



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

Docetaxel en cáncer de mama metastásico multitratado



Jesús Livio Jiménez-Santos*, José Luis González-Vela, Gerardo Villarreal
y Juan Francisco González-Guerrero

Departamento de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer (CUCC), Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Estado de Nuevo León, México

Recibido el 19 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 8 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama;
Docetaxel;
Taxanos

Resumen

Introducción: El uso de docetaxel quincenal en pacientes con cáncer de mama metastásico multitratado (más de 3 líneas de tratamiento previo) es una opción segura y eficaz, tolerable en pacientes de edad avanzada y en condiciones frágiles.

Objetivo: Demostrar la eficacia y seguridad del docetaxel administrado cada 15 días a los pacientes con cáncer de mama metastásico previamente tratado con más de 3 esquemas de quimioterapia incluyendo el uso de paclitaxel y/o docetaxel de forma adyuvantes o neoadyuvante. Sabiendo que el concepto de reutilización de fármacos (*rechallenge*) en un momento adecuado ha demostrado ser eficaz en subgrupos específicos de pacientes.

Material y métodos: Se seleccionaron mujeres entre 21 y 80 años de edad, que hubieran recibido tratamiento en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL, en Monterrey N.L. durante los años 2013 al 2015, considerando las siguientes variables para su análisis: edad, estado menopáusico, estado de receptores hormonales, sobreexpresión de HER2 *neu*, localización de los sitios metastásicos, estado funcional 0-3 y comorbilidades.

Resultados: Un total de 16 pacientes fueron evaluables, de las 19 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 9 presentaron respuesta parcial (del 35%), 7 pacientes se mantuvieron con enfermedad estable, la supervivencia libre de progresión media fue de 5.2 meses (intervalo de confianza: 3.1-10.3 meses).

Conclusiones: Los pacientes con enfermedad recurrente 2 años después de la terapia previa con taxanos son los más beneficiados, ya que pueden recibir nuevamente taxanos. Los predictores de mayor importancia para el uso efectivo de docetaxel fueron la presencia de metástasis visceral y la duración del intervalo libre de enfermedad.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Teléfono: +52 04581 1504 4324.

Correo electrónico: jesuslivio@gmail.com (J.L. Jiménez-Santos).

KEYWORDS

Breast cancer;
Docetaxel;
Taxanes

Docetaxel in multiple treated metastatic breast cancer**Abstract**

Introduction: Docetaxel every 15 days could be an option for patients with progression after already having therapy with three treatment lines, since it may be safe and effective in advanced, elderly, and fragile patients.

Objective: To demonstrate the efficacy and safety of docetaxel in patients with metastatic cancer and a background of chemotherapy treatment with paclitaxel or docetaxel as adjuvants, as well as having presented with disease progression in a period of less than a year.

Material and methods: Women aged between 21 and 89 years old treated in the *Centro Universitario Contra el Cáncer* of the UANL in Monterrey NL, México, from 2013 to 2015. Variables considered were: age, menopausal status, hormone receptors status, over expression of HER2 neu, location of metastatic sites, performance status 0-3, and comorbidities.

Results: Only 16 patients were evaluable among the 19 patients meeting the inclusion criteria. Nine patients (35%) had a partial response, and seven patients had stable disease status. Median progression free survival was 5.2 months; 95% CI; 3.1-10.3 months.

Conclusions: Patients with relapsing disease within 2 years after previous therapy with taxanes benefited most, since they may receive taxanes again. The most important predictors for docetaxel efficacy were visceral metastases, and the duration of the disease free interval.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En México, el cáncer de mama es la segunda neoplasia más frecuente en la población femenina, con el consecuente impacto en mortalidad. La incidencia mundial del cáncer de mama es de 38.9 casos por cada 1,000 mujeres. El cáncer de mama ocupa el primer lugar de las neoplasias malignas entre las mujeres del noreste de nuestro país^{1,2}. La introducción de los taxanos a mediados de la década de los noventa marcó un avance significativo en el tratamiento del cáncer de mama metastásico. Paclitaxel, por ejemplo, es una sustancia que fue aislada a partir de la corteza del árbol «tejo del Pacífico» (*Taxus brevifolia*) y cuya actividad antitumoral fue descrita inicialmente en la década de los sesenta en modelos animales, y, después, en humanos con melanoma, cáncer de mama, pulmón y colon.

