

Paclitaxel

M. Díaz, M.A. Campanero

Servicio de Farmacología Clínica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

(Rev Med Univ Navarra 1996; 40: 43-51).

1. Introducción y Mecanismo de acción

Paclitaxel es un terpeno aislado de la corteza de *taxus brevifolia*. Actúa promoviendo la polimerización de dímeros de tubulina para formar microtúbulos, estabilizándolos posteriormente e impidiendo su despolimerización. Para lograr su acción, se une a la subunidad β de la tubulina, en el dominio N-terminal, por un mecanismo independiente de GTP o de las proteínas asociadas a los microtúbulos. Esto supone una disminución de la concentración crítica de tubulina requerida para la polimerización, desplazando el equilibrio hacia el ensamblaje de microtúbulos y aumentando el ritmo de polimerización (1,2,3). Los microtúbulos generados, sin embargo, son anormales (más cortos y flexibles). Además, adoptan dos formas, según el momento del ciclo celular: haces (en las células en interfase), que son reversibles y están en relación con la toxicidad frente a células leucémicas cultivadas (4); y asteroides (en células en mitosis) que son irreversibles y que tendrían que ver con los efectos tóxicos. Lo que se consigue finalmente, es: 1) el bloqueo del huso mitótico y la ruptura de cromosomas; 2) la inhibición de la replicación y la migración celular. Las células quedan detenidas en la fase G2/M del ciclo celular (3).

Para poder actuar, Paclitaxel precisa que las células entren y salgan de mitosis (5), prolongando ésta de 0.5 horas a 15 horas (18). Las células generadas son multinucleadas y reversionen a la fase G1 y después intentan entrar de nuevo en fase mitótica, pero sin quedar bloqueadas en mitosis (5,6).

A baja concentración, en estudios "in vitro", Paclitaxel detiene el ciclo celular en la transición de metafase/anafase e inhibe la proliferación celular sin incrementar la masa microtubular (7). A altas concentraciones ($> 8.5 \mu\text{g/L}$), incrementa la masa de polímeros microtubulares en un 500%, aumentando las formaciones de microtúbulos en haces (7).

Paclitaxel posee, además, otros mecanismos de acción adicionales. Así, en células leucémicas humanas

cultivadas, tras 24 horas de incubación, favorece la apoptosis celular (8), habiéndose demostrado en cultivos de células de cáncer de ovario que disminuye la expresión de Bcl-2 α , gen codificador de la proteína de membrana que inhibe la muerte celular programada (9). Esta acción es dosis-dependiente en tumores sólidos (hepato-celulares o en cáncer de mama).

2. Farmacocinética

Las pautas de administración de Paclitaxel han variado en cuanto a los tiempos de infusión (3, 6, hasta 24 horas). Aunque las concentraciones plasmáticas van incrementándose a lo largo del tiempo de infusión, con independencia de lo que dure la infusión y de las dosis administradas, no está claro que las concentraciones plasmáticas alcanzadas sigan un modelo cinético lineal. Aunque entre 120-300 mg/m² se ha apreciado una dosis-dependencia de la C_{máx}. y del área bajo la curva, los resultados se han obtenido en series de pocos pacientes (10,11) y además hubo una gran variabilidad inter-individual; otros autores niegan dicha cinética lineal (12). La C_{max} alcanzada en infusiones de 3 ó 6 horas son un 90% mayores que en infusión de 24 horas (10). A dosis de 135-250 mg/m², y con distintos tiempos de infusión, la concentración en equilibrio estacionario varía de 0.20 $\mu\text{mg/L}$ (0.23 $\mu\text{mol/L}$) con dosis de 135 mg en infusión de 24 horas, a 8.54 mg/L (10 $\mu\text{mol/L}$) con dosis de 250 mg en infusión de 3 horas (10,11,13), concentraciones ampliamente superiores a la necesaria para la actividad "in vitro" (0.1 $\mu\text{mol/L}$).

La unión a proteínas plasmáticas (fundamentalmente glicoproteína α_1) es del 88-98% (14,15) y la vida media, de 3.8-16.5 horas (16), si bien la fase final de eliminación se prolonga hasta 49 horas ($t_{1/2\gamma}$). El volumen de distribución es dosis-dependiente.

El aclaramiento varía en función del tiempo de infusión: 8 L/h/m² (dosis de 175 mg en infusión de 6 horas) y 23.5 L/h/m² (dosis de 175 mg durante 24 horas). En algunos estudios (14,16) el aclaramiento es bifásico (infusiones de 3 ó 24 h); en otros estudios no es lineal (infusiones de 24 h). No está clara la repercusión del

tiempo de infusión sobre el aclaramiento total (10,17). Por otra parte, se ve afectado por Cisplatino, recomendándose en caso de terapia combinada, administrar primero Paclitaxel, pues en caso contrario disminuye su aclaramiento (pasando de 24.3 L/h/m² a 19.26 L/h/m²) y con ello los efectos indeseables.

Por vía intraperitoneal (25-175 mg/m²), la Cmáx. alcanzada en líquido peritoneal oscila entre 16-277 mg/L (19-323 µmol/L), alcanzada a los 30-60 min. El aclaramiento administrado por esta vía es de 0.42 L/m²/día y la vida media de 73.4 horas. Las concentraciones alcanzadas en líquido peritoneal administrado por esta vía son 336-2.890 veces mayores que si se administra el Paclitaxel por vía endovenosa (18).

