

Radiobiología

Revista electrónica

ISSN 1579-3087

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

[http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB4\(2004\)78-81.pdf](http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/numeros/RB4(2004)78-81.pdf)

Radiobiología 4 (2004) 78-81

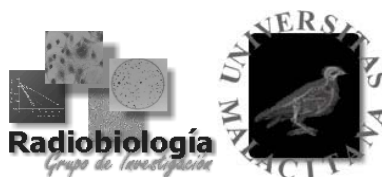
Efecto del paclitaxel y carboplatino en el cáncer de pulmón no microcítico

Yarmila García Iglesias

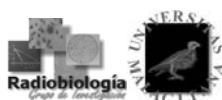
Médico Interno Residente. Hospital Virgen de las Nieves

Granada (España)

Recibido 27 junio 2004; aceptado 28 julio 2004



Edita: Grupo de Investigación de Radiobiología.
Dpto. Radiología y Medicina Física. Universidad
de Málaga (España)



Editor: Grupo de Investigación de Radiobiología
Dpto. Radiología y Medicina Física
Universidad de Málaga (España)

Radiobiología 4 (2004) 78-81

Radiobiología

Revista electrónica

<http://www-rayos.medicina.uma.es/rmf/radiobiologia/revista/radiobiologia.htm>

Efecto del paclitaxel y carboplatino en el cáncer de pulmón no microcítico

Yarmila García Iglesias

Médico Interno Residente, Hospital Virgen de las Nieves
Granada (España)

Recibido 27 junio 2004; aceptado 28 julio 2004

Resumen

La incidencia del cáncer de pulmón está en aumento debido a los cambios en los hábitos de salud, en concreto del hábito tabáquico. A consecuencia de su elevada mortalidad y a que frecuentemente se diagnostica en estadios avanzados, ya que en estadios precoces suele ser subclínico, están abriéndose muchas líneas de investigación en torno a su tratamiento, donde la quimioterapia juega un papel muy importante. Son importantes destacar el carboplatino y el paclitaxel, si bien, debido a su toxicidad siempre hay que sopesar los riesgos frente a los beneficios.

Palabras clave: paclitaxel; carboplatino; cáncer de pulmón no microcítico avanzado

El carcinoma pulmonar afecta cada año a un número importante tanto de varones como de mujeres, estando en aumento en éstas debido a los cambios en los hábitos de salud, en concreto del hábito tabáquico.

La incidencia del cáncer de pulmón alcanza un máximo entre los 55-65 años. Es una de las causas de mortalidad por cáncer más importantes "a nivel mundial".

En el momento del diagnóstico solo un 15% presenta un estado localizado, alrededor de un 25% presenta extensión a los ganglios linfáticos regionales y más del 55% sufre metástasis a distancia.

Gracias a los avances en el tratamiento se ha experimentado una elevación en la supervivencia de los afectados. La principal causa de este proceso se debe al tratamiento combinado de quimioterapia, cirugía y radioterapia. Por lo tanto un diagnóstico adecuado basado en la clínica, en su estadio y en su histología nos permite seleccionar el mejor tratamiento para una posible cura o un abordaje paliativo aumentando así el índice de supervivencia.

Tipos de cáncer de pulmón AP según la OMS en 1981

Cuatro tipos celulares principales suponen el 88% de las neoplasias pulmonares primarias: carcinoma de células escamosas o epidermoide, carcinoma microcítico o de células de avena, adenocarcinoma (incluido el bronquioalveolar) y el carcinoma de células grandes. El resto incluye: los carcinoides, los

carcinomas indiferenciados, los tumores de glándulas bronquiales y otros tipos tumorales más raros.

El término cáncer de pulmón se reserva a los tumores que nacen del epitelio respiratorio (alvéolos, bronquiolos y bronquios); el resto: sarcomas, linfomas y mesoteliomas no son de tipo epitelial.

