

Boletín técnico 01/2012 – Cabazitaxel

Por Mauricio Lema Medina MD

El cabazitaxel (Jevtana®, Sanofi, Paris) es un taxano derivado del docetaxel que ha demostrado actividad antineoplásica en modelos preclínicos y clínicos. Recientemente, obtuvo aprobación para el tratamiento de cáncer de próstata metastásico después de docetaxel. El estudio TROPIC¹, un estudio fase III en el que se comparó Cabazitaxel + Prednisona vs Mitoxantrona + Prednisona en pacientes que progresaron a docetaxel, mostró un incremento en la supervivencia global de aproximadamente 3 meses y es la base para la aprobación en ésta indicación.

Este documento tiene como objetivo explicar la forma de administración, premedicación, perfil de toxicidad, y recomendaciones para el manejo de los eventos adversos con el cabazitaxel.

TROPIC

El estudio TROPIC es un estudio Fase III que incluyó 755 pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y que progresaron durante o después del tratamiento con docetaxel. La asignación aleatoria a cabazitaxel + prednisona o a mitoxantrona + prednisona por un máximo de 10 ciclos (Figura 1). El desenlace principal fue la supervivencia global.

Estudio de fase III TROPIC: 146 centros en 26 países

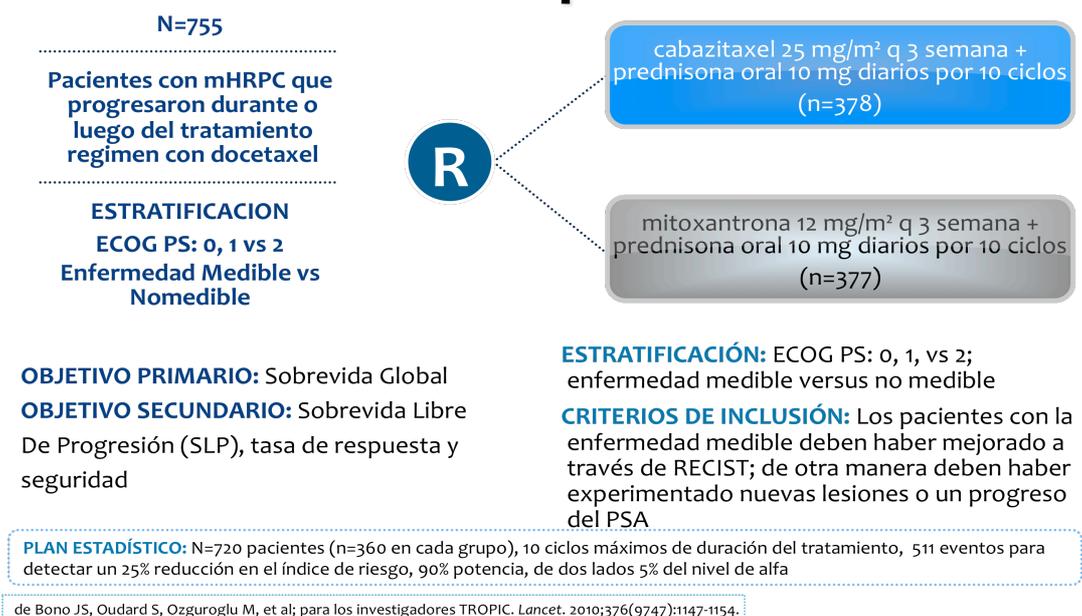


Figura 1. Diseño del estudio TROPIC (mHRPC: carcinoma de próstata resistente a la castración).

Como se puede apreciar en la Tabla 1, casi 1 de cada 5 pacientes eran mayores de 75 años, la intensidad de dosis relativa administrada fue muy similar a la planeada, sólo un minoría requirió de reducción de dosis. Todo esto apunta a que los resultados del estudio son potencialmente aplicables a una población de la comunidad usual.

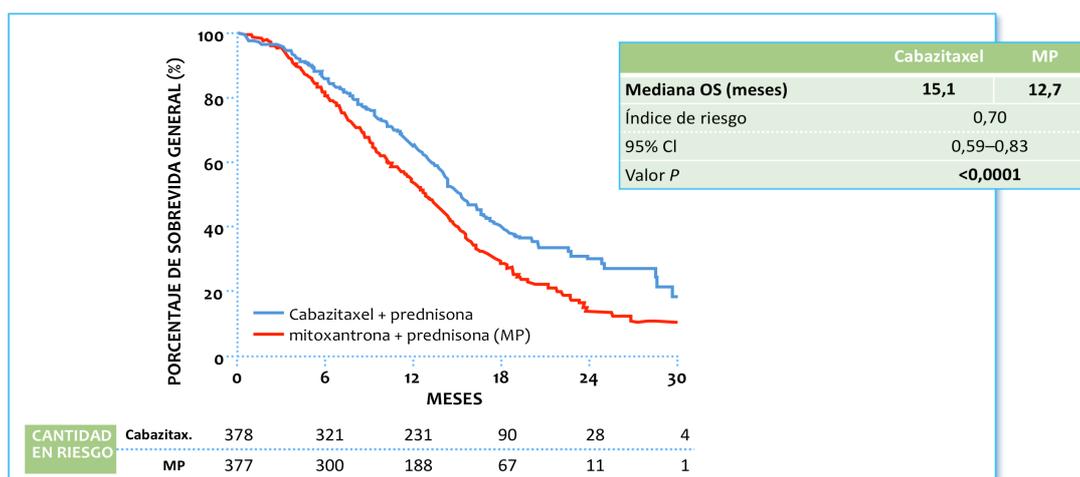
Aproximadamente 75% de los pacientes incluidos progresaron durante el tratamiento con docetaxel o dentro de los tres primeros meses de terminado el curso con éste. Ello indica que se trataba de un grupo particularmente enfermo de pacientes con cáncer de próstata, pues no obtuvieron control (o sólo un control muy precario) con el taxano inicial.