El metabolismo de Paclitaxel es fundamentalmente hepático. El total de metabolitos identificados en bilis es de 5: 6-α-hidroxitaxol, el más cuantioso, derivado de la acción del citocromo P450, isoenzima CYP2C; y otros metabolitos monohidroxilados, originados a través del isoenzima CYP 3A (19).

El paso a través de la barrera hematoencefálica es despreciable.

3. Indicaciones

Paclitaxel fue introducido en el tratamiento del cáncer de ovario refractario a Cisplatino o Carboplatino y en pacientes con cáncer de mama avanzado. Aunque se ha utilizado en otro tipo de cánceres, los estudios publicados son muy escasos. Por otra parte, hay que tener en cuenta que no se dispone de datos de supervivencia y de datos comparativos adecuados, dado que la experiencia de su uso es relativamente corta. Numerosos estudios de Fase I han mostrado la actividad de Paclitaxel (dosis entre 15-300 mg/m²), frente a tumores sólidos tales como adenocarcinoma de origen primario desconocido, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de mama y melanoma. En estos estudios los tiempos de infusión han variado entre 3, 6, 24 o 120 horas en ciclos repetidos cada 21 días. En estudios de Fase I Paclitaxel se ha utilizado combinado con Ciclofosfamida + Cisplatino, Carboplatino, Etopósido, Metotrexate, en tumores sólidos. Igualmente, se ha asociado con radioterapia en el tratamiento de tumores de cerebro y en cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas.

3.1. Cáncer de ovario

A pesar de la terapia combinada con Cisplatino o Carboplatino + Ciclofosfamida, en los pacientes con cáncer de ovario avanzado, la mayoría de ellos recaen

y mueren de complicaciones de su enfermedad de base. Tan solo el 10-25% de las pacientes en estadio IIIC o IV (FIGO) siguen vivas al cabo de 5 años del diagnóstico, y la tasa de supervivencia total a los 5 años es del 37% (20). En monoterapia para el tratamiento de cáncer de ovario refractario, Paclitaxel se ha utilizado a dosis de 150-300 mg/m² en infusión continua de 3 o de 24 horas. La infusión endovenosa de 3 horas parece ser mejor tolerada que la de 24 horas. Las respuestas objetivas oscilan entre el 16-30% y 40% cuando se administra Paclitaxel durante 3 horas en cánceres refractarios a Cisplatino y en pacientes no tratados previamente. En el estudio publicado por Eisenhauer y cols. (21) en 382 pacientes válidos se consiguió un 19% de respuesta (parciales o completas) en los pacientes tratados con un régimen de infusión de 24 horas y del 16% en los que recibieron un régimen de infusión de 3 horas. De todas formas la respuesta fue mayor en los que recibieron una dosis de 175 mg/m² (20%) comparada con la respuesta (15%) obtenida en los que se utilizó una dosis de 135 mg/m². El tiempo medio hasta la progresión de la enfermedad fue mayor también en el subgrupo de pacientes tratados con 175 mg/m² comparados con los que recibieron 135 mg/m² y en los pacientes que recibieron un régimen de 3 horas de infusión versus 24 horas. La duración de la supervivencia fue similar en todos los grupos y se situó entre 48-51 semanas en el tiempo del análisis. En el estudio de Trimble y cols. llevado a cabo en 652 pacientes válidos, tratados con una dosis de Paclitaxel de 135 mg/m² en infusión fue de 24 horas, la supervivencia media fue de 9 meses (22). El tiempo medio de aparición de la respuesta fue de 9.2 semanas (35-300 mg/m² de Paclitaxel) y la duración media de dicha respuesta, de 2-18.6 meses (7.2 meses de media). En cuanto a la terapia combinada, hay que decir que hay pocos estudios publicados y que la mayoría de ellos reúnen escaso número de pacientes. Asociado a Cisplatino y Ciclofosfomida, en el estudio de Kohn y cols. (23), se han alcanzado respuestas globales del 59% en pacientes con cáncer de ovario avanzado que no habían recibido tratamiento previo; asociado a Ciclofosfamida, el estudio de Reed y cols. (24) obtuvo un 47% de respuestas en 15 pacientes con cáncer de ovario ya tratado previamente. Asociado a Altretamina oral, en el estudio de Behrens y cols. (25) la tasa de respuestas fue del 23% en 13 pacientes tratados previamente con Cisplatino; y en el estudio de Bruckner y cols. (26), asociado a Doxorubicina se obtuvo un 40% de respuestas en 5 pacientes que habían recibido previamente Cis-

platino. En conjunto, la respuesta a Paclitaxel asociado a otros tratamientos oscila entre el 23-100% (27). Los estudios comparativos publicados, ponen de relieve una mayor tasa de respuesta del tratamiento combinado con Cisplatino que con Ciclofosfamida (79% vs 63%), obteniéndose un intervalo libre de enfermedad mayor (17.9 meses vs 13.8).

Se ha administrado Paclitaxel intraperitonealmente (25-200 mg/m² en 1-2 L de suero salino cada 3-4 semanas a 24 pacientes) en pacientes con cáncer residual confinado a la cavidad peritoneal (18). En 2 de los 25 pacientes tratados desapareció la ascitis previa al tratamiento completamente, permaneciendo uno de ellos un año sin síntomas de recidiva. En otro estudio (28) se postula una dosis intraperitoneal de Paclitaxel de 20-60 mg/m² por semana.

