

Estudio Fase II: doxorrubicina liposomal pegilada y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario avanzado platinorresistente

Grupo ACROSS (Asociación Catalana de Investigación Oncológica y sus implicaciones sociosantiarias)
O. Gallego Rubio¹, J. Montesinos Muñoz², F. Losa Gaspar³, A. Balil⁴, N. Eres Charles⁵, R. Franquesa Grane⁶,
A. Arcusa Lanza⁷, I. Anton Anton⁸

Resumen

Propósito: Evaluar la eficacia y seguridad en pacientes afectas de cáncer de ovario platinorresistentes de la pauta de adriamicina liposomal pegilada 35 mg/m² y ciclofosfamida 600mg/m² día 1 cada 28 días, hasta un máximo de 8 ciclos.

Material y métodos: Con la metodología de fase II se han reclutado 22 enfermas.

Resultados: 5 de 21 enfermas evaluables obtuvieron respuesta (23.8% (IC:5.6-42):4RP (19% IC:2.3-35.8) y 1RC (4.8% IC:0-13.9). La toxicidad hematológica fue de anemia grado 1,2 (59%) 3 (4%) y neutropenia grado 1,2 (26%). La toxicidad no hematológica destacable grado 3 fue de fatiga (4%), náusea (4%) y eritrodisestesia palmoplantar (4%). El tiempo medio a la progresión es de 3.03 meses (IC:0.96-5.11). La mediana de supervivencia es de 6.13 meses (IC:4.32-7.95). Las pacientes con respuesta tuvieron una mediana de duración de la respuesta de 4.73 meses (IC:4.59-4.88).

Conclusión: La pauta de doxorrubicina liposomal pegilada y ciclofosfamida en pacientes con cáncer de ovario platinorresistentes es relativamente efectiva y poco tóxica.

Palabras clave:

Adriamicina liposomal. Ciclofosfamida. Cáncer de ovario. Platinorresistente.

Oncología, 2006; 29 (3):114-123

¹ Hospital de Sant Pau (Barcelona)

² Hospital Parc Taulí (Sabadell)

³ Hospital de la Creu Roja de l'Hospitalet (L'Hospitalet)

⁴ Hospital de Arnau de Vilanova (Lleida)

⁵ Hospita Mutua de Terrassa (Barcelona)

⁶ Hospital de Vic (Barcelona)

⁷ Hospitalci Sanitari de Terrassa (Barcelona)

⁸ Hospital de Calella (Barcelona)

Recibido: 15.11.05

Revisado 1: 28.12.05

Revisado 2: 22.02.06

Aceptado: 27.02.06

Summary

Purpose: To evaluate the efficacy and safeness of patients with advanced ovary cancer resistant to platinum-based drugs receiving a regime of liposomal adriamycin 35 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² day 1 every 28 days, up to a maximum of 8 cycles.

Material y methods: Twenty two evaluable patients were enrolled using the indicated phase II methodology.

Results: A response was achieved in 5 out of 21 evaluable patients (23.8%; IC: 5.6-42), with 4 PR (19%; IC: 2.3-35.8) and 1 CR (4.8%; IC: 0-13.9). Hematological toxicity was grade 1, 2 anemia in 12 (59%), and 3 (4%), and grade 1-2 neutropenia (26%). Significant non-hematological toxicity was grade 3 fatigue (4%), nausea (4%), and palmoplantar erythrodisesthesia (4%). The mean progression time was 3.03 months (IC: 0.96-5.11). The median of survival was 6.13 months (IC: 4.32-7.95). The mean duration of the response in patients responding to treatment was 4.73 months (IC: 4.59-4.88).

Conclusion: The pegilated liposomal doxorubicin and cyclophosphamide regime administered to patients with advanced ovary cancer resistant to platinum-based drugs is relatively effective and shows low toxicity.

Key words: Liposomal adriamycin. Cyclophosphamide. Ovary cancer. Platinum-resistant.