Posteriormente se descubrió docetaxel, un derivado semisintético más potente que paclitaxel, el cual se obtiene de extractos del tejo europeo (*Taxus baccata*), y fue aprobado por la FDA (1996) como tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado y metastásico, después del fracaso de la quimioterapia previa con antraciclinas. Desde luego, ello es de gran relevancia para el tratamiento del cáncer de mama³.

El mecanismo de acción de ambos es la inhibición dinámica de la ultraestructura microtubular de la célula neoplásica, de tal forma que promueven la polimerización de los microtúbulos e inhiben la despolimerización, lo que resulta en la detención del ciclo celular en las fases G2/M que, finalmente, causará la muerte celular o apoptosis a través de la vía mitocondrial.

Estructuralmente, docetaxel difiere de paclitaxel en la posición 3' de la cadena lateral y en la posición 10' en el anillo de la deacetil-bacatina III⁴.

Los taxanos se dirigen a la subunidad β del heterodímero de la tubulina, componente clave de los microtúbulos. En cuanto a la eficacia de los taxanos en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, se han reportado tasas de respuesta global, que oscilan entre el 30% y el 70% cuando son utilizados en una primera línea de tratamiento para el cáncer de mama metastásico en pacientes no previamente expuestos o vírgenes a taxanos.

Es de interés mencionar que los pacientes con mutaciones del gen BRCA1 presentan tasas de respuesta más bajas a los taxanos (23 vs. 38%) y obtienen una mediana de supervivencia libre de progresión más corta (2.2 vs. 4.9 meses) frente a los pacientes sin mutaciones BRCA1⁵.

Las pacientes con cáncer de mama multitratadas enfrentan un pronóstico desfavorable para la función y la vida. Las opciones de tratamiento se reducen a medida que se avanza en las líneas de tratamiento citotóxico que se han utilizado en los diferentes esquemas de quimioterapia con actividad para esta etapa de la enfermedad.

La evidencia con alto peso por múltiples estudios aleatorizados de fase III ha demostrado la eficacia de los taxanos (paclitaxel o docetaxel) como monofármacos citotóxicos en la etapa metastásica del cáncer de mama, por lo que son considerados tratamientos de primera línea recomendados por la NCCN⁶.

Lo que se pretende demostrar en este estudio de fase II es que la tasa de respuesta y la eficacia de los taxanos no disminuyen significativamente, al grado de no brindar ningún beneficio clínico en las personas que previamente han estado expuestas a ellos.

Los taxanos, además de ser fármacos efectivos como monoterapia citotóxica, se pueden combinar con otros fármacos –incluidas las terapias blanco dirigidas con anticuerpos como trastuzumab– si la expresión biológica del

tumor lo amerita. Dicho de otro modo, si el tumor expresa HER2 *neu*, el fármaco citotóxico logra mejores resultados en términos de mayores tasas de respuesta y períodos más prolongados de supervivencia libre de enfermedad con docetaxel, así como también en los tumores que no sobre expresan HER2 *neu* ni receptores de estrógenos y/o progesterona. Un ejemplo de lo anterior es que la combinación de taxanos + bevacizumab es más eficaz en términos de beneficio clínico en cáncer de mama triple negativo^{6,7}.

El beneficio clínico de administrar docetaxel quincenal a pacientes que han progresado después de más de 3 líneas de tratamiento con quimioterapia –incluso aquellas con exposición previa a taxanos– se traduce en seguridad y eficacia porque es un régimen tolerable en pacientes de edad avanzada y/o con condiciones frágiles.

La actividad tumoral sin tratamiento conlleva sufrimiento debido al deterioro en la calidad de vida de los pacientes (dolor, disnea, etc.). No obstante, el paciente puede ser aliviado al lograr una respuesta clínica sintomática con fármacos que, administrados a una dosis y periodicidad adecuadas, puedan promover tasas de respuestas más altas que el resto de los citotóxicos, sin ocasionar toxicidad inaceptable a los pacientes. Dicha mejoría puede ser medible y observada por medio de estudios de imagen.

Docetaxel, administrado de manera quincenal a dosis de 45 mg/m² puede lograr respuesta clínica y objetiva mediante el control de la enfermedad, que incluye respuestas parciales, respuestas completas y enfermedad estable, además de toxicidad baja⁷.

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de docetaxel administrado quincenalmente en pacientes con cáncer de mama metastásico, previamente tratadas con otras líneas de quimioterapia –incluida la exposición previa a paclitaxel o docetaxel en cualquier momento de la enfermedad metastásica– y en pacientes que hubieran recibido los taxanos en la adyuvancia y hubieran presentado progresión de la enfermedad en un período menor a un año. Igualmente, se reportó el promedio del porcentaje de respuestas clínicas obtenidas. La media del período libre de progresión en esta población de pacientes con este manejo y el control de la enfermedad (es decir la suma de las respuestas completas + las respuestas parciales + enfermedad estable) obtenido con este tratamiento fueron reportados.