Las decisiones terapéuticas se toman en base a la siguiente clasificación histológica: cáncer pulmonar microcítico (CPM) o no microcítico (CPNM) (incluyéndose en estos el carcinoma epidermoide, el adenocarcinoma, al bronquiolo alveolar, al carcinoma de células grandes y a los tumores mixtos).

En general los carcinomas microcíticos ya están diseminados y se tratan primariamente con quimioterapia con o sin radioterapia (la cirugía con intención curativa no sería útil). Por el contrario en los no microcíticos localizados debería considerarse el tratamiento curativo con cirugía o radioterapia siendo además menos útil la quimioterapia en los no microcíticos diseminados que en los microcíticos.

Etiología

La inmensa mayoría de los cánceres de pulmón se deben a carcinógenos y promotores tumorales inhalados al fumar cigarrillos y la forma más frecuente de presentación es el carcinoma epidermoide siendo por el contrario el adenocarcinoma la forma más frecuente de cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado.

Quimioterapia

El uso de quimioterapia en el carcinoma de pulmón no microcítico requiere una toma de decisiones que sopesa los beneficios potenciales frente a la toxicidad.

Aunque el carcinoma de pulmón microcítico responde a la quimioterapia, ésta no es tan eficaz en el carcinoma de pulmón no microcítico. Si bien en ocasiones se producen respuestas satisfactorias en pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico, tanto el tratamiento como las medidas paliativas se acompañan de una importante toxicidad y las ventajas observadas en cuanto a la supervivencia pueden ser pequeñas. La toxicidad, incomodidad y coste de la quimioterapia frente a que las ventajas en términos de supervivencia absoluta son relativamente pequeñas hacen necesarios el uso de datos procedentes de grandes cantidades de pacientes que participen en ensayos clínicos aleatorizados para valorar la utilidad clínica en esta situación.

Se realizó un metanálisis que comparó cirugía con cirugía más quimioterapia y radioterapia con radioterapia más quimioterapia que arrojaron una razón de riesgos instantáneos a favor de la inclusión de la quimioterapia. Resultados que a pesar de ser estadísticamente significativos tienen un beneficio clínico discreto sobre todo en estadio IV. En el estadio IIIB y algunos IIIA (enfermedad localizada avanzada) es donde mayor beneficio clínico se ha encontrado del uso conjunto de quimioterapia más radioterapia. Así como también se ha encontrado en el IIIA cuando se administra la quimioterapia preoperatoria como tratamiento neoadyuvante.

Por lo tanto, siempre que se analice adecuadamente en los pacientes la relación riesgo-beneficio de la quimioterapia, este tratamiento puede administrarse fuera del marco de la investigación.

La quimioterapia que se considera útil es la usada en los ensayos clínicos y es fundamentalmente el CISPLATINO + ETOPÓSIDO; no obstante también son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para la evolución de nuevos agentes con actividad frente al cáncer pulmonar no microcítico, entre los que encontramos: taxanos (paclitaxel y docetaxol); vinorelbina, gemcitabina y las campotecinas (topotecan y CPT-11)

El problema de este estudio radica en que los pacientes que presentan una mayor respuesta, en términos de supervivencia, a la quimioterapia son aquellos que tienen parámetros pronósticos mejores (como por ejemplo una mejor situación funcional) siendo difícil separar estos hallazgos de los producidos por la quimioterapia. Sin embargo dentro del subgrupo de pacientes con buena clase funcional puede observarse un incremento de supervivencia por la quimioterapia. Como conclusión diremos que en individuos en buena situación funcional es razonable el uso de quimioterapia.

Paclitaxel

El paclitaxel es un taxano que fue identificado como producto activo de un extracto del tejo, *Taxus brevifolia*, que mostró tenía propiedades antineoplásicas. La molécula posee estructura terpenoide.