Variable	Mitoxantrona + Prednisona (n=377)	Cabazitaxel + Prednisona (n=378)
Edad mediana	67	68
≥75 años	19%	18%
Completaron 10 ciclos	12%	28%
Suspendieron por progresión	71%	48%
Suspendieron por eventos adversos	8%	18%
Número mediano de ciclos	4	6
Retrasos ≤ 9 días	6%	7%
Retrasos > 9 días	2%	2%
Intensidad de dosis relativa	97.3%	96.1%
Reducción de dosis	5%	10%

Tabla 1. Variables selectas de los grupos del TROPIC.

El estudio fue positivo con un incremento en la supervivencia mediana de 12.7 meses a 15.1 meses (HR de 0.7) (Figura 2). Convirtiéndose en un estándar para el tratamiento luego de falla a docetaxel en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración.

Objetivo Primario: Cabazitaxel Mejora Significativamente la supervivencia vs. Mitoxantrona



- La Mediana OS con cabazitaxel fue de 15.1 meses comparado con 12.7 meses con mitoxantrona, $P < 0,0001$
- 30% de reducción de riesgo relativo a muerte con cabazitaxel comparado con mitoxantrona (HR=0,70)

de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al; para los investigadores TROPIC. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-1154.

Figura 2. Supervivencia global fue superior con cabazitaxel + prednisona comparada con mitoxantrona + prednisona en el estudio TROPIC.

Una vez establecida la eficacia de esta nueva modalidad de tratamiento, dedicaremos el resto del documento a los aspectos prácticos de administración, seguridad y manejo de eventos adversos.

Dosis

La dosis de cabazitaxel es 25 mg/m²/día 1, en infusión intravenosa de 1 hora. Se repite el ciclo cada 21 días siempre y cuando el recuento absoluto de neutrófilos sea > 1500/mm³. Se recomienda la administración de Cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² cuando ha habido toxicidad sustancial en un ciclo previo (ie, neutropenia febril, neutropenia grado ≥ 3 al día 28, diarrea grado IV). La administración de la dosis en 2 horas se recomienda cuando el paciente ha exhibido reacciones infusionales leves o moderadas.

En cáncer de próstata, se indica la administración de Prednisona 10 mg vía oral, cada día, junto con el Cabazitaxel.

Premedicación

Media hora antes de la administración de Cabazitaxel se debe premedicar con un anti-histamínico H1 (ie, difenhidramina 25 mg o equivalente), corticoide (ie, dexametasona 8 mg, o equivalente), y anti-histamínico H2 (ie, ranitidina, o equivalente). Si bien el Cabazitaxel no es altamente emetogénico, se recomienda la profilaxis antiemética con un antagonista 5-HT₃ (ie, Ondansetrón 8 mg).

Cómo se suministra el Cabazitaxel

El Cabazitaxel se suministra como un kit con 2 frascos ampolla (viales). Uno de ellos contiene Cabazitaxel 60 mg (en 1.5 mL) y el otro tiene el diluyente que contiene etanol al 13% (p/p).

Modo de preparación

1. Mezcla: se translada el diluyente al frasco vial de cabazitaxel, obteniendo una concentración final de 10 mg/mL. Una vez TODO el contenido del diluyente es trasladado al cabazitaxel se debe invertir lentamente (no agitar) la mezcla resultante por unos 45 segundos. Se debe dejar reposar por unos minutos (no más de 30) para que desaparezcan la espuma (nota: puede quedar una pequeña capa de espuma en la parte superior de la mezcla. No es necesario que se disipe completamente para continuar el proceso).
2. Dilución: Se transfiere la dosis definitiva de la mezcla a una bolsa de 250 mL de Solución Salina al 0.9% o Dextrosa en agua destilada al 5%. La bolsa debe ser libre de PVC. La solución restante – denominada de perfusión – debe ser también invertida suavemente. Se debe descartar la solución de perfusión si se detectan decoloración, cristales o partículas. La solución de perfusión es estable por 8 horas a temperatura ambiente (incluida la hora de infusión), y hasta por 24 horas si es refrigerada (incluida la hora de infusión).

