acontecimientos adversos más frecuentes la diarrea, estomatitis y síndrome mano-pie. Las pacientes tratadas sólo con docetaxel experimentaron más fiebre neutropénica, y mialgias-artralgias, como consecuencia de

la mayor dosis de docetaxel administrada en la rama de monoterapia. Por último, se observó que en las pacientes que reciben docetaxel solo, el tratamiento más efectivo cuando progresa la enfermedad al mismo (46) es la monoterapia con Xeloda®, de ahí que se esté llevando a cabo un ensayo que compara la combinación de capecitabina/docetaxel con la administración secuencial de los dos medicamentos.

Varios ensayos clínicos fase II (47-51) apoyan la indicación de capecitabina en monoterapia para el tratamiento de pacientes que no hayan respondido a los taxanos ni a un régimen de quimioterapia con antraciclina o bien para aquellos pacientes en los que no esté indicada una terapia posterior con antraciclina. Los resultados de estos estudios revelan que la capecitabina en esta población de pacientes pretratadas intensamente, induce una tasa impresionante de respuestas cercanas al 25% y una supervivencia muy prometedora (aproximadamente 12 meses) con un perfil de seguridad favorable.

La monoterapia con Xeloda® también representa un tratamiento prometedor de segunda y primera línea para el cáncer de mama metastásico, cuya seguridad y eficacia se comparan favorablemente con la del paclitaxel (52) o el tratamiento de combinación CMF (ciclofosfamida, metotrexate y 5FU) intravenoso (53).

Finalmente, el perfil favorable de seguridad, en particular la baja incidencia de mielosupresión, junto con la actividad demostrada y el sinergismo con ciertos fármacos en estudios preclínicos, apoyan el uso de capecitabina en nuevos tratamientos de combinación. En ensayos fase I/II se ha evaluado en combinación con paclitaxel (54-56), docetaxel/epirubicina (57,58), docetaxel/doxorubicina (53), epirubicina/ciclofosfamida, vinorelbina (59,60) y trastuzumab (61) con resultados muy esperanzadores.

EFEITOS ADVERSOS

Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con el tratamiento con capecitabina observadas en

los dos ensayos fase III (24,25) y en el ensayo fase II (23) de cáncer colorrectal así como en los ensayos fase II (44-46,62) de cáncer de mama fueron trastornos gastrointestinales, especialmente diarrea (50%, grave 13%), náuseas (43%, grave 4%), vómitos (28%, graves 4%) y estomatitis (25%, grave 4%), síndrome mano-pie o eritrodisestesia palmo-plantar (53%, grave 16%), astenia (24%, grave 3%), anorexia (11%, grave 1%) e hiperbilirrubinemia (23%). Se registró únicamente un 5% de mielosupresión grado 3 ó 4 y alopecia. La mayoría de las reacciones adversas son reversibles y no requieren discontinuación permanente de la terapia, aunque puede ser necesario suspender o reducir la dosis.

CONCLUSIONES

A pesar de que han transcurrido más de 40 años desde la aparición del 5FU, este fármaco continúa desempeñando un papel fundamental en la estrategia terapéutica de muchos tumores sólidos, pero presenta algunos inconvenientes importantes (bajo índice terapéutico, biodisponibilidad oral impredecible, etc.), por lo que se han buscado otras fluoropirimidinas de nuevo diseño con mejores características farmacológicas. La capecitabina, tras su administración oral, consigue mayores niveles tumorales de 5FU aprovechando las grandes concentraciones intratumorales de la timidina-fosforilasa, enzima crucial en la activación de esta fluoropirimidina oral, lo que evita una exposición general excesiva y, potencialmente, mejora la