Introducción

El cáncer de ovario avanzado tratado con pautas de taxanos y platino alcanza respuesta del 70-80% (40-50% RC clínica, y 20-30% RC patológica). Incluso un 40-60% de las respuestas patológicas recurren. Ello implica que la inmensa mayoría de pacientes precisarán una 2ª línea de quimioterapia^{1,2}.

Las características más frecuentemente asociadas con la recidiva son la histología de células claras o mucinosa, tratamientos no fundamentados en platino, mal estado general previo, edad avanzada, estadio avanzado, gran volumen residual tumoral y presencia de ascitis. En el caso de las pacientes con respuesta completa patológica el grado histológico es una de las principales variables que determinan la recurrencia (grado 1:22%, grado 2:39% y grado 3:56%). Ninguno de estos factores ayuda a diseñar el tratamiento de segunda línea en el cáncer de ovario³.

Únicamente la respuesta previa al tratamiento de primera línea y el intervalo libre de enfermedad ayudan a decidir la pauta de quimioterapia a seguir ante la recidiva. Pacientes que han respondido bien a quimioterapia de primera línea con platino e inter-

valo libre de enfermedad superior a seis meses pueden ser retratados con pautas similares. Cuanto mayor sea el intervalo mayores son las respuestas. Las pacientes que progresan durante el tratamiento con quimioterapias fundamentadas en cisplatino en las que la mejor respuesta ha sido una estabilización o aquellas que recaen antes de 6 meses son consideradas pacientes platinorresistentes. Estas pacientes son tratadas con pautas diferentes de quimioterapia.

Taxol, etopósido, topotecan, tamoxifeno, gemcitabina, navelbina, ifosfamida y adriamicina liposomal son los fármacos más usados en este contexto⁴. En cuanto al tratamiento con quimioterapia de altas dosis en el cáncer de ovario en 1997 se publicaron dos largos estudios, con un índice de respuestas en pacientes platinorresistentes alto (llegaba al 85%) pero con unas supervivencias similares a las pautas habituales (9 meses)^{5,6}.

Actualmente el tratamiento de 2ª línea en pacientes platinorresistentes se escoge de forma individualizada, siendo la tendencia para minimizar la toxicidad la monoquimioterapia.

Existen varios estudios que demuestran el beneficio de la administración como monoterapia de la

adriamicina liposomal pegilada. Se ha visto que la asociación de dos fármacos puede aumentar el número de respuestas y ello conllevar un mayor beneficio clínico (que habría que balancear con el previsible aumento de toxicidad). La asociación de adriamicina liposomal con ciclofosfamida fue comunicada en un estudio fase I permitiendo conocer la dosis recomendable. Las dosis máximas toleradas eran de adriamicina liposomal 54 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m². La toxicidad más importante de dicha asociación fueron neutropenia y mucositis. En dicho ensayo el objetivo fue conocer las dosis limitantes de toxicidad (DLT) y la máxima dosis tolerada (MTD). Se analizaron 21 pacientes con edad media de 54 años (12 hombres y 9 mujeres) afectados de diferentes tumores. Se establecieron 5 niveles de adriamicina liposomal (i.v.mg/m² en 1 hora) y de ciclofosfamida/i.v. bolus mg/m²): 30/500, 40/600, 48/600, 54/600 y 60/600. Tres pacientes fueron tratados en el nivel 1, 2, 3 y 6 pacientes en los niveles 4 y 5. La toxicidad fue neutropenia (28%), anemia (25%), mucositis (21%), fatiga (18%), náusea y vómitos (17%), trombocitopenia (11%) y síndrome mano-pie (4%). La alopecia fue grado 2 o menor y no hubo cardiotoxicidad. La dosis limitante por toxicidad ocurrió en 1/6 y 5/6 de los pacientes del nivel 4 y 5⁷. Hemos estudiado esta asociación en un estudio fase II con la intención de testar su efectividad en pacientes afectas de cáncer de ovario platinorresistentes y su toxicidad.

