

Perspectiva histórica de la quimioterapia en mesotelioma pleural maligno

Historical perspective of the chemotherapy in malignant pleural mesothelioma

Rivera-Rivera S¹, Martínez-Prieto M², Flores-de-la-Torre CB³.

▷ RESUMEN

El mesotelioma pleural maligno (MPM), es una neoplasia muy agresiva de las superficies serosas como la pleura y peritoneo, y es el tumor primario más común de la pleura. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 30 años y se espera una “epidemia” en los próximos 20. Se ha despertado un gran interés en el tratamiento del mesotelioma por su incremento en la incidencia y sus bajas tasas de supervivencia. Recientemente, no existía un consenso para el tratamiento de esta neoplasia. Se desarrollaron algunos esquemas terapéuticos en el pasado. Varios agentes demostraron actividad, sin embargo, las tasas de respuesta fueron entre 15 y 20%. En el 2003, Volezang y cols. dieron a conocer los resultados de su estudio fase III de registro en pacientes con MPM de la comparación de la combinación pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas contra cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y que no fueran candidatos para cirugía con intento radical. El estudio de Volezang es el aprobado para pemetrexed en pacientes con MPM.

Un estudio reciente analizó a un grupo de 338 pacientes tratados antes y después del 2003. La mediana de sobrevida en el grupo de la combinación mencionada, se duplicó. Presentamos el caso clínico de un paciente con

▷ ABSTRACT

Malignant pleural mesothelioma is an aggressive neoplasm deriving from serous surfaces such as pleura and peritoneum. It's incidence has increased in the last 30 years and an “epidemic” is expected to happen within the next 20 years. There has been great interest in the treatment of mesothelioma because of it's increasing incidence and low survival rates. It is not until recently that a chemotherapy schedule was approved for this neoplasm. Several agents demonstrated activity with response rates within the range of 15 and 20%. In 2003, Volezang et al published the results on the phase III registration trial of MPM comparing pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatin 75 mg/m² IV Q3W vs. cisplatin 75 mg/m² IV Q3W in patients with no previous treatment and that were not suitable for surgical resection. A recent study analyzed a group of 338 patients that were treated before and after 2003. Median survival of the after 2003 group duplicated. We present the case of a patient with MPM with a complete response and he is on maintenance pemetrexed at the present time.

Key words: mesothelioma, pemetrexed, cisplatin, chemotherapy.

1 Oncología Médica. Centro Médico Naval/Centro Médico Nacional Siglo XXI. 2 Oncóloga Médica. Eli Lilly de México. 3 Oncología Médica. Hospital de Ginecología y Obstetricia # 3 “La Raza”.

Correspondencia: Sur 132 # 108 con 605, Col. Las Américas, C.P. 01120. Tel. (55) 26145115. Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com.

MPM, respuesta completa a la combinación de pemetrexed con cisplatino y que actualmente se encuentra en tratamiento de mantenimiento con pemetrexed.

Palabras clave: mesotelioma, pemetrexed, cisplatino, quimioterapia.

▷ INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia muy agresiva de las superficies serosas como la pleura y el peritoneo, y es el tumor primario más común de la pleura. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 30 años y se espera una “epidemia” en los próximos 20.¹ Esta enfermedad se caracteriza por un gran periodo de latencia desde el tiempo de exposición hasta el inicio de la enfermedad. El antecedente de exposición a asbestos se reporta en 70% de los individuos y el riesgo de mesotelioma para individuos expuestos es del 20%.² Especialmente afecta a hombres mayores entre los 50 y 60 años. En nuestro país, se han reportado 57 casos en 1998 y hasta 40 en el 2005 en los estados del norte del país.

La duración de los síntomas puede ser entre 2 semanas y 2 años. Aproximadamente, el 60% de los pacientes refieren dolor torácico no pleurítico y disnea en 50%. Se presentan con disnea y derrame pleural el 80%.³ Otros síntomas frecuentes son fiebre, pérdida de peso y ataque al estado general.

Se ha despertado un gran interés en el tratamiento del mesotelioma por su incremento en la incidencia y sus bajas tasas de supervivencia.⁴ Hasta hace poco tiempo no existía un consenso para el tratamiento de esta neoplasia. Las razones para la falta de consenso son históricas, y están en parte relacionadas a la biología del tumor y a la falla de los esquemas previos de tratamientos solos o en combinación, ya que ofrecían un control mínimo y de corta duración.⁵ La existencia de un tumor primario de la pleura, se discutió hasta la mitad del siglo pasado, y se aceptó como una entidad en particular hasta que se estableció una relación clara de la exposición de asbestos como agente causal. Hasta el reciente desarrollo de técnicas de inmunohistoquímica fue que se pudo distinguir entre los diferentes tipos de mesotelioma y se supo que muchos casos fueron tratados como adenocarcinomas secundarios. Esto agregó confusión a la interpretación de los resultados de tratamiento.⁶ El manejo quirúrgico ha mostrado utilidad para el control del derrame pleural. La opinión en los centros quirúrgicos es que éste resulta más efectivo cuando se combina con otras modalidades. Esta neoplasia se considera resistente a la radioterapia

convencional, sin embargo, la radioterapia dirigida a las cicatrices quirúrgicas previene la siembra tumoral y puede paliar el dolor torácico.⁷