3.2. Cáncer metastásico de mama

La pauta de administración de Paclitaxel en monoterapia en el tratamiento de cáncer metastásico de mama, es idéntica a la utilizada en cáncer de ovario metastásico. En conjunto, el porcentaje de respuestas oscila entre el 21-23% en el estudio de Seidman y cols (29), en 72 pacientes que habían sido previamente tratados con Doxorubicina y en los que se empleó una pauta de 175-200 mg/m² en infusión de 24 horas en ciclos cada 3 semanas; y el 61.5%, en el estudio de Reichman y cols (30), en 26 pacientes tratados previamente con otros quimioterápicos (alguno de los cuales recibieron Doxorubicina) en los que se utilizó una pauta de Paclitaxel de 180-300 mg/m² en infusión de 24 h, en un total entre 1 y 19 ciclos repetidos cada 3 semanas. En el estudio Gelmon y cols (31), realizado en 454 pacientes válidos, el porcentaje de respuestas fue del 26% en pacientes ya tratados previamente con antraciclinas (87%; en 23%, siendo resistentes a este tratamiento) con una pauta de Paclitaxel de 135 (229 pacientes) a 175 mg/m² (225 pacientes) durante 3 horas. La duración de respuesta en estos estudios osciló entre 1 y más de 13 meses. Este promedio para la respuesta en el estudio de Holmes y cols (32) fue de 3.5 meses, mientras que el tiempo medio para la progresión de la enfermedad fue de 9 meses. La supervivencia media de los participantes en este estudio fue de 24 meses. En estos estudios la respuesta no estaba correlacionada con la intensidad de la terapia previa (33) o el status de receptor de estrógenos (30, 32). Pacientes con resistencia a Doxorubicina u otras antraciclinas respondieron a Paclitaxel (30-32).

En terapia combinada, Paclitaxel asociado a Doxorubicina obtiene un porcentaje de respuestas que ha

variado entre el 44.5% y el 100%, si bien en series con pocos pacientes la dosis de Doxorubicina ha oscilado entre 45 y 75 mg/m² y se ha administrado tanto en infusiones de 72 horas como en secuencia previa a Paclitaxel (días 1 y 2), administrándose Paclitaxel el día 3º, después del Paclitaxel (los días 2 y 3), como en régimen alternativo (4 ciclos alternativos de Paclitaxel-Doxorubicina, con un total de 8 tratamientos). La administración de Paclitaxel después de Doxorubicina, permite el máximo de dosis tolerada (60 mg/m² de Doxorubicina y 160 mg/m² de Paclitaxel). La asociación de Ciclofosfamida a Paclitaxel consigue una respuesta entre el 30 y el 62%, mientras que la asociación de Cisplatino a Paclitaxel consigue respuesta en el 52-94% de los pacientes.

3.3. Cáncer de pulmón de células no pequeñas y de células pequeñas.

En pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas que no han recibido previamente otro tratamiento, en monoterapia Paclitaxel consigue un 21-24% de respuestas, con una supervivencia media de 24-40 semanas y supervivencia a un año del 42% de los pacientes. En pacientes tratados previamente con otros regímenes terapéuticos, Paclitaxel consigue una tasa de respuestas de tan solo un 14%. Las dosis utilizadas en estos estudios osciló entre 175 y 250 mg/m² en infusión de 24 horas. En combinación con Cisplatino, la tasa de respuestas es del 25-50%, mientras que la combinación con Carboplatino obtiene un porcentaje de respuestas del 22-80%. La triple combinación de Paclitaxel, Cisplatino y Etopóxido, en el estudio de Hainsworth y cols (34), realizado en 7 pacientes, obtuvo una tasa de respuestas del 86%. Hay pocos datos de la duración de la respuesta a Paclitaxel en este tipo de cáncer; tan solo en uno de los estudios (35) se obtuvo una supervivencia entre 1 y más de 5 meses, en el resto, no se dispone de datos.

En cáncer pulmonar de células pequeñas, no tratados previamente, se obtiene en los diversos estudios publicados (36-42) un 41-56% de respuestas.

3.4. Cáncer de cabeza y cuello

En el estudio de Thornton (43) de 28 pacientes con carcinoma metastásico escamoso de cabeza y cuello, dos obtuvieron una respuesta completa de 6 semanas y 3 meses de duración, respectivamente y cuatro tuvieron una respuesta parcial, tras tratamiento con 250 mg/m² de Paclitaxel en infusión de 24 horas. En el estudio de Forastier (44) de los 30 pacientes tratados con

una pauta de 250 mg/m² de Paclitaxel en infusión de 24 horas más tratamiento con GCSF, el 40% de los pacientes obtuvieron respuesta (12 de 30). En un tercer estudio publicado (45) 2 de 9 pacientes tratados con Paclitaxel en combinación con Cisplatino (75 mg/m²), obtuvieron una respuesta parcial y una completa. La duración de la respuesta completa fue de 6-17 meses mientras que las respuestas parciales se prolongaron durante 2.5-8 meses (45).

3.5. Cáncer hemático

En el linfoma no Hodgkin, Paclitaxel (200-250 mg/m² en infusión de 3 horas) consiguió un conjunto de respuestas del 42% (2 completas y 6 parciales) (46). En una serie de 22 pacientes afectos de mieloma múltiple no tratados previamente, Paclitaxel (125-150 mg/m² en infusión de 3 ó 24 horas) consiguió un 22% de respuestas parciales (5-22 pacientes) que duraron al menos 2-8 meses (47). En una serie de 19 pacientes afectos de leucemia aguda refractaria, Paclitaxel (0.75 mg/m²/min cada 4 días, 3 veces, alcanzando una dosis total de 225-405 mg/m² por ciclo) logró un 21% de respuestas (4 pacientes). En otro estudio de Fase I, en 17 pacientes tratados previamente de leucemia linfóide aguda, leucemia mieloide aguda o leucemia mieloide crónica, se obtuvieron reducciones transitorias en los blastos de sangre periférica y médula ósea, en 9 pacientes (48), pero hubo recurrencia en todos estos pacientes a las 2-4 semanas.