tolerabilidad manteniendo una gran actividad antitumoral. En cáncer colorrectal metastásico los resultados de dos grandes ensayos aleatorizados y en fase III, donde se comparó el tratamiento de primera línea con capecitabina o con 5FU/leucovorín, han demostrado que la administración oral es al menos tan eficaz y es mejor tolerada. Actualmente, existe un especial interés por su combinación con irinotecan y oxaliplatino, con datos de estudios fases II que demuestran ser esquemas muy activos y con un perfil de seguridad aceptable, por lo que en un futuro próximo, capecitabina podría sustituir al 5FU como integrante habitual de estas combinaciones para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal. Un ensayo en fase III de pacientes con cáncer de mama avanzado tratadas previamente con antraciclinas ha demostrado que la adición de capecitabina a docetaxel mejora significativamente la supervivencia global con un perfil manejable de efectos adversos. Para las pacientes que recaen estando en tratamiento con taxanos, capecitabina ha sido aprobada, basándose en los datos de un gran ensayo en fase II y en estudios de confirmación. Además, los prometedores resultados de los estudios en fase II indican que la monoterapia con capecitabina puede ser útil como tratamiento de primera y segunda línea para el cáncer de mama metastásico. Por último, se están efectuando ensayos clínicos para evaluar capecitabina en otros tumores sólidos que se tratan habitualmente con 5FU y en los que la timidina-fosforilasa es muy activa como el cáncer de páncreas, de estómago, de ovario, y renal, lo que hace de la capecitabina una droga con un futuro muy prometedor.

Bibliografía

- Jardines L, Haffty BG, Doroshow JH. Breast Cancer. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. 6th edition. Melville: PRR, 2002. p. 195-218.
- Ellenhorn JD, Coia LR, Alberts SR, Hoff PM. Colorectal cancer. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, Wagman LD, eds. Cancer Management: a Multidisciplinary Approach. 6th edition. Melville: PRR 2002. p. 295-318.
- Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preference for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-15.
- Borner M, Schöffski P, de Wit R. A randomised crossover trial comparing oral UFT + leucovorin and intravenous fluorouracil + leucovorin for patient preference and pharmacokinetics in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 191a (abstract 741).
- DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2557-67.
- Twelves C, Boyer M, Findlay M, Cassidy J, Wetzel C, Barker C, et al. Capecitabine improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma. *Eur J Cancer* 2001; 37: 597-604.
- Chu E, Mota AC, Fogarasi MC. Antimetabolites. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 394-98.
- Meta-Analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-308.
- Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
- González-Barón M. Fluoropirimidinas orales en el tratamiento del cáncer. 1ª ed. Barcelona: Doyma, 1999.
- Sharma S, Saltz KB. Oral Chemotherapeutic agents for Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2000; 5 (2): 99-107.
- Miwa M, Ura M, Nishida M, Sawada N, Ishikawa T, Mori K, et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-81.
- Ishikawa T, Utoh M, Sawada N, Nishida M, Fukase Y, Sekiguchi F, et al. Tumor selective delivery of 5-fluorouracil by capecitabine, a new oral fluoropyrimidine carbamate, in human cancer xenografts. *Biochem Pharmacol* 1998; 55: 1091-7.
- Sawada N, Ishikawa T, Fukase Y, Nishida M, Yoshikubo T, Ishituka H. Induction of thymidine phosphorylase activity and enhancement of capecitabine efficacy by Taxol/Taxotere in human cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 1013-9.

