



Revista Internacional de Grupos de Investigación en Oncología

www.elsevier.es/regio



Editorial

¿Por qué no un ensayo de mantenimiento con pemetrexed en carcinoma urotelial avanzado?

Why not conduct a maintenance trial with pemetrexed in advanced urothelial carcinoma?

J.M. Cervera

Departamento de Oncología, Instituto del Tratamiento Integral del Cáncer (ITIC), Hospital Clínica Benidorm, Benidorm, España.

Pemetrexed (P) es un antifolato con potentes efectos citotóxicos que se distingue de otros por su capacidad para inhibir varias enzimas dependientes del folato. Pemetrexed no sólo inhibe la timidilato sintasa (TS), sino también otras enzimas dependientes entre las que se encuentran la dihidrofolato reductasa y la glicinamida ribonucleótido formil transferasa lo que aumenta el poliglutamato intracelular. Esta actividad múltiple ante varios folatos puede mejorar la resistencia a antifolatos, pero aún no se sabe si su actividad antitumoral es dependiente de inhibición de la TS, el primer locus de la acción, o por el contrario hay otros loci que contribuyen a su actividad antitumoral¹.

Pemetrexed puede administrarse en combinación con cisplatino, está aprobado para el tratamiento del mesotelioma pleural maligno y el tratamiento de primera línea de pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos con una histología de células predominantemente escamosas. En monoterapia está indicado para el tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, excepto en aquellos que son predominantemente de histología de células escamosas cuya enfermedad no ha progresado inmediatamente después de un régimen de quimioterapia basado en platino².

Pemetrexed en monoterapia también está indicado para el tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer

de pulmón de células no pequeñas, localmente avanzado o metastásico, excepto aquellos con histología de célula escamosa predominante.

Pemetrexed aparece en 1998 en España para el tratamiento de cáncer de vejiga metastásico a través de un ensayo clínico Fase II con 18 pacientes evaluables logrando seis respuestas parciales (RP), un 33% y 4 pacientes con enfermedad estable (EE) un 22%, no hubo respuestas completas (RC)³.

Ya en 2003, un ensayo Fase II con 17 pacientes en segunda línea en cáncer de vejiga P presentó un control de enfermedad del 35% (1RC, 5RP)⁴.

En 2005, se realiza un nuevo estudio Fase II en segunda línea con 49 pacientes evaluables con un tratamiento combinado de P con gemcitabina (G) en cáncer de vejiga avanzado. La tasa de respuesta total fue de 26,5% (3RC + 10RP). Las toxicidades grado 3/4 fueron: anemia en el 19% de los pacientes, trombocitopenia (9%), neutropenia (38%), neutropenia febril (17% y sepsis neutropénica (3%). Las toxicidades no hematológicas grados 3 y 4 fueron: elevación de las transaminasas (12%), disnea (8%), astenia (8%) y estomatitis (5%) sin comunicar muertes tóxicas.

De nuevo, en el año 2006 un estudio de Fase I testó (P) como terapia secuencial en el cáncer de vejiga metastásico en primera línea con cisplatino (CDDP) y G. La combinación que mejor se toleró de forma secuencial fue la siguiente con las siguientes dosis; G + C (800/60 mg/m²) día 1 y P + G (400/800 mg/m²) en el día 15. Durante el mismo año publicó Sweeney, un Fase II

Autor para correspondencia

Correo electrónico: cerveragrau@yahoo.es (J.M. Cervera).

en cáncer de la vejiga con un control de enfermedad del 49% 10 RP 3RC y 10 EE sobre un total de 47 pacientes que llevaron a abrir la esperanza en el tratamiento de segunda línea en este tipo de cáncer⁵.

La toxicidad hematológica comunicada fue: trombocitopenia grado 3 o 4 en un (8,5%, 0,0%) de los casos respectivamente, neutropenia grado 3 y 4 (4,3%, 4,3%) y anemia 3-4 (2,1%, 2,1%), respectivamente. Las toxicidades grado 4 no hematológicas publicadas son estomatitis / faringitis, sepsis (un paciente cada uno). Toxicidades grado 3 fueron: fatiga en tres pacientes y diarrea en 2 pacientes.