Material y métodos

Criterios de inclusión

1. Enfermas entre 20-75 años.
2. Enfermas con enfermedad medible según los criterios RECIST y/o en progresión por marcadores con síntomas.
3. Enfermas que hayan recibido tratamiento inicial con taxanos y platino, progresando en menos de seis meses tras su administración o progresión en menos de 6 meses a una segunda línea con platino.
4. Adecuada reserva medular (plaquetas > 100000, granulocitos > 1500, hemoglobina mayor de 10gr/dl).
5. Función renal correcta (creatinina < de 2mg/dl).

6. Función cardíaca correcta: FEVI > 50%.
7. Karnofsky > 60%.
8. Función hepática con bilirrubina < 1.5 mg/dl.
9. Consentimiento informado.
10. Expectativa de vida superior a 3 meses.

Criterios de exclusión

1. Karnofsky < 60.
2. Enfermas que hayan progresado tras 6 meses de instaurar tratamiento con taxanos y platino.
3. Creatinina > 2mg/dl.
4. Bilirrubina > 1.5 mg/dl.
5. FEVI < 50% o cualquier alteración electrocardiográfica que desaconseje tratamiento con antraciclinas.
6. No adecuada reserva medular.

Objetivo principal

1. Evaluar el porcentaje de respuestas en pacientes platinorresistentes previamente tratadas con platino y taxanos, con la combinación de adriamicina liposomal y ciclofosfamida.

Objetivos secundarios

1. Evaluar la toxicidad en pacientes platinorresistentes de la pauta de adriamicina liposomal y ciclofosfamida.
2. Calcular la supervivencia global de las enfermas platinorresistentes tratadas en 2ª línea con esta pauta.
3. Evaluar el tiempo a la progresión, duración de la respuesta y calidad de vida alcanzada con esta combinación de quimioterapia.

Número de enfermas previstos

Siguiendo el método de Simon y considerando esperable un 20% de respuestas se consideró el reclutar 40 enfermas.

Pauta de tratamiento

- Premedicación: 100 mg de hidrocortisona, 25 mg de difenhidramina y 150 mg de ranitidina. La pauta de antiemesis fue la propia de cada centro.

- Los pacientes recibieron una dosis fija de adriamicina liposomal de 35 mg/m² el día 1, en infusión intravenosa en un tiempo aproximado de infusión de 1 hora, excepto el primer día de administración en que se administraría a la velocidad de 1 mg/minuto.
- La ciclofosfamida se administró tras la adriamicina liposomal a una dosis de 600mg/m² en infusión de 30 minutos.
- Todos los tratamientos fueron administrados ambulatoriamente.
- Se administraron los tratamientos cada 4 semanas.
- Si se presentó neutropenia grado 2-3 o plaquetopenia menor de 75000 se interrumpió el tratamiento hasta recuperación y que el recuento fuera de neutrofilos >1500, plaquetas >10000, entonces se administró dosis del 100%. Si se presentó neutropenia grado IV y/o trombocitopenia grado IV se pospuso el tratamiento hasta recuperación, reanudando el tratamiento con un 75% de la dosis.
- El número de ciclos máximo si no hubo progresión y se consideró buena la tolerancia fue de 8.

Duración del tratamiento

1. Se administraron al menos tres ciclos antes de evaluar la respuesta, excepto en los casos de clara progresión tras 1 ciclo que se consideraron como fallo.
2. En caso de respuesta completa se administraron dos ciclos adicionales.
3. En caso de respuesta parcial o estabilización se administraron dos ciclos adicionales.
4. Si tras tres ciclos hubo progresión se suspendió el tratamiento.
5. Se suspendió ante cualquier evento que supusiera peligro para la salud de la paciente derivado del tratamiento, reportándose la hoja de recogida de datos correspondiente.
6. Se suspendió en caso de toxicidad excesiva.
7. Se suspendió si la enferma así lo deseaba.

