
Uso de pertuzumab y desensibilización a docetaxel en paciente oncológico; a propósito de un caso

Use of pertuzumab and docetaxel desensitization in oncological patient; apropos of a case



Sr. Director:

El cáncer de mama (CM) consiste en una proliferación acelerada e incontrolada de células de la glándula mamaria que han aumentado enormemente su capacidad reproductiva. Los tipos más frecuentes de tumores son el carcinoma ductal y el carcinoma lobulillar. El CM es el tumor más frecuente en la mujer, representa el 20-30% siendo la primera causa de muerte por cáncer en mujeres europeas. Su etiología no está clara, aunque sí se han identificado ciertos factores de riesgo: edad, raza, alcohol, menarquia precoz, menopausia tardía, nuliparidad, terapia hormonal sustitutiva prolongada, etc.

Para el subtipo HER-2+ (receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano) se han desarrollado diversas terapias basadas en anticuerpos monoclonales dirigidas contra esta proteína como el trastuzumab, pertuzumab y trastuzumab-emtansina (T-DM1)¹ y otras basadas en inhibidores de los dominios intracelulares tirosin kinasa de sus receptores como el lapatinib².

Docetaxel es un agente citotóxico perteneciente al grupo de los taxanos muy utilizado en el tratamiento del CM. Del orden del 25-50% de los pacientes tratados, desarrollan reacciones de hipersensibilidad a éste fármaco³. El mecanismo más aceptado por el que se produce esta reacción es mediante la activación de mastocitos o basófilos con desgranulación o activación del complemento. Para evitar esta situación se trata de inducir un estado de tolerancia temporal al fármaco desencadenante de la reacción, mediante un aumento progresivo de la dosis durante su administración³.

Descripción del caso

Mujer de 27 años de edad, fumadora de dos/tres cigarrillos/día desde los veinte años. Menarquia a los 7 años. Primer embarazo a los 16 años. Cinco gestaciones (tres cesáreas y dos abortos). Uso de anticonceptivos orales durante tres años.

En diciembre de 2013 acude a la consulta de oncología y a la exploración física presenta edema cutáneo que engloba a toda la mama derecha con piel tensa, vesiculosa, areola y pezón retraídos, y adenopatías axilares derecha e izquierda dolorosas a la palpación. Presenta molestia en mama derecha, zona costal y submamaria. ECOG 2 como estado general.

Se le realizaron las pruebas necesarias para determinar el estadio de la neoplasia. En la analítica presentó Fe: 26 µg/dL (RN: 50-170 µg/dL), IST: 9%(RN: 25-50 %). Ca 15 3: 92,2 UI/mL (RN:< 32,4 UI/mL) con resto de hemograma normal. Se realizó una BAG (biopsia con aguja gruesa), Punch cutáneo y Hercep Test®: positivo (HER 2 +).El PET-TAC describió la presencia de tejido tumoral a nivel de la mama derecha, en adenopatías axilares derechas e izquierda, adenopatía en cadena mamaria interna derecha, en vértebras óseas y en el segmento inferior (VI) del lóbulo derecho hepático.

Por lo tanto la paciente fue diagnosticada de carcinoma ductal infiltrante G2 cT4d cN1 M1 (óseas, ganglionares y hepáticas) estadio IV, síndrome de dolor

mamario y ferropenia, secundarios a su enfermedad principal. Como terapia de elección se propuso pertuzumab para el tratamiento del CM HER2 + metastásico o localmente recurrente no resecable, en combinación con trastuzumab y docetaxel⁴. Se realizó una ecocardiografía para la monitorización de la función cardíaca con un valor FEVI 63,9% normal, ya que podía verse afectada por trastuzumab y pertuzumab, y RMN (resonancia magnética nuclear) para descartar metástasis cerebrales ya que se considera un criterio para excluir a la paciente del beneficio de pertuzumab.

El esquema de tratamiento planteado fue: pertuzumab 840mg (inicio)/420 mg (mantenimiento), trastuzumab 8mg/kg (inicio)/6mg/kg (mantenimiento), docetaxel 75mg/m², cada 21 días⁵. Las dosis de antineoplásicos fueron calculadas según peso (88kg) y superficie corporal (1,95 m²). El inicio del tratamiento fue interrumpido por una reacción inmediata sistémica a la infusión de docetaxel con presencia de disnea y mareos que precisó paracetamol, hidrocortisona, lorazepam y posterior valoración por parte del Servicio de Alergia que pautó un protocolo de desensibilización para administrar la dosis de docetaxel. La paciente ingresó en UCI de forma programada al día siguiente para su administración y completar así el tratamiento de QT.

Para la pauta de desensibilización se utilizaron tres soluciones del medicamento (cada una de 250 mL CINA 0,9%): A, B y C que se administraron en doce pasos consecutivos con aumento de la velocidad de infusión. La solución A contenía una dilución 1/100 de la concentración objetivo final (pasos 1-4) y la solución B una dilución 1/10 de la concentración objetivo final (pasos 5-8). De la solución C (150 mg/250 mL) se administró la dosis restante, que fue calculada restando la dosis acumulada a la dosis total que había que administrar a la paciente. Cada uno de los pasos 1 a 11 se administró en 15 minutos (la dosis se incrementó en un 2 - 2,5 veces con cada paso) y el paso 12 se prolongó para completar la dosis objetivo de 150 mg. El tiempo total de desensibilización fue de 5,8 horas.