Sin embargo, a pesar de estos resultados pemetrexed no se ha evaluado en ensayos clínicos Fase III en segunda línea en cáncer metastásico de vejiga, y por lo tanto no se ha solicitado la indicación en estos casos. Sin embargo, estos estudios preliminares sirvieron para tratar a pacientes que progresaban a la primera línea con CDDP + G ya que es un fármaco bien tolerado con actividad contra el tumor. Las autorizaciones se solicitaban a través de uso compasivo. Todo ello hasta la aparición de la aprobación de vinflunina.

En 2007, un trabajo que se publicó en ASCO describió una nueva terapia combinada en primera línea en el cáncer de vejiga metastásico con P en día 1 en combinación con G en el día 1 y 8. Las respuestas sobre los 39 pacientes incluidos fueron 1RC y 10 RP (28%). En el mismo año un ensayo Fase II concluyó anticipadamente cuando después de un análisis intermedio de 13 pacientes solo se observó una respuesta objetiva (RO), de 12 evaluables RO 8%. Realmente el tratamiento fue bien tolerado, pero 2/13 pacientes desarrollaron neutropenia febril. Las toxicidades grado 3 o superiores no hematológicas fueron poco frecuentes.

En 2008, un trabajo examinó la posibilidad de añadir al doblete CDDP + G en la primera línea la actividad observada de P en la segunda línea. El estudio Fase I que combinaba (G 800 a 1.000 mg/m² los días 1 y 15, P 400-500 mg/m² en el día 15, y CDDP 50-70 mg/m² en el día 1) no pudo superar el nivel de dosis 0 y terminó sin demostrar que pemetrexed aportara algún beneficio al doblete estándar en la primera línea. La dosis máxima tolerada (MDT), nunca se determinó. Los 2 pacientes que completaron 6 ciclos alcanzaron una respuesta parcial. La toxicidad hematológica grado tres cuartos incluía neutropenia (60%), leucopenia (20%) y neutropenia febril (13%).

Así pues no se pudo agregar un triplete en primera línea en 2008, por lo que se decidió volver a estudiar otra combinación, esta vez P y G. Ya se obtuvo una buena tasa de respuesta en estudios previos en segunda línea en 2005⁴ y a finales de 2007⁷. Esta vez los resultados fueron similares a los descritos en trabajos anteriores, 2RC RP 12 (31,8%) con una media de intervalo libre de progresión de 5,8 meses y una supervivencia global media de 13,4 meses⁶.

Otros agentes se han estudiado en segunda línea en cáncer urotelial (CU). En general, las respuestas y los tiempos de supervivencia han sido modestos hasta ahora. La evidencia ha demostrado que pemetrexed y otros fármacos son eficaces en ensayos Fase II, pero por desgracia, como se mencionó anteriormente no se han realizado ensayos aleatorizados que demuestren un beneficio en la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de soporte (BSC), a excepción de la vinflunina. En 2009 se publicó un estudio sobre 370 pacientes

(VfL vs BSC) que mostró más SG en el brazo de la VfL otorgándoles la indicación en segunda línea⁷.

Los pacientes se aleatorizaron a VfL 253 y BSC 117. Ambos brazos estaban bien equilibrados, excepto que había un 10% de pacientes con un PS > 1 en el brazo de BSC. Se describieron toxicidades grados (3 y 4); neutropenia (50%), neutropenia febril (6%), anemia (19%), astenia (19%) y estreñimiento (16%). En la población con ITT se logró el objetivo de mejorar la supervivencia global en 2 meses (6,9 VfL frente a 4,6 BSC), pero esta diferencia no resultó significativa (P = 287). Sin embargo, el Cox análisis (análisis multivariable ajustado por factores pronósticos) observó diferencias significativas en el brazo de VfL en cuanto a SG (p = 036), lo que reduce el riesgo de muerte en un 23%. Las respuestas globales, control de la enfermedad y la supervivencia libre de progresión resultaron estadísticamente significativas a favor del grupo tratado con la VfL.

