

# Efectos adversos del cabazitaxel a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> vs. 25 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con cáncer de próstata resistente a castración: análisis retrospectivo de una serie

José de Jesús Rivera-Cortez\*, Perla Pérez-Pérez y Eduardo Cárdenas-Cárdenas

Servicio de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México

## Resumen

**Introducción:** En pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRC), el estudio TROPIC estableció al cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> como el estándar de segunda línea de quimioterapia. Buscando reducir los efectos adversos, el estudio PROSELICA evaluó si la disminución en la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup> era no inferior cumpliendo el objetivo. Planteamos este estudio para conocer los efectos secundarios del cabazitaxel en nuestra población. **Materials y métodos:** Pacientes > 18 años con CPRC, tratados con cabazitaxel a dosis de 20 y 25 mg/m<sup>2</sup>, de 2014 a 2017, en población del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. **Resultados:** Se reclutaron 41 pacientes. En ambos grupos la toxicidad más común fue diarrea en > 90% de los pacientes, sin embargo, la diarrea grado 3-4 en el grupo de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> fue del 24%, en comparación con el grupo de 25 mg/m<sup>2</sup> en el que se dio en el 31.2%. Se observó un 12% de neutropenia febril en el grupo control, en comparación a ningún paciente a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>. **Conclusiones:** Se corrobora en nuestra población mejor tolerancia a cabazitaxel a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> comparada con 25 mg/m<sup>2</sup>, consideramos que debe ser un estándar el uso de dicha dosis, como parte de las herramientas disponibles para el CPRC.

**Palabras clave:** Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>. Cáncer de próstata resistente a castración. Segunda línea. Efectos adversos.

## Adverse effects of cabazitaxel at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> vs. 25 mg/m<sup>2</sup> in patients with resistant castration prostate cancer: retrospective analysis of case-series

### Abstract

**Introduction:** In patients with resistant castration prostate cancer (RCPC), the TROPIC study established cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> as the standard second-line chemotherapy. In order to reduce the adverse effects, the PROSELICA study evaluated whether the decrease in the dose of cabazitaxel at 20 mg/m<sup>2</sup> was not inferior fulfilling the objective. We propose this study to know the side effects of cabazitaxel in our population. **Materials and Methods:** Patients > 18 years with RCPC, treated with cabazitaxel at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> and 25 mg/m<sup>2</sup>, from 2014 to 2017, in a population of Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. **Results:** 41 patients were recruited. In both groups the most common toxicity was diarrhea in > 90% of the patients, however, grade 3-4 diarrhea in the 20 mg/m<sup>2</sup> cabazitaxel group was 24% compared to the 25 mg/m<sup>2</sup> group of 31.2%. A 12% of febrile neutropenia was observed in the control group compared to none patient at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup>. **Conclusions:** In our population, better tolerance of cabazitaxel at a dose of 20 mg/m<sup>2</sup> compared to 25 mg/m<sup>2</sup> is corroborated, we believe that the use of such dose should be a standard, as part of the tools available for the RCPC.

**Key words:** Cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup>. Resistant castration prostate cancer. Second line. Adverse effects.

### Correspondencia:

\*José de Jesús Rivera-Cortez  
E-mail: [jesus2489@hotmail.com](mailto:jesus2489@hotmail.com)

Fecha de recepción: 06-06-2019  
Fecha de aceptación: 01-08-2019  
DOI: 10.24875/j.gamo.19000307

Disponible en internet: 25-09-2019  
Gac Mex Oncol. 2020;19(1):3-6  
[www.gamo-smeo.com](http://www.gamo-smeo.com)

1665-9201/© 2019 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permyner. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer de próstata (CaP) es la neoplasia más común en hombres y causa importante de muertes por cáncer<sup>1</sup>. En México, según datos de GLOBOCAN 2018, se estiman 25,049 nuevos casos de CaP, lo que equivale al 13.1% de todas las neoplasias. El número de muertes estimadas por esta causa es de 6,915, lo que equivale al 8.3%<sup>2</sup>.

