



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**EFFECTOS ADVERSOS PRESENTADOS CON CABAZITAXEL
A DOSIS DE 20 MG/M² VS 25 MG/M² EN PACIENTES CON CANCER DE
PROSTATA RESISTENTE A LA CASTRACION DEL SERVICIO DE
ONCOLOGIA MEDICA DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE: ANALISIS
RETROSPECTIVO DE UNA SERIE**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA

Dr. José de Jesús Rivera Cortez

TUTOR DE TESIS

Dra. Perla Pérez Pérez

ASESOR DE TESIS

Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez

Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas

Folio de Registro: 384.2018

Ciudad Universitaria, CDMX., 2018



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.

Dr. Luis Amaro Hernández
Jefe de Enseñanza e Investigación
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Perla Pérez Pérez
Médico adscrito de Oncología Médica
y Tutor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. Eduardo Cárdenas Cárdenas
Médico Adscrito de Oncología Médica
y Asesor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez
Jefe del servicio de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dra. Aura Argentina Erazo
Profesor titular del curso de Oncología Médica
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dr. José de Jesús Rivera Cortez
Autor de Tesis
Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Dedicatorias y agradecimientos

Gracias a Dios; a mi familia por el apoyo y soporte durante mi vida y estos años de estudio, además a mis maestros por sus enseñanzas y experiencias; a mis amigos y compañeros que se han cruzado en mí camino, importantes para lograr este objetivo.

Contenido

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Planteamiento del problema.....	12
Justificación.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivo General.....	13
Objetivos específicos.....	14
Material y método.....	14
Diseño y tipo de estudio.....	14
Población de estudio.....	15
Universo de trabajo.....	15
Criterios de inclusión.....	15
Criterios de exclusión.....	16
Descripción operacional de las variables.....	16
Resultados.....	26
Discusión.....	30
Conclusiones.....	32
Referencias bibliograficas.....	33

Resumen.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de próstata es la neoplasia más común en hombres y una causa importante de muerte por cáncer. Cabazitaxel, aprobado para pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración posterior a la progresión a primera línea de tratamiento, logrando incrementar supervivencia global, sin embargo, los efectos adversos reportados en el estudio de aprobación fueron frecuentes, principalmente neutropenia y diarrea, incluso ocasionando muertes en algunos pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración, tratados con Cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² y 25 mg/m² en esquema trisemanal, en el periodo de 2014 a 2017, en población del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E.

RESULTADOS: Se reclutaron un total de 41 pacientes que recibieron cabazitaxel como parte de tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración del CMN 20 de Noviembre. La mediana de edad fue de 67 años para los dos grupos. El 100% de los pacientes a la dosis de 25 mg/m² tenía ECOG 2, mientras que un 12% de los pacientes del grupo de 20 mg/m² tenía ECOG 3. El Gleason reportado fue >8 en más del 60% de los pacientes. La toxicidad más común fue diarrea en >90%, sin embargo grado 3-4 en el grupo de 20 mg/m² fue de 24% en comparación al grupo de 25 mg/m² de 31.25%. La neutropenia se presentó en un 24% para los que recibieron 20 mg/m², en cambio los que recibieron 25 mg/m² se presentó en 18.8%, sin embargo 12.5% de estos presentó neutropenia febril.

DISCUSIÓN: Cabazitaxel es una opción adicional para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, sin embargo al contar con opciones con un mejor perfil de toxicidad se ha restringido su uso. En el Centro Médico Nacional se tiene experiencia con el uso de este fármaco tanto a dosis de 25 mg/m² como de 20 mg/m², corroborando mejor tolerancia para los pacientes que recibieron cabazitaxel 20 mg/m².

CONCLUSIONES: Con los datos obtenidos en este estudio, se corrobora en población mexicana, la mejor tolerancia de cabazitaxel a la dosis de 20 mg/m² comparada con 25 mg/m², por lo que consideramos que debe ser un estándar el uso de dicha dosis, como parte de las herramientas disponibles para el cáncer de próstata resistente a la castración.