La calidad de vida se examinó mediante el análisis por subgrupos de pacientes: pacientes con receptores de estrógenos positivos y negativos, pacientes con y sin sobreexpresión del HER2 *neu* y la respuesta por órgano y sitio de metástasis (objetivos secundarios).

Material y métodos

Criterios de inclusión: mujeres mayores de 21 años de edad y menores de 80, que habían sido tratadas en el Centro Universitario contra el Cáncer de la UANL en Monterrey N.L. durante los años 2013 al 2015, y que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión para este estudio:

- Confirmación histológica de cáncer de mama metastásico (extendido a órganos distantes).

- Antecedente de haber recibido 3 esquemas o más de quimioterapia citotóxica, en las cuales se haya incluido paclitaxel o docetaxel (exposición a taxanos).
- Con actividad tumoral medible y evaluable por imagen en cualquier órgano distante.
- Plenamente conscientes y bien orientadas para autorizar su consentimiento informado.

Las variables que se utilizaron para este estudio fueron:

- Edad
- Estado menopáusico
- Estado de receptores hormonales
- Sobreexpresión del receptor HER2 *neu*
- Localización de los sitios metastásicos
- Estado funcional (PS) 0-3
- Comorbilidades.

Las pacientes seleccionadas con cáncer de mama metastásico multitratado recibieron una dosis de docetaxel de 45 mg/m² de superficie corporal, cada 2 semanas. Un ciclo estaba comprendido por la administración de 2 dosis; una en el día 1 y otra el día 15.

La evaluación clínica de las pacientes consistió en exploración física, revisión de revisión de biometría hemática. Los estudios de imagen simples se solicitaban cada 2 ciclos, y los estudios de imagen con contraste cada 3 ciclos.

Los principales objetivos que se buscaba reportar fueron:

- Supervivencia libre de progresión.
- Supervivencia global, tasa de respuesta, control de la enfermedad, calidad de vida.
- Toxicidad acorde al CTCAE V 4.0.
- Medidas del beneficio clínico.
- Respuesta acorde a los criterios RECIST V 1.1.
- Calidad de vida acorde al cuestionario FACT-T.

Criterios de exclusión

- Que el sitio único de enfermedad metastásica sea el sistema nervioso central.
- Pacientes en estado funcional 3 de la escala ECOG PS.
- Pacientes que se presenten con neuropatía grado 3 por exposición previa a taxanos.
- Pacientes masculinos con cáncer de mama metastásico.

Resultados

En una revisión de los últimos 5 años de la estadística de la prevalencia de la población en etapa clínica IV (enfermedad metastásica) de dicho centro, se encontró un promedio del 10% (110 pacientes en un año), de los cuales solo el 25% alcanza a recibir una cuarta de línea de tratamiento citotóxico, ya que la mayoría de las pacientes fallece antes de llegar a este escenario. De tal forma que nuestro objetivo, en este estudio prospectivo de fase II, sin aleatorización, no podía superar las 20 pacientes en un año.

Con 16 pacientes evaluables de los 19 que cumplieron los criterios de selección, 9 presentaron respuesta parcial (del 35%), 7 se mantuvieron con enfermedad estable, la supervivencia libre de progresión media fue de 5.2 meses (intervalo

de confianza: 3.1-10.3 meses). Hubo mejoría en la calidad de vida.

Objetivos secundarios

El subtipo molecular con mayor supervivencia fue el de las pacientes que expresaban RE y respuesta parcial; con Ki-67 bajo y HER 2 *neu* negativo. Estos subgrupos de pacientes registraron 10.7 meses de tiempo libre de progresión.

