

Comentario CTO.

Clinical & Translational Oncology

MANAGEMENT OF PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER WITH THE COMBINATION OF PEMETREXED AND GEMCITABINE

J. A Gasent Blesa, V. Alberola Candel, M. Provencio Pulla, E. Esteban González, S. Martín Algarra. Clin Transl Oncol (2009) 11:35-40.

El cáncer de ovario platino resistente se considera escasamente sensible a otros regímenes de quimioterapia con respuestas menores al 20%.

En este artículo se exponen los resultados de un pequeño estudio en el que se utiliza un esquema basado en pemetrexed y gemcitabina en pacientes con cáncer de ovario platino resistente.

El cáncer de ovario supone la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la quinta causa de muerte por cáncer en las mujeres americanas. El 75% de las mujeres diagnosticadas de esta enfermedad presentan un estadio III o IV.

El tratamiento estándar de estos estadios es la cirugía citoreductora seguido del tratamiento de quimioterapia con taxol más carboplatino.

Los factores predictores de riesgo de recaída más importantes son el estadio al diagnóstico y un gran volumen tumoral. También son factores de mal pronóstico la histología de células claras, los tumores pobremente diferenciados, un mal estado general al diagnóstico, no tratamiento inicial con platinos, un gran volumen residual de tumor tras la cirugía o la presencia de ascitis maligna al diagnóstico.

Los pacientes que responden inicialmente al tratamiento con

platinos y tienen un tiempo mayor a la recaída (más de 6 meses), tienen una mayor probabilidad de responder de nuevo a terapias basadas en platino.

Se consideran pacientes platino resistentes aquellas que progresan durante el tratamiento con platino, las que obtienen una estabilización como máxima respuesta a platino o las que progresan antes de los 6 meses tras completar un tratamiento basado en platinos. La combinación de fármacos en estas pacientes no ha mostrado un aumento en la supervivencia libre de progresión.

El pemetrexed inhibe la timidilato sintetasa y la dihidrofolato reductasa y se ha mostrado activo en gran variedad de tumores sólidos (CPNCP, mama, vejiga, cabeza y cuello, ovario y mesotelioma). Por otra parte, el pemetrexed ha mostrado sinergia en líneas celulares de cáncer de colon con la gemcitabina. En cáncer de ovario el estudio más relevante es el llevado a cabo por Hensley y col. que mostró un 27% de respuestas objetivas en 16 pacientes platino resistentes.



MATERIAL Y MÉTODOS

Las pacientes debían estar diagnosticadas de carcinoma epitelial de ovario con enfermedad medible o evaluable por Ca125. Debían ser platino resistentes y haber sido tratadas previamente con taxanos y no había límite en el número de líneas previas de quimioterapia.

Las pacientes debían tener una función medular, renal y hepática adecuada.

Todas las pacientes fueron incluidas en el análisis de eficacia, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (objetivos primarios del estudio).

Las pacientes recibieron pemetrexed 500mg/m² día uno y gemcitabina 1000mg/m² días uno y ocho en ciclos cada tres semanas. Siete días antes de iniciar la quimioterapia las pacientes comenzaron con ácido fólico y vitamina B12 y 12 antes del tratamiento iniciaron la premedicación habitual con dexametasona (cada 12 horas el día antes, el día del tratamiento y al día siguiente).

El tratamiento se continuó hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

Se midió el Ca125 el día uno de cada ciclo y se utilizaron criterios RECIST para evaluar lesiones medibles. En pacientes con enfermedad no medible se utilizó el Ca125 para la valoración de la eficacia.

RESULTADOS

Se incluyeron 10 pacientes desde junio de 2007 hasta febrero de 2008 (al menos recibieron un ciclo).

La media de edad fue de 62.2 años, 70% tenían un ECOG cero o uno. El 90% habían recibido al menos tres líneas previas. El 40% tenían histología endometrioide y sólo uno era seroso. Ninguna paciente tenía enfermedad bulky, dos pacientes tenían enfermedad metastásica con citología positiva en líquido pleural y todas eran enfermedades platino resistentes. Una paciente no marcaba Ca125.

Recibieron una mediana de 4 ciclos.

Hubo respuesta de Ca125 en un 47% y tres pacientes presentaron respuesta por RECIST (una de ellas respuesta radiológica completa).

La supervivencia libre de progresión para las pacientes que respondieron fue de 16.5 semanas y la supervivencia global 21 semanas (hay 3 pacientes vivas, una libre de enfermedad).

En cuanto a la toxicidad: una paciente presentó neutropenia grado III y una grado IV, una paciente presentó anemia grado II. Con respecto a toxicidad no hematológica, hubo dos casos de astenia grado II y un caso de náuseas y vómitos grado I.

DISCUSIÓN

Los resultados del tratamiento de quimioterapia en pacientes platino refractarios están alrededor de un 20% de respuestas. En este estudio se han observado tres respuestas (una completa) en 10 pacientes tratadas. Una paciente está sin evidencia de enfermedad y las otras dos respondedoras están vivas.

Los autores comentan en la discusión que no tienen una buena explicación para los buenos resultados. Explican que sólo había una paciente con histología serosa y ninguna paciente tenía enfermedad bulky y que la paciente con respuesta completa tenía una histología endometrioide y no marcaba Ca125.

Concluyen que habría que hacer otros estudios para confirmar la eficacia de este esquema.