Introducción.

El cáncer de próstata es la neoplasia más común en hombres y una causa importante de muertes por cáncer. Su incidencia difiere entre países debido a la cobertura del escrutinio con antígeno prostático específico (APE). En Estados Unidos de América se estimó 161,360 nuevos casos para 2017, representando 19% de nuevos casos de cáncer en el hombre (1).

En México, según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2003, se reportaron 6536 casos de Cáncer de próstata (CaP), lo que equivale a 5.9% de las neoplasias. El número de muertes por esta causa fue de 4 602, lo que equivale a 15.6% (2).

Una mejora en el conocimiento de la biología de la enfermedad ha logrado avances en el tratamiento desde terapias antihormonales hasta agentes citotóxicos, que han mejorado la sobrevida global en hombres con cáncer de próstata.

Mejorar el tratamiento clínico del carcinoma prostático es un objetivo de salud en México y el resto del mundo, dado que se trata de una de las neoplasias con mayores efectos en nuestra sociedad, con tasas elevadas de prevalencia y morbimortalidad entre los varones mayores. La causa primaria del CaP se desconoce a pesar de que se han identificado en alto grado los mecanismos subyacentes. En 1941, los trabajos de Huggins y Hodges demostraron que la supresión de testosterona entre los enfermos tenía efectos terapéuticos, reconociendo la deprivación androgénica como el principal tratamiento del cáncer

de próstata (3). A casi 70 años de esa observación, la supresión hormonal, así como la cirugía y la quimioterapia, son todavía los pilares del tratamiento del cáncer de próstata. El tratamiento quirúrgico, que en la forma de castración fue el abordaje primario del CaP para eliminar la producción de testosterona, evolucionó hasta la prostatectomía radical: una decisión terapéutica inmediata o mediata para la mayor parte de los pacientes (4). Sin embargo, en años recientes se ha cuestionado su valor en enfermos de edad avanzada o individuos con una comorbilidad significativa y quienes al final fallecen, en una gran proporción, por causas distintas del cáncer. Muchos de estos individuos reciben hoy día un tratamiento sintomático, con fines paliativos para no afectar su calidad de vida. La mayoría de estos sujetos son de edad avanzada y aquellos que no lo son cursan con otras enfermedades o enfrentan circunstancias que limitan las posibilidades terapéuticas convencionales.

La terapia de privación androgénica (TDA) es el tratamiento estándar inicial para los pacientes con cáncer de próstata (5). La TDA se puede lograr ya sea con orquiectomía bilateral (castración quirúrgica) o bien castración química, a través de los análogos LH-RH; ambos procedimientos son equivalentes en eficacia (6).

En hombres con cáncer de próstata metastásico, la terapia de privación androgénica generalmente puede proveer control de la enfermedad por un periodo de tiempo sustancial, sin embargo la gran mayoría de los pacientes presentan progresión de la enfermedad a pesar de niveles adecuadamente suprimidos de testosterona sérica, considerándose cáncer de próstata resistente a la castración (1).

El termino de resistencia a la castración es definido como progresión de la enfermedad a pesar de la TDA ya sea bioquímica, con incremento consecutivo de APE en 3 determinaciones con diferencia de 1 semana en 50% del nadir o APE >2ng/ml, o radiológica, con la aparición de nuevas lesiones óseas o viscerales; además el paciente debe presentar niveles séricos de testosterona <50 ng/dl (1).

Antes del desarrollo de los taxanos, la quimioterapia citotóxica fue relativamente ineficaz en hombres con cáncer de próstata resistente a la castración. En estudios iniciales, las tasas de respuestas objetivas eran de 10-20%, y la sobrevida media generalmente no excede los 12 meses. Anteriormente, el estándar de tratamiento era a base de Mitoxantrona solo demostrando beneficio sintomático. Sin embargo los esquemas basados en taxanos han sido asociados con altas tasas de control tumoral y respuesta bioquímica (antígeno prostático específico), así como beneficio en la sobrevida global (1).