Toxicidad reportada

- Neutropenia grado 3 (500-1.000/ul): 4%
- Neuropatía grado 3 (síntomas severos que limitan el cuidado personal): 1%

Discusión

Al finalizar el estudio, se encontró que la conducta a seguir en las diversas variables o subgrupos de pacientes es la siguiente:

- Las pacientes que tengan sobreexpresión del HER2 *neu* tendrán tratamiento anti-HER2 además de la quimioterapia con docetaxel.
- Las pacientes que se presenten con metástasis cerebrales podrán recibir radioterapia a encéfalo y, posteriormente, al término de la radioterapia, iniciar docetaxel.
- Las pacientes cuyos tumores expresen receptores de estrógenos y progesterona positivos recibirán el tratamiento con docetaxel: cuando exista crisis visceral y cuando se demuestre que ya han progresado a más de 2 líneas de tratamiento hormonal previamente administradas.
- En ningún caso se administrará la quimioterapia citotóxica con docetaxel, concurrente a un fármaco antiestrogénico.
- Las pacientes podrán continuar solo con la terapia hormonal cuando se haya logrado la respuesta completa de las lesiones medibles con docetaxel, y se opte por una terapia antiestrogénica no citotóxica y cuando se llegue a presentar toxicidad inaceptable con docetaxel.

Conclusiones

El factor fundamental para la reutilización de los taxanos en el cáncer de mama es el tiempo libre de progresión.

Los pacientes con recurrencia de la enfermedad 2 años después de la terapia previa con taxanos son los más beneficiados y pueden volver a recibir taxanos. El tiempo promedio mínimo para volverlos a indicar es un año si se recibieron en neoadyuvancia o adyuvancia. Los predictores más fuertes para el uso eficaz de docetaxel en este ensayo fueron la presencia de metástasis visceral y la duración del intervalo libre de enfermedad. La tasa de respuesta observada del 37% en los pacientes con un intervalo libre de enfermedad menor a un año en la etapa metastásica muestra que el uso de taxanos en esta población específica también representa una opción válida.

La tasa de respuesta fue más alta en los tumores con estado de receptores hormonales positivos, contrario a

lo que habitualmente esperaríamos en esta subpoblación. Dichos pacientes tuvieron la supervivencia libre de progresión más prolongada. Sabemos que es un grupo con un comportamiento menos agresivo que el resto y que las pacientes suelen vivir más.

Los tumores triple negativos –generalmente considerados altamente resistentes a la quimioterapia paliativa– también mostraron respuesta, si bien de corta duración y rápidamente progresaron.

La reutilización de taxanos en líneas más tardías o posteriores; es decir, el retraso en su utilización en pacientes con antecedentes de haber presentado intervalo libre de enfermedad, prolongado con estos fármacos en la neoadyuvancia o la adyuvancia, así como el retraso en su empleo en etapa metastásica, resultó en tasas de respuesta menores, pero estas pacientes habían recibido tratamiento continuo⁶.

Debido al número pequeño de muestra y a la gran heterogeneidad de esta población, concluimos que la reutilización de taxanos en pacientes bien seleccionadas sí puede lograr beneficio clínico cuyos porcentajes aceptables de respuesta clínica y tumoral son medibles, sobre todo en pacientes con enfermedad recurrente después de una neoadyuvancia o adyuvancia basada en taxanos con un intervalo libre de enfermedad de más de 2 años⁶.

Las tasas de respuesta en este escenario de pacientes multitratadas son más altas con docetaxel que las reportadas con capecitabina, vinorelbina e ixabepilona en un entorno similar (rango del 20-30%).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Uscanga-Sánchez S, Torres-Mejía G, Ángeles-Llerenas A, Domínguez-Malpica R, Lazcano-Ponce E. Indicadores del proceso de tamizaje de cáncer de mama en México: un estudio de caso. *Salud Pública Méx* [serie en Internet]. 2014;56:528–37 [citado 30 Mar 2016].
2. Mendoza-del Solar G, Echgaray A, Caso C. Perfil inmunohistoquímico del cáncer de mama en pacientes de un hospital general de Arequipa, Perú. *Rev Med Hered*. 2015;26:31–4.
3. Kaur Saharan H, Das S, Varshney P. Safety profile of Paclitaxel. *IJPLS* [serie en Internet]. 2015;6:4177–94 [citado 17 Mar 2016].
4. Churchill CD, Klobukowski M, Tuszynski JA. Elucidating the mechanism of action of the clinically approved taxanes: A comprehensive comparison of local and allosteric effects. *Chem Biol Drug Des*. 2015;86:1253–66.
5. Alken S, Kelly CM. Benefit risk assessment and update on the use of docetaxel in the management of breast cancer. *Cancer Manag Res*. 2013;5:357–65.
6. Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, et al. *Breast Cancer, Version 1.2016*. J Natl Compr Canc Netw. 2015;13:1475–85.
7. Swain S, Young-Hyuck I, Seock-Ah I, et al. Safety Profile of Pertuzumab With Trastuzumab and Docetaxel in Patients From Asia With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer: Results From the Phase III Trial CLEOPATRA. *Oncologist*. 2014;19:693–701.