15. Endo M, Shinbori N, Fukase Y, Sawada N, Ishitsuka H, Tanaka Y. Induction of thymidine phosphorylase expression and enhancement of efficacy of capecitabine or 5'-deoxy-5-fluorouridine by cyclophosphamide in mammary tumor models. *Int J Cancer* 1999; 83: 127-34.
16. Ishitsuka H. Capecitabine: preclinical pharmacology studies. *Invest New Drugs* 2000; 18: 343-54.
17. Sawada N, Fujimoto-Ouchi K, Ishikawa T, Tanaka Y, Ishituka H. Antitumour activity of combination therapy with capecitabine plus vinorelbine, and capecitabine plus gemcitabine in human tumor xenograft models. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002 (Abstract 5388).
18. 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* 1999; 5: 2948-53.
19. Matsura T, Kuratate I, Teramachi K, Osaki M, Fukuda Y, Ito H. Thymidine phosphorylase expression is associated with both increase of intratumoral microvessels and decrease of apoptosis in human colorectal carcinomas. *Cancer Res* 1999; 59: 5037-40.
20. Mackean M, Planting A, Twelves C, Schellens J, Allman D, Osterwalder B, et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2977-85.
21. Budman DR, Meropol NJ, Reigner B, Creaven PJ, Lichtman SM, Berghorn E, et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-802.
22. Cassidy J, Dirix L, Bissett D, Reigner B, Griffin T, Allman D, et al. A phase I study of capecitabine in combination with oral leucovorin in patients with intractable solid tumors. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 2755-61.
23. Judson IR, Beale PJ, Trigo JM, Aherne W, Crompton T, Jones D, et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of ¹⁴C-labelled drug. *Invest New Drugs* 1999; 17: 49-56.
24. Reigner B, Blesch K, Weiddekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 85-104.
25. Schüller J, Cassidy J, Dumont E, Roos B, Durston S, Banken L, et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration in colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-7.
26. Kovach JS, Beart RW. Cellular pharmacology of fluorinated pyrimidines in vivo in man. *Invest New Drugs* 1989; 7: 13-25.
27. Twelves C, Gynne-Jones R, Cassidy J, Schuller J, Goggin T, Roos B, et al. Effect of hepatic dysfunction due to liver metastases on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1696-702.
28. Poole C, Gardiner J, Twelves C, Johnston P, Harper P, Cassidy J, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics and tolerability of capecitabine in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2002; 49: 225-34.
29. Van Cutsem E, Findlay M, Osterwalder B, Kocha W, Dalley D, Pazdur R, et al. Capecitabine, an oral fluoropyrimidine carbamate with substantial activity in advanced colorectal cancer: results of a randomized phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1337-45.
30. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
31. Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2282-92.
32. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, Hoff P, Bajetta E, Boyer M, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13 (Supl. 2): 566-75.
33. Twelves C on behalf of the Xeloda Colorectal Cancer Group. Capecitabine as first-line treatment in colorectal cancer: pooled data from two large, phase III trials. *Eur J Cancer* 2002; 38: 15-20.
34. Douillard JY, Cunningham D, Roth, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-47.
35. Saltz L, Cox J, Blanke C, Rosen L, Fehrenbacher L, Moore M, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-914.
36. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
37. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, et al. Phase III multicenter randomised trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-47.
38. Kerr DJ, Ten Bokkel Huinink WW, Bakker J, Boussard B, Frings S, Nortier JWR. CPT-11 in combination with capecitabine as first line chemotherapy for metastatic colorectal cancer (MCR): preliminary results of a phase I/II study. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 296 (abstract 1093) and *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 161^a (abstract 643).
39. DeLord J, Pierga J, Dieras V, Berthault-Cvitkovic F, Turpin L, Lokiec F, et al. Dose escalation and pharmacokinetic study of capecitabine and irinotecan in gastro-intestinal tumors. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 76 (abstract 272) and *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 100^a (abstract 397).
40. Díaz-Rubio E, Evans TRJ, Taberero J, Cassidy J, Sastre J, Eatock M, et al. Capecitabine in combination with oxaliplatin: a phase I, dose-escalation study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Ann Oncol* 2002; 13: 558-565.
41. Borner M, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1759-66.
42. Taberero J, Butts CA, Cassidy J, Conroy T, De Braud F, Díaz-Rubio E, et al. Capecitabine and oxaliplatin in combination as first line therapy for patients with metastatic colorectal cancer: results of an international multicenter phase II trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 133^a (abstract 531).
43. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol NJ. A phase II trial of oxaliplatin and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 143^a (abstract 568).
44. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub JP, Cervantes G, et al. Superior survival with docetaxel/capecitabine combination therapy in anthracycline-pretreated patients: phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 21: 2812-23.
45. Pronk LC, Vasey P, Sparreboom A, Reigner B, Planting AS, Gordon RJ, et al. A phase I and pharmacokinetic study of the combination of capecitabine and docetaxel in patients with advanced solid tumours. *Br J Cancer* 2000; 83: 22-9.
46. Miles D, Ayoub J, O'Shaughnessy JA, Cervantes G, Erikstein B, Findlay M, et al. Survival benefit with capecitabine/docetaxel vs docetaxel: analysis of post-study therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 287 (abstract 442).
47. Blum JL, Dieras V, Lo Russo PM, Horton J, Rutman O, Buzdar A, et al. Multicenter, phase II study of oral capecitabine in taxane-pretreated metastatic breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 92: 1759-68.
48. Blum J, Jones S, Buzdar A. Capecitabine in 162 patients with paclitaxel-pretreated MBC: updated results and analysis of dose modification. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 190 (abstract 693).
49. Reichardt P, Von Mickwitz G, Luck HJ, Thuss-Patience PC, Jonat W, Kölbl H, 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. *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 191 (abstract 699).
50. Fumoleau P, Largillier R, Trillet-Lenoir V, Orfeuvre H, Extra JM, Dieras V, et al. Phase II study of capecitabine in patients with advanced breast cancer, previously treated with anthracyclines and taxanes. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 285 (abstract 435) and *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 244 (abstract 247).
51. Cervantes G, Torrecillas L, Erazo A, Delgado F, Suárez T, Leonor C, et al. Capecitabine as treatment after failure to taxanes for metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19: 121^a (abstract 469).
52. Talbot D, Moiseyenko V, Van Belle, O'Reilly SM, S, Conejo EA, Ackland S, et al. Randomised, phase II trial comparing oral cape-