Los taxanos, un grupo de fármacos inhibidores mitóticos, actúan inhibiendo el desensamble y estabilizando el uso mitótico; la actividad en los hombres con cáncer de próstata resistente a la castración fue inicialmente sugerida por varios estudios fase II con docetaxel, ya sea esquema semanal o trisemanal, con o sin prednisona; estos ensayos condujeron a la evaluación de docetaxel en estudios fase III, estableciendo la combinación de docetaxel y prednisona como el estándar de tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (7).

Como lo demostrado en el estudio TAX 327, donde 1006 pacientes con CaP metastásico resistente a la castración, vírgenes a QT, fueron aleatorizadamente asignados a docetaxel 75mg/m² trisemanal, docetaxel 30mg/m² semanal o mitoxantrona 12mg/m² cada tres semanas. Todos los pacientes recibieron prednisona 5mg VO dos veces por día; los pacientes continuaron el mantenimiento con supresión androgénica gonadal, pero los antiandrógenos fueron suspendidos 4 semanas previas al inicio de QT. El objetivo primario del estudio fue la sobrevida global. Con un seguimiento que incluyó 86% de las muertes de los pacientes, el beneficio del esquema trisemanal con docetaxel fue una mediana de sobrevida global de 19.2 m vs 17.8 m y 16.3 m para los esquemas de docetaxel semanal y mitoxantrona respectivamente (8). Las tasas de sobrevida a 3 años fueron más altas en aquellos tratados con los dos esquemas de docetaxel (18.6 y 16.6 vs 13.5% con mitoxantrona respectivamente). Ambos esquemas con docetaxel y prednisona se asociaron con un alta tasa de respuesta al antígeno prostático específico (APE) que con mitoxantrona (45 y 48 vs 32%) y una alta tasa de respuesta a al dolor (35 y 31 vs 22%). La neutropenia G3 y G4 fue más común con docetaxel trisemanal comparada con docetaxel semanal y mitoxantrona (32% vs 2 y 22%).

Con estos resultados establecen que docetaxel 75mg/m² cada 3 semanas más prednisona 5mg dos veces por día, como estándar de tratamiento para pacientes con CaP metastásico resistente a la castración (1).

Existen esquemas alternativos de docetaxel para quienes debido a mal estado funcional y comorbilidades es improbable tolerar docetaxel de forma

trisemanal. En un estudio fase III pacientes fueron aleatorizadamente asignados a docetaxel 50mg/m² cada dos semanas o cada tres semanas, ambos con prednisona. El esquema bisemanal se asoció con beneficio en tiempo a falla a tratamiento y SG comparado con el esquema trisemanal, con una disminución en la incidencia de neutropenia severa (55 vs 36%) y neutropenia febril (14vs 4%) (9).

A pesar del control logrado con Docetaxel, los pacientes que presentan progresión de la enfermedad y conservan buen estado funcional, serán candidatos a nuevas líneas de tratamiento. Cabazitaxel un derivado semisintético de taxanos, fue seleccionado para el desarrollo clínico debido a su pobre afinidad por la proteína P-gp, a diferencia de la relativa alta afinidad de docetaxel y paclitaxel. La pobre afinidad de cabazitaxel por la P-gp puede o no puede ser el principal mecanismo de acción que permita su eficacia en la clínica.

El estudio fase III TROPIC, 755 hombres, todos quienes progresaron a docetaxel fueron aleatoriamente asignados a prednisona 10mg/día más cabazitaxel 25mg/m² intravenoso (IV) cada tres semanas en comparación con mitoxantrona 12mg/m² cada 3 semanas más prednisona (10). Medicamentos como premedicación incluyeron: antihistamínicos, esteroides, y antagonistas H₂.

Los pacientes tratados con cabazitaxel mas prednisona presentaron incremento en la sobrevida global (SG), comparados con aquellos con mitoxantrona más prednisona, la sobrevida global media de 15.1m vs 12.7m. La sobrevida libre de progresión fue también significativamente prolongada, 2.8m vs 1.4m (10).