Con relación al manejo sistémico, se han desarrollado diversos esquemas terapéuticos en el pasado. Varios agentes demostraron actividad, no obstante, las tasas de respuesta fueron entre 15 y 20%. Las antraciclinas tienen tasas de respuesta entre 5 al 15%, mientras que carboplatino y cisplatino, han mostrado tasas que van del 7 al 16%. Entre los agentes evaluados en estudios clínicos con más de 15 pacientes, los antifolatos han demostrado mayores tasas de respuesta que van hasta el 37%.^{8,9} De los esquemas de quimioterapia en combinación, los agentes alquilantes y antraciclinas han demostrado tasas de respuesta de 11 al 30% y los de antraciclinas más cisplatino, de 14 al 22%, aunque existen algunos reportes que indicaron que la quimioterapia de combinación no ofrecía beneficio sobre los esquemas de un solo medicamento, lo que llevó a un gran debate y confusión del tratamiento de elección.^{8,10} Recientemente dos combinaciones basadas en antifolatos han demostrado mayor eficacia que los esquemas anteriores.

▷ CASO CLÍNICO

Acude a consulta paciente masculino de 73 años de edad. Cuenta con los siguientes antecedentes de importancia: diabetes mellitus tipo 2, controlada, sin complicaciones de la misma. Tabaquismo intenso de hasta 5 cajetillas al día durante 50 años. Trabajó en una fundición aspirando vapores incluyendo carbón.

En el 2006 se presentó con derrame pleural que se resolvió de manera completa.

En enero del 2007 presenta disnea de moderados esfuerzos, así como pérdida de peso de 10 kg en 4 meses. Se realiza procedimiento diagnóstico con TAC de tórax que mostró paquipleuritis (**Imagen 1**) y una BAAF: lesión no concluyente sugerente de carcinoma epidermoide de pulmón. Se realiza biopsia a cielo abierto de pleura el 29 de marzo del 2007 con reporte histopatológico de MPM de tipo epitelioide. Se inicia quimioterapia con cisplatino (75 mg/m²) y pemetrexed (500 mg/m²), cursando con

Imagen 1.

La tomografía de tórax muestra paquipleuritis en el hemitórax derecho.

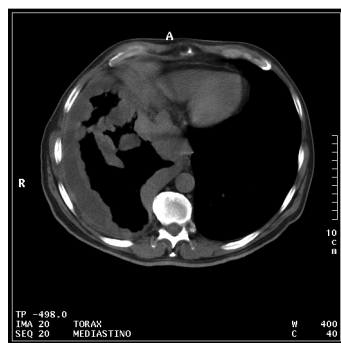
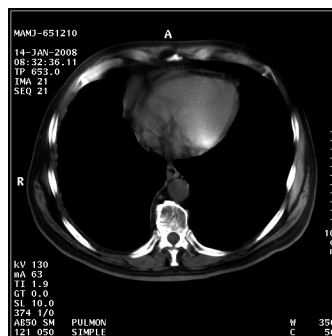


Imagen 2.

Tomografía que muestra respuesta completa de la enfermedad.



mejoría de la sintomatología inicial desde primer ciclo. Posterior a 12 ciclos y con respuesta completa, aclarando que los criterios de RECIST no son del todo útiles para evaluar respuesta específicamente en esta enfermedad (**Imagen 2**). Se suspende cisplatino por elevación paulatina de la creatinina. Se indica continuar con pemetrexed como monodroga. El paciente se encuentra asintomático realizando su vida normal.

► DISCUSIÓN

Pemetrexed es un agente que inhibe varias enzimas dependientes de folato incluyendo: timidilato sintetasa (TS), dihidrofolato reductasa (DHFR), glicinamida ribonucleótido formil transferasa (GARFT). En una dosis de 500 mg/m² IV cada tres semanas, pemetrexed tiene actividad en neoplasias como colon, páncreas y cáncer de mama.¹¹⁻¹² En el 2002 se demostró la actividad de pemetrexed como agente único para MPM con tasas de respuesta de 14.1% en un estudio fase II.¹³ Además de la actividad como agente único, se observaron respuestas en estudios fase I combinados con análogos de platino.^{14,15}