Efectos secundarios del Cabazitaxel

En la Tabla 2 se muestra una selección de los eventos adversos secundarios encontrados en el estudio TROPIC en pacientes con cáncer de próstata previamente tratados con docetaxel. Como se se puede apreciar, La neutropenia, diarrea y fatiga son los más importantes. La neutropenia febril ocurrió en un 8% de los pacientes y 7 de los 18 fallecimientos que ocurrieron durante el mes siguiente a la última dosis fueron causados por complicaciones relacionadas con neutropenia febril. El protocolo inicial del estudio no permitía el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas; luego de estas muertes iniciales se modificó para permitir su uso a criterio del médico tratante, y la mortalidad por neutropenia febril en los siguientes pacientes fue nula.

Toxicidades	Mitoxantrona + Prednisona (n=371)		Cabazitaxel + Prednisona (n=371)	
	Todas	G≥3	Todas	G≥3
Neutropenia	88%	58%	94%	82%
Neutropenia febril		1%		8%
Anemia	81%	5%	97%	11%
Trombocitopenia	43%	2%	47%	4%
Diarrea	11%	<1%	47%	6%
Fatiga	27%	3%	37%	5%
Náusea	23%	<1%	34%	2%
Vómito	10%	0	23%	2%
Mortalidad ≤ 30 días de la última dosis	9(2%)		18(5%)	

Tabla 2. Efectos secundarios seleccionados observados en el estudio TROPIC de Cabazitaxel + Prednisona vs Mitoxantrona + Prednisona (G es grado).

Como se puede apreciar, el Cabazitaxel no se asocia a neuropatía periférica tan común a otros taxanos.

Neutropenia

El nadir granulocítico luego de Cabazitaxel ocurre en el día 12, y 82% de los pacientes tienen un recuento de granulocitos menor de 1000/mm³ en algún momento del tratamiento con Cabazitaxel.

Para minimizar los riesgos asociados a neutropenia y neutropenia febril se recomienda: 1. Sólo administrar Cabazitaxel si el recuento absoluto de neutrófilos es $\geq 1500/\text{mm}^3$. 2. Utilizar con liberalidad los factores estimulantes de colonias granulocíticas adaptándose a las recomendaciones de la ASCO 2006 para profilaxis primaria. 3. Utilizar factores estimulantes de colonias granulocíticas cuando hay antecedente de neutropenia febril con cabazitaxel (o agente previo) en el paciente. 4. Atenuar la dosis a 20 mg/m² cuando hay antecedente de neutropenia febril o cuando hay persistencia de granulocitopenia < 1000/mm³ en el día 28 del ciclo.

Experiencias posteriores al TROPIC han mostrado que el uso de factores estimulantes de colonias granulocíticas disminuye el riesgo de neutropenia febril a 3.3% (Ahmit Bahl, comunicación durante el lanzamiento regional de Jevtana® 16/03/2012, Ciudad de Panamá, Panamá).

Diarrea

En el estudio TROPIC se evidenció diarrea grado ≥ 3 (Más de 7 deposiciones líquidas por día, que requiere hidratación por más de 24 horas, o colapso hemodinámico) en un 6% de los pacientes. En especial, se consideran de alto riesgo los pacientes que han tenido extensa irradiación pélvica. La diarrea suele ocurrir después de la infusión. Las recomendaciones usuales para el manejo de diarrea asociada a quimioterapia aplican: alta ingesta de líquidos; loperamida PRN (hasta 16 mg por día) cuando hay diarrea; evitar fibra insoluble, alcohol, cafeína, lactosa y frituras; consumir fibras solubles como arroz, fideos, pan blanco, plátanos. Si la diarrea grado 3 persiste a pesar de un tratamiento apropiado para la misma se recomienda atenuar la dosis de Cabazitaxel a 20 mg/m², y administrarlo sólo cuando hay resolución de la misma.

Reacciones de hipersensibilidad

No son comunes con el cabazitaxel, y se manejan de acuerdo con su severidad. Las reacciones potencialmente fatales (anafilaxia, eritrodermia generalizada, hipotensión y broncoespasmo) son causal de retiro inmediato y definitivo del Cabazitaxel. Otras reacciones menos severas pueden manejarse suspensión temporal de la infusión, dosis adicionales de Antagonistas H1 y Corticosteroides, esperar la mejoría de la reacción, y reiniciar la infusión más lenta (ie, 2 horas en vez de 1).

Los pacientes que han tenido reacciones de hipersensibilidad severas al Polisorbato 80 NO deben recibir Cabazitaxel.

Referencias

1. **TROPIC:** de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial **Lancet**. 2010 Oct 2;376(9747):1147-54

Bitácora de cambios

19.03.2012: Fecha de creación.

06.05.2012: Se cambia hormonorrefractario por resistente a la castración (gracias a una indicación de Andrés Ávila) y algunos errores tipográficos.