En un análisis subsecuente, el beneficio en la sobrevida fue mayor en pacientes quienes habían sido fuertemente expuestos a docetaxel, comparados con aquellos con la más baja exposición. Con un seguimiento adicional, la sobrevida estimada a 2 años, fue mayor a dos años en 27% de pacientes tratados con cabazitaxel versus 16% en aquellos tratados con mitoxantrona (10).

El esquema con cabazitaxel resultó ser significativamente más tóxico que mitoxantrona. Se observó neutropenia G3 en 82% de pacientes tratados con cabazitaxel y neutropenia febril se presentó en 8%. Diarrea fue reportada en 47% de pacientes, con G3 o mayor en 6%.

En base a estos resultados, la combinación de Cabazitaxel mas prednisona se posicionó como estandar de tratamiento de segunda línea de quimioterapia tras progresión a Docetaxel.

Sin embargo, debido a la toxicidad importante presentada en este estudio, recientemente se evaluó mediante el estudio PROSELICA si la disminución en la dosis de cabazitaxel a 20mg/m² cada 3 semanas era no inferior a la dosis de 25 mg/m² trisemanal. Se incluyeron un total de 1200 pacientes donde el objetivo primario era la sobrevida global. Obteniendo como resultado una mediana de SG de 13.4m para la dosis de 20 mg/m² vs 14.5m a dosis de 25 mg/m², cumpliendo la no inferioridad. Al evaluar los objetivos secundarios planteados, la dosis de 25 mg/m² fue superior en SLP y respuesta bioquímica a expensas de mayor toxicidad (11).

Planteamiento del problema.

El cáncer de próstata es la neoplasia sólida más frecuente en hombres mayores de 50 años y cada vez se detecta más tempranamente en países desarrollados. Sin embargo, de acuerdo con los registros epidemiológicos en México se observa que más de 60% de los pacientes acuden en etapas avanzadas, lo que representa un problema importante al disminuir la posibilidad de curación. Lo anterior refleja una necesidad apremiante en estrategias de prevención y escrutinio en esta población.

En enfermedad metastásica, existen opciones de tratamiento de deprivación androgénica y tras la progresión a la misma, convirtiéndose en un paciente resistente a la castración.

En nuestro hospital, existen pocas opciones de tratamiento en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración posterior a la progresión con docetaxel; una de ellas es la terapia con cabazitaxel.

Cabazitaxel ofrece una nueva opción terapéutica a estos pacientes, mostrando beneficio y seguridad en estudios aleatorizados, sin embargo, se desconoce el perfil de seguridad en nuestra población derechohabiente. Por todo lo anterior se planteó la siguiente pregunta de investigación ¿Cuáles son los efectos adversos de diferentes dosis de cabazitaxel en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración del CMN 20 de Noviembre?

Justificación.

Cabazitaxel es un medicamento útil, probado en pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración previamente tratados con docetaxel, al momento no se conocen datos de efectos adversos de este medicamento en nuestra población derechohabiente, por lo que realizar este estudio permitirá conocer el perfil de seguridad en esta población.

Conocer los principales efectos secundarios de Cabazitaxel en nuestra población permitirá plantear estrategias a futuro para su tratamiento y prevención.

Hipótesis.

El tratamiento con cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² trisemanal en combinación con prednisona tratados en el CMN 20 de noviembre presentará menores efectos adversos y será mejor tolerado en comparación con dosis de 25 mg/m² trisemanal.

Objetivo General.

Describir efectos adversos presentados en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración tratados con Cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² y 25 mg/m².

Objetivos específicos.

Determinar los efectos adversos que se presentan en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que reciben Cabazitaxel.

Determinar efectos secundarios que lleven a reducción de dosis o a discontinuar el tratamiento con Cabazitaxel.

Material y Métodos.

Se revisó el registro de pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata atendidos en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el periodo de 2014 al 2017, de estos, aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión se obtuvo la siguiente información: edad, estado funcional (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.

Diseño y tipo de estudio.