3.6. Otros cánceres

De 73 pacientes válidos tratados con Taxol en 3 ensayos clínicos de fase II con pacientes afectos de melanoma (49), se han obtenido respuestas parciales y completas en 12 (16.4%). Nueve pacientes adicionales obtuvieron respuestas no calificadas como respuesta parcial, y otros 10 tuvieron estabilización de su enfermedad. Dos de los que obtuvieron respuestas completas permanecieron sin enfermedad a los 33 y 46 meses. Los pacientes con enfermedad estable, con mínima respuesta o con respuesta parcial obtuvieron una respuesta que duró una media de 5 meses (1 - 17 meses). Las respuestas acaecieron en hígado, pulmón, piel y otros tejidos. Los autores concluyen que Taxol como único agente tiene una actividad comparable a la de Carbamicina, Cisplatino o Interleukina-2 en el tratamiento del melanoma metastásico (49). Según otro de los estudios publicados (50) las mejores respuestas se obtuvieron en los pacientes con melanoma de tejidos blandos.

En el estudio de Roth y cols (51), en una serie de 26 pacientes afectos de cáncer de urotelio avanzado, sin tratamiento previo quimioterápico, Paclitaxel (250 mg/m² en infusión de 24 horas + GCSF) obtuvo un 42% de respuestas objetivas, 7 de ellas completas y 4 parciales. Dos pacientes permanecieron con enfermedad estable, y en 13 pacientes la enfermedad siguió su curso. Los autores concluyen que Paclitaxel presenta una actividad significativa en pacientes con carcinoma de transición de vejiga. Finalmente, en una serie de 23 pacientes afectos de cáncer de próstata (52) Paclitaxel (135-170 mg/m² en infusión de 24 horas), tan solo consiguió un 4.3% de respuestas parciales que duraron 9 meses en uno de los 23 pacientes tratados; en 11 de ellos (47.8%) consiguió una estabilización de la enfermedad y en el 39.5% (9 pacientes) la enfermedad siguió su curso. Los autores concluyen que en el subgrupo de pacientes afectos de cáncer de próstata no refractario al tratamiento hormonal, Taxol presenta una eficacia mínima.

4. Interacciones

La administración de Paclitaxel con Doxorrubicina no altera los parámetros farmacocinéticos de ambas drogas (53). Los imidazoles (Fluconazol, Ketoconazol) inhiben in vitro el metabolismo de Paclitaxel (54), por lo que habrá que tenerlo en cuenta y valorar el riesgo-beneficio. Aunque en estudios "in vitro" Eritromicina y Cimetidina tienen poco efecto en el metabolismo hepático (55), habrá que ser cautos y valorar el riesgo-beneficio, pues no se puede descartar aumento de las concentraciones de Paclitaxel en los pacientes tratados, dada la vía de oxidación a través del citocromo P 450. No es recomendable utilizar Famotidina junto con Paclitaxel, dado que incrementa en un 30% las concentraciones de éste último (53).

5. Normas de administración

Antes de administrar Paclitaxel es necesaria premedicación para prevenir las reacciones de hipersensibilización. En general se utiliza Dexametaxona (20 mg, 12 horas antes de la infusión), antihistamínicos H1 (Difenhidramina o equivalente) 30-60 minutos antes de la infusión, y antihistamínicos H2, como Cimetidina o Ranitidina, que se suelen administrar entre 30 y 60 minutos antes de comenzar la infusión de Paclitaxel. La administración de G-CSF permite tolerar mejor la toxicidad hemática.

En todos los estudios publicados, Paclitaxel se ha utilizado cada 21 días. La repetición de los ciclos se

aconseja únicamente si la cifra de neutrófilos es superior o igual a 1.500 por μL y si la cifra de plaquetas supera las 100.000 por μL . Si la cifra de neutrófilos es menor de 500 x mL mantenido durante una semana o más o si aparece neuropatía severa, se aconseja reducir la dosis en un 20% en los sucesivos ciclos. En los tratamientos conjuntos con Cisplatino, se aconseja administrar primero Paclitaxel para disminuir la severidad de la neutropenia.

En pacientes pediátricos, las dosis máximas toleradas son mayores que en los adultos, habiéndose llegado a alcanzar dosis de 350 mg/m^2 frente a 250 mg/m^2 , alcanzada en los adultos. En pacientes con trastornos cardíacos de conducción se recomienda la monitorización continua durante la infusión de Paclitaxel. Aunque se dispone de pocos datos en pacientes con función hepática alterada, en los que presentan una bilirrubina menor o igual a 1,5 mg/dL se recomienda una dosis menor de 135 mg/m^2 ; en los que presentan una bilirrubina entre 1,6 y 3 mg/dL , una dosis máxima de 75 mg/m^2 ; y en aquellos con 3,1 mg/dL o más, se recomienda una dosis máxima de 50 mg/m^2 .