Aun así, no podemos quedarnos de brazos caídos y conformarnos con una única opción. Las limitaciones de los ensayos de Fase II hacen que las series estudiadas en segunda línea, en cuanto a tasas de respuesta, sean menor que las estudiadas en primera línea. De los agentes que han sido estudiados en el CU recurrente, sólo la Ifosfamida tiene suficiente actividad como para justificar su inclusión en combinación con otros agentes quimioterápicos. Topotecan y oxaliplatino no han demostrado una eficacia sustancial.

La Ifosfamida, análogo oxazofosforilado de la ciclofosfamida es activa en pacientes con cáncer de células transicionales y de células escamosas. ECOG estudió la Ifosfamida en segunda línea sobre 56 pacientes con CU, hubo 5 RC y 6 RP, es decir el 20%, con un intervalo de confianza del IC 95% [10%-32%]⁸.

Los taxanos han mostrado una actividad moderada en el CU, ya sea con docetaxel o paclitaxel han mostrado actividad importante cuando se utilizan como agentes únicos en pacientes no tratados previamente. Un Fase II realizado sobre 26 pacientes con CU localmente avanzado no tratados previamente evaluó paclitaxel en primera línea en infusión continua de 24 h cada 21 días. Once de 26 pacientes (42%) presentaron respuestas objetivas con 7 RC. Del mismo modo, docetaxel cada 3 semanas alcanzó un total de un 31% de respuestas objetivas. De hecho ambos han sido fármacos utilizados en segunda línea en CU avanzado.

Aquellos pacientes con carcinoma metastásico de células transicionales del tracto urotelial (TCCU) en recaída después de un tratamiento estándar de quimioterapia tras cirugía o enfermedad localmente avanzada o metastásica, no tienen buenas opciones. Sin embargo, recuperando el potencial del fármaco discutido podemos decir que hay series con alta actividad a pemetrexed (P) en monoterapia como la que se realizó en el año 2006. Durante 3 años, los pacientes que progresaron a CDDP y G ya fuera en enfermedad metastásica o localmente avanzada (no existiendo aprobaciones para una segunda línea) fueron tratados con P en segunda línea, tercera o cuarta. Los datos fueron recolectados en enero de 2010 y los resultados fueron sorprendentes.

Siete hospitales participaron en el estudio multicéntrico retrospectivo EPA-OD examinando a 32 pacientes. Los resultados fueron; una mediana de edad de 62 años [41-82].

Cinco, 19, 8 y 1 pacientes recibieron P como primera, 2^a, 3^a y hasta 4^a línea respectivamente tras progresar al tratamiento estándar de CDDP y GMZ. Se les administró una mediana de 3 ciclos [1-12] con un control de enfermedad objetivo en 15/32 (SD + PR + CR) ofreciendo una tasa de control global del 46,92%. En el momento de la publicación los 32 pacientes presentaron una media de 96 días [17-606] de (PFS) y 133 días [17-672] de (SG). No resultó difícil distinguir 3 grupos; 13 pacientes con metástasis extraganglionares presentaron una mediana de 103 días [47-218] (OS) y 51 días [26-145] (SLP). Nueve pacientes con metástasis ganglionares y metástasis viscerales presentaron una mediana de 175 días [40-560] (OS) y 128 días [40-510] (SLP). Diez (10) pacientes con metástasis ganglionares sólo presentaron una mediana de 310 días [66-672] (OS) y 157 días [44-606] (SLP).

Incluso con este pequeño grupo de pacientes, el largo tiempo de seguimiento muestra que P en monoterapia, en primera, 2^a, 3^a, 4^a línea de tratamiento en TCCU se asocia a una alta actividad y la supervivencia a largo plazo es considerable especialmente en los pacientes que sólo presentan metástasis ganglionares. En este grupo hasta el 50% de los pacientes recibió más de 4 ciclos de pemetrexed.

También se han estudiado otras asociaciones con cisplatino y gemcitabina, y su eficacia en pacientes sin quimioterapia previa en enfermedad metastásica. Un subestudio publicado el año 2011 del *Eastern Cooperative Oncology Group* indicaba que tener un *performance status* (PS) > 0, un nivel de hemoglobina < 10 g/dl, y la presencia de metástasis en el hígado son los principales factores de mal pronóstico para la SG en este tipo de pacientes con TCCU, ya que experimentan progresión al tratamiento con regímenes que contienen platino.