Tipo de estudio: Estudio de cohorte, observacional, analítico, longitudinal, retrospectivo.

Población de estudio.

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de próstata resistente a la castración, tratados con Cabazitaxel a dosis de 20 mg/m² y 25 mg/m² en esquema trisemanal, en el periodo de 2014 a 2017, en población del Centro Médico Nacional (CMN) 20 de Noviembre I.S.S.S.T.E.

Universo de trabajo.

Pacientes derechohabientes del I.S.S.S.T.E., atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, con diagnóstico de cáncer de próstata metastásico resistente a la castración tratados con cabazitaxel tras progresión a primera línea de tratamiento.

Criterios de inclusión

- Hombres mayores de 18 años
- Diagnóstico de Cáncer de próstata comprobado histologicamente
- Enfermedad metastásica
- Cumplan criterios de resistencia a la castración
- Progresión a una o más líneas de tratamiento.
- Haber recibido al menos un ciclo de cabazitaxel
- Que cuenten con expediente completo en el CMN 20 de Noviembre.

Criterios de exclusión

- Pacientes con expedientes incompletos que no documenten la respuesta al medicamento y los efectos adversos del tratamiento.

Descripción operacional de las variables.

Respuesta radiológica: Variable cualitativa nominal definida de acuerdo a los siguientes criterios clínicos y por imagen, de acuerdo a criterios de RECIST.

Criterios de Respuesta Completa (RC): Desaparición completa de toda la evidencia clínica y por imagen de la enfermedad. La presencia de ganglios linfáticos deben tener reducción en eje corto a <10 mm.

Criterios de Respuesta parcial (RP): disminución del 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana, tomando como referencia los diámetros basales.

Criterios de Enfermedad Estable. Se considera cuando el paciente no puede alcanzar los criterios necesarios para una respuesta completa o para respuesta parcial pero no cumple con los criterios de progresión de la enfermedad.

TNM PROSTATA

TX El tumor primario no puede evaluarse

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia

T1 El tumor invade la submucosa

T2 El tumor invade la muscular propia

T3 El tumor invade a través de la capa muscular propia dentro de los tejidos pericólicas

T4a Tumor penetra a la superficie del peritoneo visceral

T4b El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos

NX ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados

N0 Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1 Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales

N1a Metástasis en un ganglio linfático regional

N1b Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales

N1c Depósito(s) del tumor en la subserosa, mesenterio, o tejido pericólico no peritonealizado o perirrectal sin metástasis ganglionar regional

N2 Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

N2a Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales

N2b Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

M0 Sin metástasis distante

M1 Metástasis a distancia

M1a Metástasis confinada a un órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario, ganglio no regional)

M1b Metástasis en más de un órgano y/o Zona o el peritoneo

Toxicidad: Variable cualitativa nominal: toxicidad grado 1, 2, 3, 4 o 5. Se evaluará empleando la escala de Criterios de Terminología Común para Efectos Adversos versión 3.0 del Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI-CTCAE, ver anexo 2), al término e inicio de cada ciclo, hasta progresión y buscando determinar la incidencia de efectos adversos.

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento	En base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa Continua.	Número de años
Estado funcional	Capacidad de los pacientes con cáncer para realizar tareas rutinarias.	En base a escala de ECOG.	Cualitativa ordinal.	ECOG 0: paciente asintomático y es capaz de realizar actividades normales de la vida diaria. ECOG 1: paciente con síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque desempeña

				<p>normalmente sus actividades cotidianas. Permanece en cama durante las horas de sueño nocturno.</p> <p>ECOG 2: No es capaz de desempeñar ningún trabajo, tiene síntomas que le obligan a permanecer en la cama < 50% del día.</p> <p>ECOG 3: Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del 50% de las horas de vigilia.</p> <p>ECOG 4: Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.</p> <p>5 Muerto</p>
Quimioterapia	Tratamiento sistémico citotóxico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del padecimiento.	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa Nominal	Fármacos (e.g. 5FU, Irinotecan, Leucovorin, etc.)
Terapia Blanco	Tratamiento sistémico biológico administrado como primera, segunda o tercera línea dependiendo del	Con base en las guías de tratamiento para cada padecimiento	Cualitativa Nominal	Fármacos (e.g. Cetuximab Bevacizumab, etc.)