La terapia de deprivación androgénica (TDA), es el tratamiento estándar inicial para los pacientes con CaP<sup>3</sup>, ya sea con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o bien, castración química; ambos procedimientos son equivalentes en eficacia<sup>4</sup>. Sin embargo, la gran mayoría de los pacientes presentarán progresión de la enfermedad, considerándose entonces CPRC<sup>5</sup>, definido como progresión de la enfermedad a pesar de la TDA, ya sea bioquímica, con incremento consecutivo de Antígeno Prostático Específico (APE) en tres determinaciones con diferencia de una semana en el 50% del nadir o APE > 2 ng/ml, o radiológica, con la aparición de nuevas lesiones óseas o viscerales; además el paciente debe presentar niveles séricos de testosterona < 50 ng/dl<sup>1</sup>.

La quimioterapia citotóxica era relativamente ineficaz en estos pacientes, hasta el desarrollo de los taxanos<sup>1</sup>, como demostró el estudio TAX 327, el cual estableció al docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> trisemanal más prednisona 5 mg dos veces al día como el estándar de tratamiento para pacientes con CaP metastásico resistente a la castración<sup>6</sup>. Un esquema alternativo es el esquema bisemanal (docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup>), con beneficio en tiempo a falla a tratamiento y sobrevida global (SG) comparado con el esquema trisemanal, así como mejor perfil de toxicidad<sup>7</sup>.

Tras progresión a docetaxel, los pacientes que conservan buen estado funcional serán candidatos a nuevas líneas de tratamiento. El estudio fase III TROPIC posicionó la combinación de cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> más prednisona 10 mg/día como estándar de tratamiento de segunda línea de quimioterapia tras progresión a docetaxel<sup>8</sup>. Sin embargo, debido a la toxicidad importante presentada en este estudio, recientemente se evaluó en el estudio PROSELICA si la disminución en la dosis de cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas era no inferior a la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> trisemanal. Se obtuvo como resultado una mediana de SG de 13.4 m para la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> vs 14.5 m a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup>, demostrándose la no inferioridad<sup>9</sup>.

## Material y métodos

Se revisó el registro de pacientes con diagnóstico de CaP atendidos en el Servicio de Oncología Médica del

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de 2014 al 2017. De estos se obtuvo la siguiente información de quienes cumplieron con los criterios de inclusión: edad, estado funcional de acuerdo al Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), Gleason, líneas de tratamiento previas, dosis inicial con cabazitaxel y número de ciclos recibidos, ajuste de dosis, efectos secundarios (diarrea, neutropenia, neutropenia febril), así como disminución de dosis y si requirieron hospitalización, además del motivo de suspensión del tratamiento.

En cuanto a los criterios de inclusión del estudio, se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de CaP comprobado histológicamente, etapa clínica IV con criterios de resistencia a la castración, además debían presentar progresión a una o más líneas de tratamiento y tenían que haber recibido al menos un ciclo de tratamiento con cabazitaxel.

La respuesta al tratamiento se evaluó de acuerdo con los criterios de Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) versión 1.1 y la toxicidad se evaluó empleando los criterios de terminología común para efectos adversos versión 4 (CTCAE).

Se realizó el análisis estadístico a través del *software* STATA<sup>®</sup> versión 13.0, con objetivo de identificar una relación estadísticamente significativa de las variables en cuanto a efectos adversos asociados al tratamiento con cabazitaxel a dosis de 20 vs. 25 mg/m<sup>2</sup>. Se utilizaron estadísticos descriptivos, mediana y rango para variables cuantitativas, así como frecuencia y porcentajes para variables cualitativas. Para comparación entre grupos se usó la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para variables cualitativas y suma de rangos de Wilcoxon para variables cuantitativas.

Al tratarse de un estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo y sin riesgo para los participantes, no fue necesario obtener el consentimiento informado. Los datos obtenidos de cada uno de los pacientes se obtuvieron mediante el expediente electrónico, sin incluir intervenciones en cuanto al diagnóstico, por lo que no existió riesgo de ningún tipo para los pacientes y respetándose la confidencialidad de sus datos personales. Además, el estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## Resultados

Se reclutó a un total de 41 pacientes que recibieron cabazitaxel como parte del tratamiento del CPRC en el Servicio de Oncología Médica del Centro Médico

Nacional 20 de Noviembre del 1 de julio del 2013 al 1 de octubre del 2017; respecto a la dosis de cabazitaxel, 16 pacientes recibieron de forma inicial la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> y 25 pacientes la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>.