5. Tolerancia

Los efectos secundarios están en razón directa del área bajo la curva, la concentración en equilibrio estacionario y con el tiempo en que en las concentraciones permanecen por encima de un determinado nivel (57,12).

Entre los efectos secundarios derivados de la administración de Paclitaxel destacan: reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hemática, neurotoxicidad, toxicidad cardíaca y otros tales como artralgias y mialgias, los de tipo gastrointestinal, la alopecia y las anomalías bioquímicas hepáticas. Las características más relevantes de los efectos secundarios se recogen en la tabla.

En una de las revisiones (58), en un total de 402 pacientes afectos de cáncer de ovario o de mama que recibieron dosis de 135-300 mg/m^2 en infusión de 3 a 24 horas, los efectos secundarios más frecuentes fueron los mielotóxicos. El 92% de los pacientes presentó neutropenia (cifra de neutrófilos menor de 2.000 x μL); el 92%, leucopenia menor de 4.000 x μL y el 26% leucopenia menor de 1.000 x μL . La anemia se presentó en un 90% de los pacientes (hemoglobina menor de 11 gr/dL) y la trombocitopenia en el 27% (plaquetas menor de 100.000 x μL). Las reacciones de hipersensibilidad fueron del 41%, siendo únicamente el 2% severas. Entre los efectos cardiotóxicos, destacó la bradicardia durante el tiempo de infusión (10%) y las anomalías

electrocardiográficas (33%). Tan sólo un 1% de las pacientes presentaron efectos secundarios severos. La neuropatía periférica severa se presentó únicamente en el 4% de los pacientes así como las mialgias y artralgias incapacitantes que también presentaron un 4% de las pacientes. Entre los efectos secundarios gastrointestinales destacaron: náuseas y vómitos (59%), diarrea (43%) y mucositis (39%). El incremento de los niveles previos de bilirrubina se produjo en el 8% de los pacientes y el aumento de la fosfatasa alcalina en el 23%. La Aspártico-amino-transferasa se incrementó en el 16% de los pacientes.

Hay que destacar que las reacciones de hipersensibilidad durante el tiempo de infusión de Paclitaxel pueden ser reducidas al 5% con la administración de premedicación (Dexametasona y antihistamínicos de tipo H_1 y H_2). Estas reacciones no se ven modificadas sustancialmente (1% *vs* 1,6%) si se aumenta el periodo de infusión de 3 hasta 24 horas (21). Igualmente el incremento de la dosis desde 135 a 175 mg/m^2 tampoco varía sustancialmente la frecuencia de reacciones de hipersensibilidad (21). Uno de los estudios publicados recoge 32 pacientes que desarrollaron posibles reacciones de hipersensibilidad de tipo I (62); dichas reacciones consistieron en anafilaxia fatal en un paciente, disnea, sin o con broncoespasmo (81%), hipotensión (41%), angioedema (18,5%) y urticaria o reacción eritematosa (74% de los pacientes). En la mayor parte de los casos (78%) acaecieron dentro de los 10 minutos de iniciada la infusión. La premedicación previa con esteroides y antihistamínicos no fue protectora en todos los casos ya que 11 de estos pacientes la recibieron. Algunos estudios publicados recogen un 2-12% de necesidad de discontinuar el tratamiento con Paclitaxel tras la aparición de estas reacciones (13). Por otra parte, dos estudios publicados (59,60) refieren que el retratamiento con Paclitaxel previa premedicación, se llevó a cabo sin recurrencia de los síntomas o bien sólo hubo reacciones de hipersensibilidad menores (dolor de pecho moderado, rash transitorio o eritema menor).

6. Conclusiones

Hasta la fecha los resultados de los ensayos clínicos no comparativos, demuestran la eficacia de Paclitaxel como agente único en pacientes afectas de cáncer de ovario metastásico, bien en régimen de salvamento o bien como terapia primaria, alcanzándose un índice de respuestas entre el 16 y el 48%; igualmente ha demostrado su eficacia en el cáncer

Tabla 1

Características de los efectos secundarios más frecuentes asociados al uso de Paclitaxel.