	padecimiento.			
Estadio clínico	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos	En base a TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal	<p>1.- Estadio 0.</p> <p>2.- Estadio I.</p> <p>3.- Estadio IIA.</p> <p>4.- Estadio IIB.</p> <p>5.- Estadio IIIA.</p> <p>6.- Estadio IIIB.</p> <p>7.- Estadio IIIC.</p> <p>8.- Estadio IV.</p>
Evento adverso	Cualquier signo desfavorable y no deseado (incluyendo hallazgo anormal de laboratorio), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un tratamiento o procedimiento médico.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cuantitativa Continua	<p>Grado 1.- Leve, asintomático o síntomas leves; solo observación clínica o diagnóstica; sin indicación de intervención.</p> <p>Grado 2.- Moderada; indicación de intervención mínima, local o no invasiva; limita las actividades instrumentales de la vida diaria.</p> <p>Grado 3.- Severa o medicamento significativa pero que no compromete inmediatamente la vida; requiere hospitalización. Limita las actividades básicas de la vida diaria, como el autocuidado.</p> <p>Grado 4.- Situación que ponen en peligro la vida. Requiere intervención urgente.</p> <p>Grado 5.- Muerte.</p>
Tolerancia	Se considerara bien tolerado cuando el paciente presente cualquiera de los siguientes	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03.	Cualitativa Ordinal	<p>1.- Bien tolerado.</p> <p>2.- Mal tolerado.</p>

	<p>aspectos por abajo del grado ≤ 3.</p> <p>Diarrea, Toxicidad hepática, neutropenia y renal</p> <p>Cuando presente al menos uno de los parámetros mencionados arriba del grado 4 se considerara no tolerado</p>			
Diarrea	<p>Trastorno caracterizado por movimientos intestinales frecuentes y acuosos.</p>	<p>En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Grado 1.- Aumento de < 4 evacuaciones al día.</p> <p>Grado 2.- Aumento de 4 a 6 evacuaciones al día.</p> <p>Grado 3.- Aumento de ≥ 7 evacuaciones al día, incontinencia o indicación de hospitalización.</p> <p>Grado 4.- consecuencias que comprometen la vida.</p> <p>Grado 5.- Muerte.</p>
Toxicidad hepática	<p>Daño, sea funcional o anatómico, del hígado inducido por compuestos químicos u orgánicos.</p>	<p>En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03</p>	<p>Cuantitativa Continua</p>	<p>Fosfatasa alcalina:</p> <p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: del límite inferior normal (ULN) a $2.5 \times$ ULN.</p> <p>Grado 2: >2.5 a $5 \times$ ULN</p> <p>Grado 3: >5 a $20 \times$ ULN</p> <p>Grado 4: $>20 \times$ ULN</p> <p>Bilirrubina:</p>

				<p>Grado 0: dentro de límite normal.</p> <p>Grado 1: > ULN a 1.5 x ULN</p> <p>Grado 2: >1.5 a 3 x ULN</p> <p>Grado 3: >3 a 10 x ULN</p> <p>Grado 4: >10 x ULN</p> <p>Transaminasas (AST y ALT) :</p> <p>Grado 0: Dentro del límite normal.</p> <p>Grado 1: >ULN a 2.5 x ULN.</p> <p>Grado 2: >2.5 a 5 x ULN.</p> <p>Grado 3: >5 a 20 x ULN.</p> <p>Grado 4: >20 x ULN.</p>
Neutropenia	Disminución en el número de neutrófilos.	<p>Hallazgo basado en resultados de laboratorio en una muestra de sangre.</p> <p>En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03</p>	Cuantitativa Continua	<p>Grado 1: <límite inferior normal - 1500/mm³.</p> <p>Grado 2: <1500 - 1000/mm³.</p> <p>Grado 3: <1000 - 500/mm³.</p> <p>Grado 4: <500 /mm³.</p>
Dermatosis (Rash)	Trastorno caracterizado por maculas, pápulas y/o pústulas.	En base a la Clasificación del NCI (National Cancer Institute), CTCAE V4.03	Cualitativa ordinal	<p>Grado 1: cubre < 10% de SC.</p> <p>Grado 2: Cubre de 10 a 30% de SC.</p> <p>Grado 3: Cubre >30% de SC.</p>