Análisis estadístico

El análisis de las variables recogidas en la analítica (hematológicas y bioquímicas) se ha realizado

mediante el cálculo de medidas de tendencia central y dispersión: número de casos totales evaluados, mínimo, máximo, media, mediana, desviación tipo y varianza. Las analíticas se realizaron al inicio del estudio (basal) y posteriormente antes de cada ciclo.

El análisis de la medida de las lesiones se ha realizado mediante tablas de frecuencias de la localización y medida (≤ 5 cm, >5 cm, NR/ND) de las lesiones evaluadas en el basal, y en los ciclos 2, 5 y 8.

El análisis de eficacia se basa en 21 de las 22 pacientes, ya que una paciente solo completó el 1^{er} ciclo de tratamiento. La evaluación global de la respuesta al tratamiento se evaluó cada 3 ciclos (en el 2^o, 5^o y 8^o ciclo).

El análisis de toxicidad consiste en el cálculo de la frecuencia absoluta de cada uno de los tipos de toxicidad y el cálculo de unos índices de toxicidad. En el cálculo de la frecuencia absoluta de cada tipo de toxicidad para las 22 pacientes se ha tenido en cuenta a cada una de ellas según el máximo grado que ha experimentado y según el número de ciclos de duración. El cálculo de los índices de toxicidad tiene en cuenta el número de ciclos con cada grado de toxicidad, siguiendo la fórmula: $\sum (t_{ij}/n_i)$, donde t_{ij} se refiere al número de ciclos que se administró a la paciente (i) con toxicidad de grado (j), y n_i es el número total de ciclos administrados a la paciente (i).

El análisis de supervivencia define 4 variables: *Supervivencia* (tiempo desde la 1^a administración del tratamiento hasta el éxitus); *Tiempo libre de progresión* (tiempo desde la 1^a administración hasta la progresión); *Duración de la respuesta* (tiempo desde la 1^a RC o RP hasta la progresión); y *Tiempo libre de progresión para pacientes sin respuesta positiva* (tiempo desde la 1^a administración del tratamiento hasta la progresión). El análisis se ha realizado por el método de Kaplan Meier. El error tipo I se ha fijado en un 5% (intervalo de confianza del 95%).

En el análisis de seguridad se ha llevado a cabo la descripción de las reacciones adversas que han aparecido a lo largo del estudio.

Los datos han sido introducidos mediante ACCESS 2000. Tras la depuración de los datos y un análisis detallado de su consistencia, se procesó el análisis estadístico mediante el software SPSS v10.1.3.

TABLA I

Descripción de la muestra

N = 22		
<i>Datos de la paciente</i>		
Edad (años)	Media ± SD	64.7 ± 10.5
	Rango	39 - 79
<i>Estado funcional</i>		
Índice Karnofsky	70	7 (31.8%)
	80	8 (36.4%)
	90	4 (18.2%)
	100	2 (9.1%)
	Desc.	1 (4.5%)
<i>Tipo histológico</i>		
Seroso papilar	8 (36.4%)	
Cáncer células claras	2 (9.1%)	
Adenocarcinoma pobremente diferenciado	5 (22.7%)	
Otros	7 (31.8%)	
<i>Estadaje FIGO</i>		
Estadio	IIIB	1 (4.5%)
	IIIC	14 (63.6%)
	IV	7 (31.8%)
<i>Valor FEVI (%)</i>	Media ± SD	66.2 ± 7.8
	Rango	50 - 77
<i>Tratamiento previo quimioterápico</i>		
Taxano + Platino		20 (90.9%)
1° Taxano + Platino, 2° Platino		2 (9.1%)
<i>Respuestas al tratamiento previo:</i>		
	RC	9 (41%)
	RP	2 (9%)
	Progresión	5 (23%)
	EE	2 (9%)
	ND	4 (18%)

TABLA II

Eficacia

	Frecuencia	Porcentaje
RC	1	4,8 (IC:0-13.9)
RP ¹	4	19,0 (IC:2.3-35.8)
EP	9	42,9 (IC:21.7-64)
EE	6	28,6 (IC:9.2-47.9)
NE	1	4,8 (IC:0-13.9)
Total	21	100,0

¹3 RP por marcadores y 1 RP por imagen (Tabla III)

RC: Respuesta completa; RP: Respuesta parcial; EP: Enfermedad progresiva; EE: Enfermedad estable; NE: No evaluable.