Efecto adverso	Características	Referencia bibliográfica
Mielotoxicidad	dosis dependiente	62
	- 5-10 mg/m ² /d: no toxicidad significativa	
	- comienza a partir de 5-40 mg/m ² /d	62
	- A partir de 25 mg/m ² /d: se asocia de grado 3-4 de leucopenia	18
	- Administración intraperitoneal 175-200 mg/m ² /d: neutropenia (<200/L)	
Leucopenia	Dosis dependiente	61
	Disminuye al administrar G-CSF	33,30,65
	Duración: -sin G-CSF: 10 días	13,61
	- con G-CSF: 1 día	23
Fiebre neutropénica	Frecuencia: 1-6 %	61
	Necesidad de hospitalización: 18-62%	30
	Mortalidad por sepsis: 1,3 %	22
Neurotoxicidad periférica	Dosis dependiente:	
	Adultos >200 mg/m ² : aumenta la frecuencia	67
	Niños: >290 mg/m ² : comienzan los síntomas	
	420 mg/m ² : aparición de convulsiones tónico-clónicas	
	Simétrica	
	Predominio sensitivo: disestesias, parestesias, ↓ sensibilidad vibratoria, propioceptiva, térmica y de reflejos tendinosos	
	Grado:	
	leve (grado 1-2)	
	grado 3-4: 2-27%	
	No depende de la dosis acumulada	61, 50
	Más frecuente en pacientes diabéticos	61
	Más frecuentes en presencia de neuropatías previas	45
	Aparece a los 2-6 días de la administración	61, 50
	Desaparece a los 2-7 días siguientes	
	Predominio en Miembros Inferiores	61
	Cede con analgésicos	61, 50
Neuropatía autonómica	Se asocia con mialgias y artralgias	61
	Puede ser factor limitante de la dosis	32
	Puede ser el efecto secundario más molesto	50
	Poco frecuente	46
	Más frecuente en pacientes diabéticos	
	Se caracteriza por episodios de hipotensión ortostática y por debilidad generalizada	66
	Puede afectar al nervio óptico, cursando con escotomas centelleantes que se resuelven espontáneamente en minutos u horas	66
Mialgias	Puede cursar con disminución de la visión	66
	Terapia combinada: No aumenta la severidad de la neuropatía	
	Son transitorias	45
	Predominio en hombros y musculatura paravertebral	
Cardiotoxicidad	No signos inflamatorios	
	Revierte en 5-6 días	
	Se produce durante la infusión	
	La mayoría de las veces es asintomática	65
	Puede manifestarse como arritmia ventricular, bradicardia, bloqueo auriculoventricular, bloqueo de rama, isquemia cardiaca	
	La manifestación más frecuente es la bradicardia asintomática, que aparece en la mayor parte de los pacientes	63
	El tratamiento combinado con Doxorrubicina no incrementa la frecuencia de manifestaciones	63
	En pacientes afectos de cardiopatía previa, se aconseja la monitorización cardiaca durante el período de infusión	58
	Contraindicado el uso de Paclitaxel en:	
	Pacientes que presentaron infarto en los 6 meses previos	
	pacientes con antecedentes de angina	
	pacientes con insuficiencia cardiaca	
	pacientes con antecedentes de arritmias	
	pacientes en tratamiento con betabloqueantes, antagonistas de calcio o digoxina	64

metastásico de mama, con una tasa de respuestas en torno al 25-61.5% en las series publicadas. A destacar, que los pacientes incluidos en los citados estudios ya habían recibido distintas pautas quimioterápicas y que algunas de estas pacientes presentaban tumores resistentes al Cisplatino o Antraciclina. Igualmente se han obtenido resultados alentadores en el tratamiento del cáncer de ovario asociado a Cisplatino, Ciclofosfamida y Carboplatino o Doxorubicina. La pauta Cisplatino + Paclitaxel ha demostrado una eficacia superior a la de Cisplatino + Ciclofosfamida, en pacientes afectas de cáncer ovario. No obstante lo dicho, hay que esperar a la finalización de los estudios todavía en curso para hacer un balance global de las ventajas del tratamiento con Paclitaxel frente a las terapias establecidas.

Igualmente son alentadores los resultados obtenidos en el tratamiento de otro tipo de tumores como el carcinoma de células no pequeñas de pulmón, donde la

tasa de respuestas es del 21-24%; carcinoma de células pequeñas de pulmón (34-40.5%); carcinoma de cabeza-cuello (21-37% de respuestas), cáncer de urotelio (42% de respuestas), linfoma de Hodgkin (42% de respuesta), etc., todos ellos en monoterapia. Finalmente, son también alentadoras las pautas de administración de Paclitaxel junto a Carboplatino en el tratamiento del carcinoma de pulmón de células no pequeñas, donde la tasa de respuestas objetivas es del 22-56%; y la administración junto a Etopóxido o Cisplatino o Carboplatino donde la tasa de respuestas parciales es del 86-100% en series limitadas de pacientes.

En resumen: Paclitaxel debe ser considerado como agente de elección en el tratamiento del cáncer refractario de ovario y como una seria opción en el metastásico de mama si es inefectiva la Doxorubicina. Queda aún por determinar el efecto sobre la supervivencia, su tolerancia y la pauta de administración óptima.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rao S, Krauss NE, Heerding JM, et al. 3'-(p-Azidobenzamido)taxol photolabels the N-terminal 31 amino acids of β -tubulin. *J Biol Chem*; 269 (1994) 3132-4.

2. Schiff PB, Fant J, Horwitz SB. Promotion of microtubule assembly in vitro by taxol. *Nature* 277 (1979) 665-7.

3. Schiff PB, Horwitz SB. Taxol stabilizes microtubules in mouse fibroblast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 77 (1980) 1561-5.

4. Rowinsky EK, Donehower RC, Jones RJ, et al. Microtubule changes and cytotoxicity in leukemic cell lines treated with taxol. *Cancer Res* 48 (1988) 4093-100.

5. Liebmann J, Cook JA, Lipschultz C, et al. The influence of Cremophor EL on the cell cycle effects of paclitaxel (Taxol®) in human tumor cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (1994) 331-9.

6. Long BH, Fairchild CR. Paclitaxel inhibits progression of mitotic cells to G1 phase by interference with spindle formation without affecting other microtubule functions during anaphase and telophase. *Cancer Res* 54 (1994) 4355-61.

7. Jordan MA, Toso RJ, Thrower D, et al. Mechanism of mitotic block and inhibition of cell proliferation by taxol at low concentrations. *Proc Natl Acad Sci USA* 90 (1993) 9552-6.

8. Bhalla K, Ibrado AM, Tourkina E, et al. Taxol induces internucleosomal DNA fragmentation associated with programmed cell death in human myeloid leukemia cells. *Leukemia* 7 (1993) 563-8.