Respuesta completa	Desaparición de todas las lesiones por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Respuesta parcial	Reducción de todas las lesiones en un rango de 30% a 99% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No
Enfermedad estable	Reducción de todas las lesiones en un 30% o un incremento del tamaño no mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa dicotómica	1.- Si 2.- No
Progresión	Incremento del tamaño mayor al 30% en relación a la medición basal por estudios de imagen y exploración física	En base a criterios RECIST	Cualitativa Dicotómica	1.- Si 2.- No

Tasa de Beneficio Clínico	Porcentaje de pacientes con Respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable	En base a criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Tiempo a la progresión	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y progresión de la enfermedad	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses
Supervivencia	Tiempo medido en meses entre el ingreso al estudio y la muerte o pérdida del paciente	Criterios RECIST	Cuantitativa Continua	Tiempo en meses

Se realizó el análisis estadístico a través del software STATA 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 mg/m² vs 25 mg/m². Se utilizaron estadísticos descriptivos, mediana y rango para variables cuantitativas, así como frecuencia y porcentajes para variables cualitativas. Para comparación entre grupos se usó prueba chi cuadrada o 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 a los participantes no fue necesario el uso de cartas de consentimiento informado. Los datos obtenidos de cada uno de los pacientes se obtuvieron mediante el expediente electrónico, no incluyendo intervenciones en cuanto al diagnóstico por lo que no existió riesgo de ningún tipo para los pacientes y quedando en confidencialidad los datos personales de los mismos. Además el estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y Ética del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Resultados.

Se reclutaron un total de 41 pacientes que recibieron cabazitaxel como parte del tratamiento del CaP resistente a la castración en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del primero de julio del 2013 al primero de octubre del 2017; respecto a la dosis de cabazitaxel, 16 pacientes recibieron de forma inicial la dosis de 25 mg/m² y 25 pacientes la dosis de 20 mg/m².

La mediana de edad fue de 67 años para los dos grupos. En cuanto al estado funcional, el ECOG fue de 2 en el 100% de los pacientes a la dosis de 25 mg/m² y en el 88% de los pacientes a dosis de 20 mg/m²; es de notar que 12% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel 20 mg/m² tenía ECOG 3.

El Gleason reportado fue de ≥ 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 2-3 líneas de tratamiento (abiraterona o quimioterapia). La tabla 1 resume las características de los pacientes por grupo de tratamiento.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	Pacientes Dosis 20mg/m ² (n=25)	Pacientes Dosis 25mg/m ² (n=16)	p
Edad (años)			
Mediana	67	67.5	0.728*
Rango	52 – 84	47 – 79	
ECOG (%)			
2	22 (88)	16 (100)	0.268~
3	3 (12)	0 (0)	
Gleason (%)			
≤6	1 (4)	2 (12.5)	0.499~
7	4 (16)	2 (12.5)	
≥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)	
≥3	3 (12)	1 (6.3)	

*valor de p por prueba de suma de rangos de Wilcoxon, ~ valor de p por prueba de Chi cuadrada.