Es un nuevo agente anticanceroso cuyo mecanismo de acción aparece al unirse de forma reversible a la tubulina de los microtúbulos en su posición N-terminal favoreciendo así la polimerización de la tubulina en los microtúbulos estables pero poco funcionales, de forma que no puede cumplir su función dinámica provocando así la muerte de la célula (Spencer *et al.* 1994). El paclitaxel se une internamente a proteínas plasmáticas y tiene una cinética de eliminación saturable: eliminándose las bajas concentraciones más rápidamente que las altas. Esta eliminación es fundamentalmente por metabolismo hepático.

Como reacciones adversas presenta leucopenia y neutropenia temprana y de corta duración que aumenta con la dosis y con el uso conjunto de otros fármacos. Este efecto se ha tratado de paliar administrándolo junto a GCSF. Son muy frecuentes las reacciones de hipersensibilidad que se recuperan de forma sistemática con corticoides orales y antihistamínicos H1 y H2 por vía intravenosa. También son frecuentes los trastornos gastrointestinales como náuseas. Con menor frecuencia produce neutropenia periférica, artralgias, mialgias, toxicidad dermatológica y bradicardia. Las aplicaciones terapéuticas van orientadas hacia tumores sólidos rebeldes a otros fármacos como es el caso del cáncer de ovario, de mama, cabeza, cuello, próstata, estómago y pulmón no microcítico (objeto de esta revisión). Suele usarse asociado a cisplatino o doxorubicina que aumenta su toxicidad. En general, ofrecen buenas perspectivas en condiciones de difícil tratamiento pero su problema radica en la toxicidad, aún no resuelta, al asociarlos con otros fármacos.

El paclitaxel sólo se aplica en infusión a la dosis de 200-250 mg/ml cada 3 semanas.

Carboplatino

El carboplatino (diaminociclobutano dicarboxilato de platino) es un derivado del cisplatino que se introdujo con el objetivo de reducir su toxicidad. Su mecanismo de acción tiene lugar en la fase S del ciclo celular, pero para ser activo ha de ser previamente transformado; siendo hidrolizado previamente para formar derivados "monoacu". A continuación los complejos de platino reaccionan con los ácidos nucleicos formándose así enlaces guanina-guanina en la misma hebra de ADN o de guanina-adenina entre dos hebras de ADN. Esto provoca una inhibición de la replicación y transcripción del ADN que lo rompe alternando su codificación. La estructura más citotóxica corresponde a la formación de puentes de platino-adenosina-guanina que

desencadena procesos apoptóticos. Además poseen actividad mutagénica, teratogénica y carcinogénica, que aumenta el riesgo de aparición de leucemias secundarias. El carboplatino se elimina por orina en un 60-70%, siendo necesaria reducir la dosis en caso de insuficiencia renal por lo que se ajusta en función de la reducción del aclaramiento de creatinina. Como reacciones adversas presenta neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad pero en menor medida que el cisplatino. En cambio parece tener una mayor mielotoxicidad diferida que limita la dosis indicada.

Es muy útil en el carcinoma de ovario y se usa también en el neuroblastoma, leucemias refractarias y carcinoma de vejiga, mama, testículo, endometrio, cerebro, cabeza y cuello.

Su dosis habitual es de 360 mg/ml administrada una vez cada 4 semanas.

Revisión sobre el uso de Carboplatino y Paclitaxel en el CPNM

Debido a la gran importancia del cáncer de pulmón, tanto por su elevada prevalencia como por su elevada mortalidad, se ha hecho necesario investigar sobre nuevas terapias y sus resultados. Hace unos años el uso de la quimioterapia en el CPNM causó cierta decepción, debido sobre todo al uso de agentes alquilantes que producían severos efectos tóxicos así como acortamiento de la supervivencia de los pacientes afectados. Esto era importante sobre todo porque el 85% de los pacientes tratados con estos agentes alquilantes desarrollaban enfermedad metastásica durante el curso del tratamiento. A partir de los años 90 se realizaron nuevos estudios en fase II que comparaban cinco nuevos agentes (paclitaxel, docetaxol, gemcitabina, navelbina e irotecan) frente a los ya conocidos carboplatino y cisplatino, arrojando unos resultados positivos a favor de los nuevos agentes que podían verse reflejados en un aumento de la supervivencia y en una menor toxicidad farmacológica. Esta respuesta obtenida en el CPNM se asemeja a la obtenida en otros tipos tumorales como son el de ovario y el de mama entre otros. De este modo se han elaborado distintos estudios combinando estos quimioterápicos con el objetivo de encontrar la combinación más efectiva (Bunn *et al.* 1998).