Resultados: descripción de la muestra

El estudio se ha formado finalmente por 22 pacientes de las que se posee información de al menos el primer ciclo de tratamiento (Tabla I).

Eficacia

Al final del estudio se evaluó la mejor respuesta obtenida durante el tratamiento (Tabla II).

Toxicidad

1. Toxicidad hematológica

Se ha calculado la toxicidad para la hemoglobina (g/dL), granulocitos ($10^9/L$) y plaquetas ($10^9/L$) (Tabla III).

2. Toxicidad no hematológica

Toxicidad por paciente

En la siguiente tabla se ha anotado el número de pacientes que han presentado la toxicidad en su grado máximo, esta toxicidad puede haber aparecido en más de 1 ciclo (Tabla IV).

Toxicidad por paciente y por número de ciclos

La siguiente tabla muestra la frecuencia de cada toxicidad por paciente y por el número de ciclos administrados.

En este caso, los datos representan la suma, para todas las pacientes, del cociente entre el número de casos de la toxicidad y el número total de ciclos administrados.

Toxicidad por número de ciclos

La siguiente tabla muestra el número de veces que se ha presentado cada toxicidad durante los 87 ciclos evaluados (Tabla V).

Análisis de supervivencia

Los resultados del análisis de supervivencia (*supervivencia, tiempo libre de progresión, duración de la respuesta y tiempo libre de progresión para paciente sin respuesta*) se muestran en los siguientes apartados:

TABLA III

	<i>Dentro del rango de normalidad</i>	<i>G1</i>	<i>Valores inferiores al LIN</i> <i>G2</i>	<i>G3</i>
Hemoglobina (g/dl)				
Rango	12.0-16.0	>10.0-11.9	8.0-10.0	6.5-7.9
n	8	5	8	10
Granulocitos (10⁹/l)				
Rango	2.1-6.5	1.5-1.9	1.0-1.4	0.5-0.9
n	9	3	3	0

TABLA IV

Máxima toxicidad por paciente				
<i>Toxicidad</i>	<i>Con síntomas</i>	<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>
Fatiga / Astenia / Letargo	14 (63.6%)	6 (27.2%)	7 (31.8%)	1 (4.5%)
Local eritrodiseestesia palmo-plantar	8(36.4%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	2 (9.1%)
Náuseas	7 (31.8%)	5 (22.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)
Anorexia	6 (27.2%)	4 (18.2%)	2 (9.1%)	–
Estomatitis / Disfagia	5 (22.7%)	2 (9.1%)	3 (13.6%)	–
Diarrea	4 (18.2%)	3 (13.6%)	1 (4.5%)	–
Vómitos	3 (13.6%)	1 (4.5%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)
Estreñimiento	3 (13.6%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	–
Edema	3 (13.6%)	2 (9.1%)	–	1 (4.5%)
Alopecia	3 (13.6%)	2 (9.1%)	1 (4.5%)	–
Máxima toxicidad por paciente. Otras toxicidades				
<i>Toxicidad</i>	<i>Con síntomas</i>	<i>G1</i>	<i>G2</i>	<i>G3</i>
Mucositis	3 (13.6%)	–	3 (13.6%)	–
Anemia	2 (9.1%)	2 (9.1%)	–	–
Dolor abdominal cólico	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Sequedad de boca	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Dolor cadera	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Parestesias	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Lipotimia	1 (4.5%)	–	–	1 (4.5%)
Urticaria	1 (4.5%)	–	–	1 (4.5%)
Ageusia	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Nerviosismo	1 (4.5%)	1 (4.5%)	–	–
Dispepsia	1 (4.5%)	–	–	1 (4.5%)

% calculados sobre el total de pacientes (N=22).