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 siguiente tabla:

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

Toxicidad	Pacientes Dosis 20mg/m ² (n=25)			Pacientes Dosis 25mg/m ² (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)

Analizando los efectos adversos presentados con ambas dosis, la toxicidad más común fue diarrea en >90% de los pacientes, sin embargo grado 3-4 en el grupo de cabazitaxel 20 mg/m² fue de 24% en comparación al grupo de 25 mg/m² de 31.25%. La neutropenia se presentó en un 24% a la dosis de 20 mg/m² y grado 3-4 solo en el 4% de los pacientes, en cambio a los pacientes que recibieron la dosis de 25 mg/m² 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 de 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 necesario en el 43.7% de los pacientes que recibieron 25 mg/m², mientras que en 2 pacientes que iniciaron a dosis de 20 mg/m² se incrementó a 25 mg/m² en el transcurso de su tratamiento (p=0.017). En la tabla 3 se describen los eventos adversos mas importantes por grupo de tratamiento:

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

	Pacientes Dosis 20mg/m2 (n=25)	Pacientes Dosis 25mg/m2 (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^
Toxicidad grado 3-4 (%)	7 (28)	6 (37.5)	0.524~
Neutropenia febril	0 (0)	2 (12.5)	0.146^
Hospitalizaciones (%)	8 (32)	8 (50)	0.249~

*valor de p por prueba de suma de rangos de Wilcoxon, ~ valor de p por prueba de Chi cuadrada, ^valor de p por prueba exacta de Fisher.

Discusión.

Cabazitaxel es una opción adicional para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, 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 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 cáncer de próstata castración resistente aún no se ha establecido, análisis retrospectivos indican que la secuencia quimioterapia-terapia oral-quimioterapia es la ideal por tanto es importante tener presente todas las opciones de tratamiento para obtener la mejor supervivencia en un paciente con cáncer de próstata resistente a la castración.

El estudio PROSELICA dio a conocer que una dosis de cabazitaxel a 20mg/m² es equivalente en eficacia comparado con una dosis de 25 mg/m² y con un mejor perfil de tolerancia (11). 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/m² comparado con docetaxel, que es un fármaco ampliamente usado en cáncer de próstata (12).

En el Centro Médico Nacional 20 de noviembre se inició el uso de cabazitaxel a dosis de 25 mg/m² de acuerdo al estudio TROPIC (10) y posteriormente se dio a 20 mg/m² con la información brindada por el estudio PROSELICA (11), es por esto que se tiene una población tratada con 25 y 20 mg/m²; 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.

En los estudios antes mencionados, no se incluían pacientes con mal estado funcional, sin embargo en la práctica médica se llegan a incluir casos muy particulares en los que se considera que podría brindarse un beneficio al dar tratamiento sistémico. De acuerdo a las características de los pacientes en nuestro estudio, hubo una población tratada con un ECOG 3, en este caso es necesario enfatizar que el estado funcional estaba dado por la carga tumoral, de mayor manera dolor óseo que impedía la realización de actividades cotidianas a pesar de uso de analgésicos, es por esto que se consideró administrar tratamiento a pesar de tener un ECOG 3, el estado funcional mejoro posterior al tratamiento.

Algunos pacientes eran fuertemente tratados hasta con tres líneas de quimioterapia o terapia oral previa esto también puede contribuir a una mayor incidencia de diarrea y neutropenia.

Todos los pacientes que recibieron dosis de 25 mg/m² se les administró de manera profiláctica filgrastim o pegfilgrastim en cada uno de los ciclos. Aquellos con dosis de 20 mg/m² 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/m² 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/m² comparada con 25 mg/m², por lo que consideramos que debe ser un estándar el uso de dicha dosis, como parte de las herramientas disponibles para el cáncer de próstata resistente a la castración.

Referencias bibliográficas.

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. 2017
2. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 2003
3. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostate cancer, I: The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Research* 1941;1:293-297
4. Mullins JK, Feng Z, Trock BJ, et al. The impact of anatomical radical retropubic prostatectomy on cancer control: the 30-year anniversary. *J Urol* 2012; 188:2219.
5. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, 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.
6. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500-507
7. Basch EM, Somerfield MR, Beer TM, 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.

8. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008; 26:242.
9. Pirkko-Lisa K, Ulrika H, Timo J, 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.
10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, 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.
11. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*. 2017 Oct 1;35(28):3198-3206.
12. Oudard S, Fizazi K, 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 Oct 1;35 (28) 3189-3197.