Entre los regímenes más activos y prometedores ante el CPNM avanzado encontramos la combinación de carboplatino más paclitaxel más gemcitabina. Basándose en ello se elaboró un estudio en fase II que administraba estos quimioterápicos de la siguiente forma: carboplatino 5 AUC intravenoso el día 1, paclitaxel 175 mg/m² intravenoso en infusión de 3 horas el día 1 y gemcitabina 1000 µg/m² intravenoso en infusión de 3 horas los días 1 y 8; todo ello cada tres semanas en un máximo de seis ciclos. A la vez se administraba amifostina en dosis de 740 mg/m² intravenoso el día 1 de cada ciclo con la finalidad de reducir la toxicidad de la quimioterapia y de proteger el tejido no neoplásico. Se incluyeron

en el estudio diecisiete pacientes con una media de edad de 62 años obteniéndose una media de supervivencia entre 24 y 36 semanas. El tratamiento fue bien tolerado en general, apareciendo toxicidad de la serie hematológica solamente en un paciente, neuropatía periférica en otro y toxicidad respiratoria en otro. Los datos expuestos hablan a favor de esta combinación (Illiano *et al.* 2000).

Un estudio en fase I y II ha demostrado que la combinación de carboplatino y paclitaxel administrado cada tres semanas es un régimen tolerado y activo frente al cáncer de pulmón no microcítico. Este estudio fue diseñado para evaluar la dosis máxima tolerada (MTD) partiendo de una dosis inicial de 50mg/m² con incrementos de 10mg/m² durante la fase I del estudio (que incluyó 30 pacientes). La dosis mínima tóxica (DLT) causaba neutropenia severa y toxicidad cardiológica. Posteriormente 42 pacientes entraron en la fase II del estudio con el mismo programa de tratamiento. La combinación de los fármacos fue bien tolerada aumentando la supervivencia media 14 meses. La asociación de carboplatino demostró ser manejable, activa y bastante segura aún en pacientes ancianos (un tercio de todos los pacientes en esta cohorte) (Fabi *et al.* 2000)

Desde 1993 se usa el paclitaxel en el CPNM, y desde entonces se han ido realizando estudios que han confirmado la actividad del quimioterápico con una supervivencia media de 40 semanas; superior a la obtenida por otros quimioterápicos. Si se combinan con cisplatino o carboplatino la tasa de respuesta es mayor (del 39% al 42%) que cuando se usa el paclitaxel solo (del 20% al 25%), así como una mayor supervivencia con una media de 39 a 45 semanas. Esta combinación puede usarse antes de la cirugía en pacientes operables o junto a radioterapia en pacientes con estadio III del CPNM y en el CPM con tasa de respuesta y supervivencia que están al menos al mismo nivel que las terapias previas (Bunn, 1997).

Partiendo de la hipótesis que el paclitaxel administrado en infusión durante una hora es eficaz, tiene menos toxicidad y ofrece la ventaja de una más fácil administración se elaboró un estudio en fase I y II que compara 2 dosis de paclitaxel (135 y 200 mg/m²) y 2 programas de infusión de 1 hora (1 hora un día o 1 hora cada día durante tres días con la dosis fraccionada). Se evaluó a 23 pacientes con enfermedad extensa (en estadios IIIA o IIIB irresecables) que fueron tratados con paclitaxel 1 hora y cisplatino / etoposido + radioterapia. De los 23 pacientes 3 tuvieron respuestas completas y 5 parciales (durante una media de nueve meses) y en solo un paciente de los ocho recurrió la enfermedad. Otro estudio en fase II que evaluó a 22 pacientes (durante una media de ocho meses) con cáncer de pulmón no microcítico extenso y no extenso se les administró paclitaxel durante una hora, carboplatino y etoposido. De los cuales 10 alcanzaron una remisión completa (cuatro de los cuales tenían cáncer extenso y seis cáncer localizado) y 11

alcanzaron remisión parcial. En general el régimen está bien tolerado y el resultado del estudio muestra que el paclitaxel pautaado durante una hora tiene actividad antitumoral marcada (Hainsworth *et al.* 1995).