9. Liu Y, Hill CE, Bhalla K, et al. Evidence for involvement of tyrosine phosphorylation in apoptosis induced by taxol in a human ovarian tumor cell line (abstract 1863). *Proc Am Assoc Cancer Res* 35 (1994) 313.

10. Huizing MT, Keung ACF, Rosing H, et al. Pharmacokinetics of paclitaxel and metabolites in a randomized comparative study in platinum-pretreated ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2127-35.

11. Kearns C, Gianni L, Vigano L, et al. Non-linear pharmacokinetics of taxol in humans (abstract 341). *Proc Am Soc Clin Oncol* 12 (1993) 135.

12. Tamura T, Sasaki Y, Nishiwaki Y, et al. Phase I and pharmacokinetic study of paclitaxel administered by 3-hour infusion (abstract 322). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 132.

13. Schiller JH, Storer B, Tutsch K, et al. Phase I trial of 3-hour infusion of paclitaxel with or without granulocyte colony-stimulating factor in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 12(1994) 241-8.

14. Wiernik PH, Schwartz EL, Einzig A, et al. Phase I trial of taxol given as a 24-hour infusion every 21 days: responses observed in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 5 (1987) 1232-9.

15. Jamis-Dow CA, Klecker RW, Sarosy G, et al. Steady-state plasma concentrations and effects of taxol for a 250 mg/m² dose in combination with granulocyte-colony stimulating factor in patients with ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 33 (1993) 48-52.

16. Longnecker SM, Donehower RC, Cates AE, et al. High-performance liquid chromatographic assay for taxol in human plasma and urine and pharmacokinetics in a phase I trial. *Cancer Treat Rep* 71 (1987) 53-9.

17. Grem JL, Tutsch KD, Simon KJ, et al. Phase I study of taxol administered as a short iv infusion daily for 5 days. *Cancer Treat Rep* 71 (1987) 1179-84.

18. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 10 (1992) 1485-91.

19. Cresteil T, Monsarrat B, Alvinerie P, et al. Taxol metabolism by human liver microsomes: identification of cytochrome P450 isozymes involved in its biotransformation. *Cancer Res* 54 (1994) 386-92.

20. Ozols RF. Ovarian cancer, part II: treatment. *Curr Probl Cancer* 16 (1992) 61-126.

21. Eisenhauer EA, ten Bokkel Huinink WW, Swenerton KD, et al. European-Canadian randomized trial of taxol in relapsed ovarian cancer: high vs low dose and long vs short infusion. *J Clin Oncol*. In press.

22. Trimble EL, Adams JD, Vena D, et al. Paclitaxel for platinum-refractory ovarian cancer: results from the first 1000 patients registered to national Cancer Institute Treatment Referral Center 9103. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2405-10.

23. Kohn EC, Sarosy G, Bicher A, et al. Dose-intense taxol: high response rate in patients with platinum-resistant recurrent ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 18-24.

24. Reed E, Sarosy G, Kohn E, et al. Phase I study of paclitaxel (TAX) and cyclophosphamide (CTX) in recurrent adenocarcinoma of the ovary (abstract 1400). *Proc Am Assoc Cancer Res* 35 (1994) 234.

25. Behrens B, Copeland L, Balcerzak S, et al. A phase I taxol(T)/altretamine(A) doublet clinical trial in women with refractory ovarian cancer (OC) (abstract 868). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 271.

26. Bruckner HW, Cagnoni PJ, Lee J-M, et al. A sequence of adriamycin and taxol infusions for refractory ovarian cancer (abstract 890). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 276.

27. Spencer CM, Faulds D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 48 (1994) 794-847.

28. Francis P, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of weekly intraperitoneal (IP) taxol in patients (pts) with residual ovarian carcinoma (OC): a GOG study (abstract 813). *Proc Am Soc Clin Oncol* 12 (1993) 257.

29. Seidman AD, Barrett S, Hudis C, et al. Three hour taxol infusion as initial (I) and as salvage (S) chemotherapy of metastatic breast cancer (MBC) (abstract 65). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 66.

30. Reichman BS, Seidman AD, Crown JPA, et al. Paclitaxel and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor as initial chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 11 (1993) 1943-51.

31. Gelmon K, Nabholz JM, Bontenbal M, et al. Randomized trial of two doses of paclitaxel in metastatic breast cancer after failure of standard therapy (abstract 493). *Ann Oncol* 5 Suppl. 5 (1994) 198.

32. Holmes FA, Walters RS, Theriault RL, et al. Phase II trial of taxol, an active drug in the treatment of metastatic breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 83 (1991) 1797-805.

33. Wilson WH, Berg SL, Bryant G, et al. Paclitaxel in doxorubicin-refractory or mitoxantrone-refractory breast cancer: a phase I/II trial 96-hour infusion. *J Clin Oncol* 12 (1994) 1621-9.

34. Hainsworth JD, Miller P, Menchise A, et al. Treatment of locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with taxol (1-hour infusion, cisplatin, etoposide, and radiation therapy (RT): a phase II trial (abstract 1172). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 350.

35. Paul DM, Johnson DH, Hande KR, et al. Carboplatin © and taxol (T): a well tolerated regimen for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract 1181). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 352.

36. Chang AY, Kim K, Glick J, et al. Phase II study of taxol, merbarone and

pinoxantrone in stage IV non-small-cell lung cancer: the Eastern Cooperative Oncology Group results. *J Natl Cancer Inst* 85 (1993) 388-94.

37. Murphy WK, Fossella FV, Winn RJ, et al. Phase II study of taxol in patients with untreated advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 85 (1993) 384-8.