La mediana de edad fue de 67 años para los dos grupos. En cuanto al estado funcional, la puntuación ECOG fue de 1 en el 100% de los pacientes a la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> y en el 88% de los pacientes a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup>; es de notar que el 12% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> tenía ECOG 2.

El Gleason reportado fue de  $\geq 8$  en más del 60% de los pacientes; respecto al tratamiento previo, el 40% había recibido como línea previa inmediata docetaxel, el porcentaje restante tenía entre 2 y 3 líneas de tratamiento (abiraterona o quimioterapia). La [tabla 1](#) resume las características de los pacientes por grupo de tratamiento.

## Efectos adversos

Los efectos adversos analizados en este grupo de pacientes fueron los que han limitado su uso general de manera considerable: neutropenia, neutropenia febril y diarrea, los cuales se resumen en la [tabla 2](#).

Analizando los efectos adversos presentados con ambas dosis, la toxicidad más común fue diarrea (en > 90% de los pacientes), sin embargo, esta fue de grado 3-4 en el grupo de cabazitaxel 20 mg/m<sup>2</sup> en el 24% de los pacientes, en comparación con el 31.25% en el grupo de 25 mg/m<sup>2</sup>. La neutropenia se presentó en un 24% a la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> y grado 3-4 solo en el 4% de los pacientes, en cambio en los pacientes que recibieron la dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> se presentó neutropenia en el 18.8% y grado 3-4 en el 12.5%, no hubo eventos de neutropenia febril con 20 mg y fue del 12.5% con 25 mg.

La mediana del número de ciclos recibidos fue de 7 con 20 mg y 6 con 25 mg; la reducción de dosis fue necesaria en el 43.7% de los pacientes que recibieron 25 mg/m<sup>2</sup>, mientras que en dos pacientes que iniciaron a dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> se incrementó a 25 mg/m<sup>2</sup> en el transcurso de su tratamiento ( $p = 0.017$ ). En la [tabla 3](#) se describen los eventos adversos más importantes por grupo de tratamiento.

## Discusión

El cabazitaxel es una opción adicional para el tratamiento de pacientes con CPRC, su uso en general es limitado debido a los efectos adversos conocidos y las muertes secundarias reportadas en el estudio de aprobación; al contar con opciones con un mejor perfil de

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Característica	Pacientes dosis 20 mg/m <sup>2</sup> (n = 25)	Pacientes dosis 25 mg/m <sup>2</sup> (n = 16)	p
Edad (años)			
Mediana	67	67.5	0.728*
Rango	52-84	47-79	
ECOG (%)			
1	22 (88)	16 (100)	0.268†
2	3 (12)	0 (0)	
Gleason (%)			
$\leq 6$	1 (4)	2 (12.5)	0.499†
7	4 (16)	2 (12.5)	
$\geq 8$	15 (60)	11 (68.7)	
Desconocido	5 (20)	1 (6.3)	
Líneas de tratamiento previo (%)			
1	11 (44)	8 (50)	0.636†
2	11 (44)	7 (43.7)	
$\geq 3$	3 (12)	1 (6.3)	

\*Valor de p para el resultado de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

†Valor de p para el resultado de la prueba de Chi cuadrada  $\chi^2$ .

toxicidad como abiraterona o enzalutamida se ha restringido el uso de este medicamento. Es necesario tomar en cuenta que la secuenciación óptima de tratamiento con CPRC aún no se ha establecido, análisis retrospectivos indican que la secuencia quimioterapia-terapia oral-quimioterapia es la ideal; por tanto es importante tener presentes todas las opciones de tratamiento para obtener la mejor supervivencia en un paciente con CPRC.

El estudio PROSELICA dio a conocer que una dosis de cabazitaxel a 20 mg/m<sup>2</sup> es equivalente en eficacia comparada con una dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> y con un mejor perfil de tolerancia<sup>9</sup>. En el estudio FIRSTANA, al comparar docetaxel con cabazitaxel, se concluye que la toxicidad puede ser menor con cabazitaxel a la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> en comparación con docetaxel, que es un fármaco ampliamente usado en el CaP<sup>10</sup>.