Se realizó un estudio en fase II para evaluar la eficacia del paclitaxel sobre a la combinación del etopósido y carboplatino añadiendo a la terapia factor estimulador de colonias granulocíticas en pacientes que tenían un estadio IIIB y IV de cáncer de pulmón tanto microcítico como no microcítico. Se dio carboplatino seguido de etopósido de forma intravenosa durante los tres primeros días seguido de paclitaxel, 200 mg/m² intravenoso más de tres horas durante tres días, a lo que añadimos el factor estimulador de colonias granulocíticas a una dosis de 5 µg/kg subcutáneamente y durante los días 4 a 18. De cuatro pacientes con cáncer de pulmón no microcítico ninguno respondió al tratamiento, mientras que 6 de 7 pacientes con cáncer de pulmón microcítico sí respondieron. Este estudio plantea que la combinación de carboplatino, etopósido y paclitaxel es activa en pacientes con CPM (Neill *et al.* 1997; Cersosimo, 2002).

combination chemotherapy. *Semin Oncol* 1995 Dec;22(6 Suppl 15):45-9.

- II study. *Anticancer Res* 2000; 20:3999-4003.
- Illiano A, Barletta E, De Marino V, Battiloro C, Barzelloni M, Scognamiglio F, et al. New triplet chemotherapy combination with carboplatin, paclitaxel and gemcitabine plus amifostine support in advanced non small cell lung cancer: a phase
- Neill HB, Miller AA, Clamon GH, Perry MC, Crawford J, Green MR. A phase II study evaluating the efficacy of carboplatin, etoposide, and paclitaxel with granulocyte colony-stimulating factor in patients with stage IIIB and IV non-small cell lung cancer and extensive small cell lung cancer. *Semin Oncol* 1997 Aug;24(4 Supl 12):S12-130-S12-134.
- Spencer CM, Faulds D. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer. *Drugs* 1994;48:794-847.
- Therapeutic Drugs [Monografía en CD-ROM]. Boobis A, Rawlins M, Thomas S, Wilkins M. Harcourt Brace and Company limited; 2000.

Referencias

- Bunn PA Jr, Kelly K. New chemotherapeutic agents prolong survival and improve quality of life in non-small cell lung cancer: a review of the literature and future directions. *Clin Cancer Res* 1998;4:1087-100.
- Bunn PA Jr. Defining the role of paclitaxel in lung cancer: summary of recent studies and implications for future directions. *Semin Oncol* 1997 Aug;24(4 Supl 12):S12-153-S12-162.
- Cersosimo RJ. Lung cancer: a review. *Am J Health SystPharm* 2002;59:611-42
- Fabi A, Barduagni M, Ferraresi V, Cortesi E, Gamucci T, De Marinis F, et al. The combination of carboplatin and weekly paclitaxel: a safe and active regimen in advanced non small-cell lung cancer patients. A phase I-II study. *J Exp Clin Cancer Res* 2004;23:25-32.
- Farreras Rozman. Medicina Interna [Monografía en CD-ROM]. Aguado García JM, Aguilar Bascompte JL, Aguirre Erraste C, Agustí García-Navarro A, Agustí García-Navarro C, De Alarcón González A, et al. 14 ed. Madrid: Harcourt; 2000.
- Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14 ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1998.
- Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Farmacología Humana 4 ed. Madrid: Masson; 2003.
- Hainsworth JD, Greco FA. Paclitaxel in lung cancer: 1-hour infusions given alone or in