Así pues se constituyeron cuatro subgrupos sobre la base de la presencia de cero, uno, dos, o tres factores de mal pronóstico. Las medianas de SG para estos grupos fueron 14,2; 7,3; 3,8 y 1,7 meses (P < 0,001), respectivamente. No obstante serían necesarios más trabajos para validar estos factores.

Una terapia de mantenimiento consiste en administrar un agente que no está presente en el régimen de inducción. El antifolato pemetrexed es eficaz en segundas y más líneas en monoterapia (TCCU) pero no es posible su adición en la fase de inducción. Ha demostrado su eficacia como agente de mantenimiento en otros estudios en los que no se incluyó como quimioterapia de inducción, pero por otra parte habría que ocuparse de averiguar la expresión de la TS y su correlación con los resultados de eficacia de pemetrexed.

La evidencia sugiere que los niveles de expresión de TS, diana principal de pemetrexed, pueden estar asociados con la capacidad de respuesta a tratamiento con pemetrexed. La propuesta sería utilizar P como tratamiento de mantenimiento después de CDDP y gemcitabina × 4 ciclos con el objeto de mejorar la eficacia del tratamiento en primera línea en pacientes con TCCU. El objetivo es prolongar el ILP y finalmente la SG. El tratamiento de "mantenimiento" se puede administrar después de la "inducción" de quimioterapia en pacientes que no han progresado en lugar de esperar a la progresión de la enfermedad para administrar tratamiento de segunda línea.

La adición de pemetrexed como triplete al régimen de gemcitabina y cisplatino como tratamiento de primera línea metastásica no produjo ningún beneficio. Sin embargo, otros

regímenes de combinación con cisplatino/gemcitabina han demostrado una eficacia comparable al tratamiento de primera línea del cáncer de vejiga avanzado o metastático, pero con mucha toxicidad. Pemetrexed en monoterapia ha demostrado actividad tumoral en el cáncer de vejiga metastático en líneas posteriores (2.^a o 3.^a) mientras mantiene buena tolerancia⁹. La actividad de la administración secuencial como tratamiento de mantenimiento de estos dos regímenes no se conoce todavía en TCCU, en otros como el NSCLC sí se conoce y con buenos resultados. Por lo tanto, ¿por qué no un ensayo de mantenimiento con pemetrexed en carcinoma urotelial avanzado?

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Calvert AH, Walling JM. Clinical studies with MTA. *Br J Cancer*. 1998;78 Suppl 3:35-40.
2. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374(9699):1432-40. Epub 2009 Sep 18.
3. Paz-Ares L, Taberero J, Moyano A, Rifa J, Gómez H, Marcuello E, et al. A phase II study of the multi-targeted antifolate, MTA (LY231514), in patients with advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the bladder. *ASCO Meeting 1998*. Abstract n° 1307.
4. Sweeney C, Roth BJ, Kaufman DS, Nico SJ. Phase II study of pemetrexed (PEM) for second-line treatment of transitional cell cancer (TCC) of the bladder. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: (abstr 1653).
5. Sweeney CJ, Roth BJ, Kabbavar FF, Vaughn DJ, Arning M, Curiel RE, et al. Phase II study of pemetrexed for second-line treatment of transitional cell cancer of the urothelium. *J Clin Oncol*. 2006;24(21):3451-7.
6. Dreicer R, Li H, Cooney MM, Wilding G, Roth BJ; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase 2 trial of pemetrexed disodium and gemcitabine in advanced urothelial cancer (E4802): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2008;112(12):2671-5.
7. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4454-61. Epub 2009 Aug 17.
8. Witte RS, Eison P, Bond B, Knop R, Richardson RR, Dreicer R et al. Eastern Cooperative Oncology Group phase II trial of ifosfamide in the treatment of previously treated advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol*. 1997;15:589-93.
9. Hutson TE, Vukelja S, Atenza D, Awasthi S, Delaune R, Deutsch M, et al. Phase I study of a 3-drug regimen of gemcitabine/cisplatin/pemetrexed in patients with metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium *Invest New Drugs*. 2008;26(2): 151-8. Epub 2008 Jan 31.