En el 2003, Volezang y cols. dieron a conocer los resultados de su estudio fase III de registro en pacientes con MPM de la comparación de la combinación pemetrexed 500 mg/m² IV + cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas contra cisplatino 75 mg/m² IV cada tres semanas en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y que no fueran candidatos para cirugía con intento radical. Se incluyeron 456 pacientes en el estudio. La mediana de sobrevida en el brazo de pemetrexed/cisplatino fue de 12.1 meses *vs.* 9.3 en el brazo control. El tiempo a

la progresión fue mayor para la combinación: 5.7 *vs.* 3.9 meses. Después de la inclusión de 117 pacientes, se implementó la premedicación con ácido fólico, y vitamina B12 para reducir toxicidad.¹⁶ Con este estudio de Volezang se aprobó pemetrexed más cisplatino en primera línea en pacientes con MPM.

Desde el año en que se reportaron los resultados del estudio de pemetrexed + cisplatino *vs.* cisplatino monodroga en MPM, se ha comparado la sobrevida antes y después de la introducción. Un estudio reciente analizó a un grupo de 338 pacientes tratados antes y después del 2003. La mediana de sobrevida en el grupo de la combinación mencionada, se duplicó. La sobrevida a un año se incrementó del 58 al 90% y a 2 años, del 28 al 48%.¹⁷ Si bien no relacionado con mesotelioma, recientemente se publicó que el tratamiento de mantenimiento de pemetrexed 500 mg/m², con premedicación de vitamina B12 y ácido fólico cada 21 días hasta la progresión es bien tolerado y ofrece una mejor SLP en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.¹⁸

► CONCLUSIONES

El manejo estándar de primera línea del MPM ha sido eficaz, tolerable y avalado por la literatura, combinando cisplatino más pemetrexed, siempre y cuando se lleve a cabo la premedicación adecuada con vitamina B12 y ácido fólico.

Bibliografía

1. Vogelzang N, Porta C, Mutti L. New Agents in the Management of Advanced Mesothelioma. *Semin Oncol* 2005;32(3):336-350.

2. Ruffie P, Feld R, Minkin S *et al.* Diffuse malignant mesothelioma of the pleura in Ontario and Quebec: a retrospective study of 332 patients. *J Clin Oncol* 1989;7:1157-1168.
3. Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th edition 2007. Lippincott Williams & Wilkins
4. Peto J, Decarli A, La Vecchia C *et al.* The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;79:666-672.
5. Butchart E. Contemporary Management of Malignant Pleural Mesothelioma: *The Oncologist* 1999;4:488-500.
6. Butchart EG, Gibb AR. Pleural Mesothelioma. *Curr Opin Oncol* 1990;2:352-358.
7. Robinson B, Lake R. Advances in Malignant Mesothelioma. *N Engl J Med* 2005;353:1591-603.
8. Ong ST, Vogelzang N. Chemotherapy in malignant pleural mesothelioma, a review. *J Clin Oncol* 1996;4:1007-17.
9. Maneglod C, Symanowski J, Gatzemeier U, Reck M, von Pawel J, Kortsik C *et al.* Second line (post-study) chemotherapy received by patients treated in the phase III trial of pemetrexed plus cisplatin versus cisplatin alone in malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol* 2005;16:923-7.
10. Karup-Hansen A, Hansen HH. Chemotherapy in malignant mesothelioma: a review. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;28:319-30.
11. Rusthoven JJ, Eisenhauer E, Butts C *et al.* Multitargeted antifolate LY231514 as first-line chemotherapy for patients with advanced non-small-cell lung cancer. A phase II study in the National Cancer Institute of Canada Clinical Trial Group. *J Clin Oncol* 1999;17(4):1194.
12. Miles DW, Smith IE, Coleman RE *et al.* A phase II study of pemetrexed disodium (LY231514) in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2001;37:1366-1371.
13. Scagliotti GV, Shin DM, Kindler HL *et al.* Phase II study of pemetrexed with and without folic acid and vitamin B12 as front-line therapy in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21(8):1556-61
14. Thodtmann R, Depenbrock H, Dumez H *et al.* Clinical and pharmacokinetic phase I study of multitargeted antifolate (LY231514) in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 1999;17:3009-3016.
15. Calvert AH, Hughes AN, Calvert PM *et al.* ALIMTA in combination with carboplatin demonstrates clinical activity against malignant mesothelioma in a phase I trial. *Lung Cancer* 2000;29(Suppl 2):37-74.
16. Volezang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-2644.
17. Serke M, Schoenfeld N, Kollmeier D *et al.* Improved survival in patients with malignant pleural mesothelioma since 2003. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings vol. 26 Abs no. 19022.
18. Ciuleanu TE, Brodowicz T, Belani CP *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC a phase III study. *J Clin Oncol*, 2008 ASCO Annual Meeting Proceedings vol. 26 Abs no. 8011.