- citabine with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines. *Br J Cancer* 2002; 86: 1367-72.
53. O'Shaughnessy JA, Blum J, Moiseyenko V, Jones SE, Miles D, Bell, et al. Randomized, open-label, phase II trial of oral capecitabine vs a reference arm of intravenous CMF as first-line therapy for advanced/metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1247-54.
 54. Villalona-Calero MA, Blum JL, Jones SE, Diab S, Elledge R, Khoury P, et al. A phase I and pharmacologic study of capecitabine and paclitaxel in breast cancer patients. *Ann Oncol* 2001; 12: 605-14.
 55. Pérez-Manga G, Batista N, Constenla M, Guillen V, Carabantes F, Ahlgren J, et al. Efficacy and safety profile of capecitabine in combination with paclitaxel in patients with locally advanced or metastatic breast cancer: preliminary results of a phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 124 (abstract 535).
 56. Meza LA, Amin B, Hill T, Chen YM, Petralia SA, Gradishar W, et al. Capecitabine plus paclitaxel as first or second line therapy: a multicenter phase II study in metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 271 (abstract 358).
 57. Venturini M, Del Mastro L, Garrone O, Angiolini C, Merlano M, Bergaglio M, et al. Phase I, dose-finding study of capecitabine in combination with docetaxel and epirubicin as first-line chemotherapy for advanced breast cancer. *Ann Oncol* 2002; 13: 546-52.
 58. Rosso R, Del Mastro L, Durando A, Garrone O, Cherubini R, Scotto T, et al. Capecitabine in association with epirubicin and docetaxel as a first-line treatment in advanced breast cancer. A multicenter phase II study. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 69: 270 (abstract 353).
 59. Nole F, Catania C, Mandala M, Zampino MG, Munzone E, Ferretti G, et al. Phase I study of vinorelbine and capecitabine in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64: 125 (abstract 539).
 60. Welt A, Borquez D, Oberhoff C, Tewes M, Flömer F, Mohrbacher R, et al. Phase I study of capecitabine and vinorelbine in pretreated patients with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 58b (abstract 1979).
 61. Bangemann N, Kuhle A, Ebert A, Bühler H, Schiller G. Capecitabine combined with trastuzumab in the therapy of intensively pretreated HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2000; 11 (Supl. 4): 143 (abstract 653).
 62. Bajetta E, Cortinovis D, Cassata A, Siena S, Cartei G, Pinotti G, et al. Activity and safety of capecitabine and irinotecan in association as first line chemotherapy in advanced colorectal cancer (ACRC). *Eur J Cancer* 2001; 37 (Supl. 6): 293 (abstract 1082).