La paciente presentó una respuesta parcial tras el primer ciclo con evidente mejoría de la mama afectada ya que se observó disminución de su volumen sin la presencia del aspecto necrótico previo. Tras el sexto ciclo se realizó un PET-TAC que mostró ausencia de actividad metabólica tanto en la mama derecha y ade-

Tabla 1. Diluciones del protocolo de desensibilización a docetaxel

DOSIS TOTAL	150 MG	CONCENTRACIÓN (MG/ML)	DOSIS EN CADA SOLUCIÓN
SOLUCIÓN A	250 ML	0,006	1,5
SOLUCIÓN B	250 ML	0,06	15
SOLUCIÓN C	250 ML	0,6	150

Tabla 2. Doce pasos del protocolo de desensibilización a docetaxel con aumento progresivo de la velocidad de infusión

FASE	SOLUCIÓN	mL/h	TIEMPO (MINUTOS)	DOSIS ADMINISTRADA (MG)	DOSIS ACUMULADA (MG)
1	A	2	15	0,003	0,003
2	A	5	15	0,0075	0,0105
3	A	10	15	0,015	0,025
4	A	20	15	0,03	0,0555
5	B	5	15	0,075	0,1305
6	B	10	15	0,15	0,2805
7	B	20	15	0,3	0,5805
8	B	40	15	0,6	1,1805
9	C	10	15	1,5	2,6805
10	C	20	15	3,0	5,6805
11	C	40	15	6,0	11,6805
12	C	75	184,4	138,32	150,0005

nopatías axilares, como a nivel óseo y hepático, con existencia de muy buena respuesta metabólica y funcional al tratamiento. Actualmente tras el octavo ciclo no presenta progresión de la enfermedad.

Comentarios

Esta desensibilización rápida del fármaco es un procedimiento que permite la tolerancia clínica temporal, mediante la administración de dosis crecientes pequeñas para completar la dosis terapéutica total de fármacos con potencial alergénico⁶.

Para poder utilizar pertuzumab en CM metastásico como tratamiento de primera línea, la paciente debía cumplir los criterios derivados del ensayo pivotal (Cleopatra) que evaluó la eficacia y seguridad de la triple combinación pertuzumab+trastuzumab+docetaxel frente a la doble terapia trastuzumab+docetaxel. Estos criterios de uso son: ECOG 0-1, HER2+, candidata a docetaxel y trastuzumab, FEVI \geq 50%, sin tratamiento previo (anti-HER2 o QT), sin metástasis cerebrales, con enfermedad visceral⁴.

Aunque la paciente presenta un ECOG 2 de inicio hay que aclarar que esto es debido al dolor no controlado que en cuanto se controló, pasó a un ECOG 1.

Por tratarse de una paciente muy joven que se ajustaba muy bien a los criterios de uso del tratamiento y con expectativas de una mayor supervivencia, se autorizó la administración de esta triple terapia de forma rápida por la dirección del centro.

Por otro lado, la pauta de desensibilización supuso una adaptación del tratamiento desde el principio, lo que supuso una medida muy eficaz para tolerar el fár-

maco y poder beneficiarse de esta terapia durante los ciclos sucesivos.

Bibliografía

1. Sociedad Española Oncología Médica. España.[Citado 19/07/2014]. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/cancer-de-mama-raiz-cancer-de-mama?start=6#content>.
2. Fichas técnicas de medicamentos. Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios. Disponible en: www.agemed.es. [Consulta: 13-09-2014].
3. M. Zirbs*, F. Seifert, A. Zink, J. Ring, K. Brockow. A shortened docetaxel desensitization protocol for use in special cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*.2012; 26: 391-393.
4. Prats Oliván P, Díez Fernández R, López Briz E, Fraga Fuentes M.D, Arocas,V; Clopés,A; Puigventós F, Ventayol P. Pertuzumab.Cáncer de Mama metastásico o localmente recurrente no resecable.Grupo GENESIS de la sefh.[Citado 19/07/2014]. Disponible en <http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/>
5. Baselga J, M.D. et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:109-119.
6. Castells M, Sancho Serra M del C, Simarro M. Hypersensitivity to antineoplastic agents: mechanisms and treatment with rapid desensitization. *Cancer Immunol Immunother* (2012) 61: 1575-1584.

Rocío Guerrero Bautista, Amelia Chica Marchal, María Sergia García Simón, Elena Ferris Villanueva, Pablo Pérez Cañadas y María De Andrés Bautista

Servicio de Farmacia, Hospital General universitario Santa Lucía. Cartagena. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: rgb.farma@hotmail.com
(Rocío Guerrero Bautista).

Recibido el 30 de mayo de 2014; aceptado el 16 de octubre de 2014.
DOI: 10.7399/FH.2014.38.6.7649