38. Murphy WK, Winn RJ, Huber M, et al. Phase II study of taxol (T) in patients (pts) with non-small cell lung cancer (NSCLC) who have failed platinum (P) containing chemotherapy (CTX) (abstract 1224). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 363.

39. Ruckdeschel J, Wagner Jr H, Williams C, et al. Second-line chemotherapy for resistant, metastatic, non-small cell lung cancer (NSCLC): the role of taxol (TAX) (abstract 1200). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 357.

40. Israel VK, Zaretsky S, Natale RB. Phase I/II trial of combination carboplatin and taxol in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract 1175). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 351.

41. Langer CJ, Leighton J, Comis R, et al. Taxol and carboplatin (CBDCA) in combination in stage IV and IIIB non-small-cell lung cancer (NSCLC): a phase II trial (abstract 1122). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 338.

42. Paul DM, Johnson DH, Hande KR, et al. Carboplatin © and taxol (T): a well tolerated regimen for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) (abstract 1181). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 352.

43. Thornton D, Singh K, Putz B, et al. A phase II trial of taxol in squamous cell carcinoma of the head and neck (abstract 933). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 288.

44. Forastiere AA. Paclitaxel (Taxol) for the treatment of head and neck cancer. *Semin Oncol* 21 (5 Suppl 8) (1994) 49-52.

45. Rowinsky EK, Chaudhry V, Forastiere AA, et al. Phase I and pharmacologic

gic study of paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor: neuromuscular toxicity is dose-limiting. *J Clin Oncol* 11 (1993) 2010-20.

46. Younes A, Sarris A, McLaughlin P, et al. Phase II trial of taxol given as a 3-hour infusion every 3 weeks in relapsed non-Hodgkin's lymphoma (NIH) (abstract 1267). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 374.

47. Dimopoulos M, Arbutck S, Weber D, et al. Primary paclitaxel (taxol) therapy for previously untreated multiple myeloma (abstract 1394). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 409.

48. Rowinsky EK, Burke PJ, Karp JE, et al. Phase I and pharmacodynamic study of taxol in refractory acute leukemias. *Cancer Res* 49 (1989) 4640-7.

49. Wiernik PH, Einzig AI. Taxol in malignant melanoma. *Monogr Natl Cancer Inst.* 15 (1993) 185-7.

50. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A phase II trial of taxol in metastatic melanoma. *Cancer* 65 (1990) 2478-81.

51. Roth BJ. Preliminary experience with paclitaxel in advanced bladder cancer. *Semin Oncol* 22 (3 Suppl 6) (1992) 1-5.

52. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, Kassis B, McLeod D, Loehrer PJ. Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 72 (8) (1993) 2457-60.

53. Berg SL, Cowan KH, Balis FM, et al. Pharmacokinetics of taxol and doxorubicin administered alone and in combination by continuous 72-hour infusion. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 143-5.

54. Jamis-Dow CA, Klecker RW, Katki AG, et al. Metabolism of taxol by human liver microsomes and effect of inhibitors (abstract 2198). *Proc Am Assoc Cancer Res* 34 (1993) 369.

55. Reed E, Sarosy G, Jamis-Dow C, et al. Cimetidine does not influence taxol steady-state plasma levels (abstract 2353). *Proc Am Assoc Cancer Res* 34 (1993) 395.

56. Slichenmyer W, McGuire W, Donehower R, et al. Pharmacologic and toxic effects of various histamine-2 (H2A) antagonists in taxol premedication regimens (abstract 440). *Proc Am Soc Clin Oncol* 12 (1993) 160.

57. Kearns C, Gianni L, Capri G, et al. A comprehensive pharmacokinetic (PK) model of paclitaxel and 6-OH paclitaxel with application to pharmacodynamic (PD) relationships in humans (abstract 332). *Proc Am Soc Clin Oncol* 13 (1994) 134.

58. Anon. Taxol (paclitaxel) for injection concentrate. In advanced ovarian cancer after failure of first-line or subsequent chemotherapy. Princeton: Bristol-Myers Squibb Company, 1993.

59. Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 8 (1990) 1263-8.

60. Peereboom DM, Donehower RC, Eisenhauer EA, et al. Successful re-treatment with taxol after major hypersensitivity reactions. *J Clin Oncol* 11 (1993) 885-90.

61. Einzig AI, Wiernik PH, Sasloff J, et al. Phase II study and longterm follow-up of patients treated with taxol for advanced ovarian adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 10 (1992) 1748-53.

62. Legha SS, Tenney DM, Krakoff IR. Phase I study of taxol using a 5-day intermittent schedule. *J Clin Oncol* 4 (1986) 762-6.

63. Sarosy G, Kohn E, Stone DA, et al. Phase I study of taxol and granulocyte colony-stimulating factor in patients with refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 10 (1992) 1165-70.

64. Bissett D, Kaye SB. Taxol and taxotere -current status and future prospects. *Eur J Cancer* 29A (1993) 1228-31.

65. Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* 9 (1991) 1704-12.

66. Capri G, Munzone E, Tarenzi E, et al. Optic nerve disturbances: a new form of paclitaxel neurotoxicity. *J Natl Cancer Inst* 86 (1994) 1099-101.

67. Hurwitz CA, Relling MV, Weitman SD, Ravindranath Y, Vietti TJ, Strother DR, Ragab AH, Pratt CB. Phase I trial of paclitaxel in children with refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 11(12) (1993) 2324-9.