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre se inició el uso de cabazitaxel a dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> de acuerdo con el estudio TROPIC<sup>8</sup> y posteriormente se dio a 20 mg/m<sup>2</sup> con la información brindada por el estudio PROSELICA<sup>9</sup>, es por esto que se tiene una población tratada con 25 y 20 mg/m<sup>2</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue comparar el perfil de tolerancia en la población derechohabiente del ISSSTE, ya que por el estudio antes mencionado se conoce que los efectos adversos son menores. Algunos pacientes eran fuertemente tratados hasta con tres líneas de

**Tabla 2.** Tabla de eventos adversos graves por dosis inicial de cabazitaxel

Toxicidad	Pacientes dosis 20 mg/m <sup>2</sup> (n = 25)			Pacientes dosis 25 mg/m <sup>2</sup> (n = 16)		
	Grado 1 y 2 (%)	Grado 3 y 4 (%)	Total (%)	Grado 1 y 2 (%)	Grado 3 y 4 (%)	Total (%)
Neutropenia (%)	5 (20)	1 (4)	6 (24)	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (18.8)
Neutropenia febril (%)	0 (0)		0 (0)	2 (12.5)		2 (12.5)
Diarrea (%)	17 (68)	6 (24)	23 (92)	10 (62.5)	5 (31.25)	15 (93.75)

**Tabla 3.** Eventos adversos graves por dosis inicial de cabazitaxel

	Pacientes dosis 20 mg/m <sup>2</sup> (n = 25)	Pacientes dosis 25 mg/m <sup>2</sup> (n = 16)	p
Ciclos totales	7 (2-10)	6 (1-10)	0.406*
Ciclos dosis inicial	6 (2-10)	6 (1-10)	0.366*
Ajuste de dosis (%)	2 (8)	7 (43.7)	0.017 <sup>‡</sup>
Toxicidad grado 3-4 (%)	7 (28)	6 (37.5)	0.524 <sup>†</sup>
Neutropenia febril	0 (0)	2 (12.5)	0.146 <sup>‡</sup>
Hospitalizaciones (%)	8 (32)	8 (50)	0.249 <sup>†</sup>

\*Valor de p para el resultado de la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

<sup>†</sup>Valor de P para el resultado de la prueba de Chi cuadrada  $\chi^2$

<sup>‡</sup>Valor de P para el resultado de la prueba exacta de Fisher.

quimioterapia o terapia oral previa, esto también puede contribuir a una mayor incidencia de diarrea y neutropenia.

A todos los pacientes que recibieron dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> se les administró, de manera profiláctica, filgrastim o pegfilgrastim en cada uno de los ciclos. A aquellos con dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> no se les administró profilaxis con factor estimulante de colonias, excepto a cuatro pacientes, ya que el esquema de quimioterapia utilizado fue cabazitaxel más carboplatino, decisión que se tomó en aquellos cuyo cuadro clínico orientaba a una diferenciación neuroendocrina. A su vez, este factor pudo ser una causa importante del incremento de la incidencia de neutropenia y diarrea en los pacientes que recibieron dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel.

## Conclusiones

Con los datos obtenidos en este estudio, se corrobora en población mexicana la mejor tolerancia de cabazitaxel a la dosis de 20 mg/m<sup>2</sup> en comparación con 25 mg/m<sup>2</sup>, por lo que consideramos que debe ser un estándar el uso de dicha dosis, como parte de las herramientas disponibles para el CPRC.

## Bibliografía

- Prostate Cancer. Plymouth Meeting, PA: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; 2017.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424.
- Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol.* 2007;25:1596.
- Sun M, Choueiri TK, Hammvik OP, Prestone MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol.* 2016;2:500-7.
- Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, Carducci MA, Higano CS, Husain MH, et al. American Society of Clinical Oncology endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on nonhormonal therapy for men with metastatic hormone-refractory (castration-resistant) prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:5313.
- Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol.* 2008;26:242.
- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, McDermott R, Hervonen P, Ginman C, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:117-24.
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147.
- Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L, et al. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m<sup>2</sup>) and the currently approved dose (25 mg/m<sup>2</sup>) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSE-LICA. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3198-206.
- Oudard S, Fizazi K, Sengeløv L, Daugaard G, Saad F, Hansen S, et al. Cabazitaxel versus docetaxel as first-line therapy for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: A randomized phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol.* 2017;35(28):3189-97.