1. Supervivencia

Calculada como el tiempo (en meses) transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de defunción de la paciente, o bien hasta la fecha de progresión o en su defecto la fecha de fin de estudio

para aquellas pacientes que no han fallecido (datos censurados).

La mediana de supervivencia alcanzada es de 6.13 meses (IC 95%: 4.32-7.95). La media de supervivencia ha sido de 10.3 meses (IC 95%:3.41-17.1) (Fig. 1).

TABLA V

Toxicidad por número de ciclos (sobre un total de 87 ciclos de 22 pacientes)

Toxicidad	Con síntomas	G2	G3
Fatiga / Astenia / Letargo	31 (35.6%)	14	1 (1.1%)
Local eritrodisestesia palmo-plantar	18 (20.7%)	4 (4.6%)	2 (2.3%)
Anorexia	13 (14.9%)	3 (3.4%)	–
Náuseas	11 (12.6%)	2 (2.3%)	1 (1.1%)
Estomatitis / Disfagia	11 (12.6%)	3 (3.4%)	–
Vómitos	7 (8.0%)	3 (3.4%)	1 (1.1%)
Diarrea	5 (5.7%)	1 (1.1%)	–
Estreñimiento	4 (4.6%)	2 (2.3%)	–
Edema	3 (3.4%)	–	1 (1.1%)
Alopecia	3 (3.4%)	1 (1.1%)	–
Hipotensión	1 (1.1%)	1 (1.1%)	–

% calculados sobre el total de ciclos administrados (n=87)

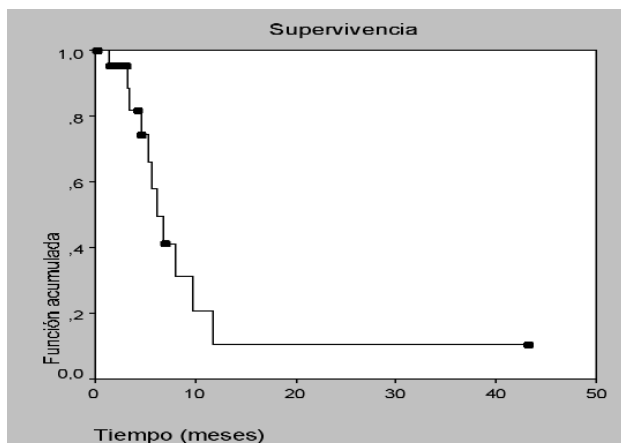


Figura 1. Supervivencia (meses).

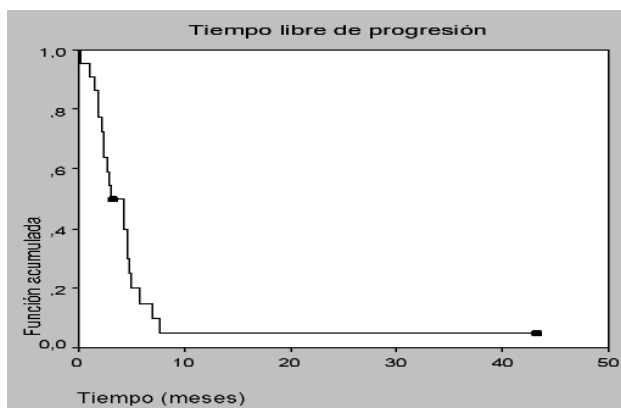


Figura 2. Tiempo libre de progresión (meses).

2. Tiempo libre de progresión

Calculado como el tiempo (en meses) transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la paciente, o bien hasta la fecha de éxitus o en su defecto la fecha de fin de estudio para aquellas pacientes que no han progresado (datos censurados). La mediana del tiempo libre de progresión alcanzado ha sido de 3.03 meses (IC 95%:0.96-5.1). La media del intervalo libre de progresión del estudio es de 5.54 meses (IC 95%:1.7-9.3) (Fig. 2).

3. Duración de la respuesta

En aquellas pacientes que han obtenido durante el tratamiento una respuesta positiva (RC o RP) se ha

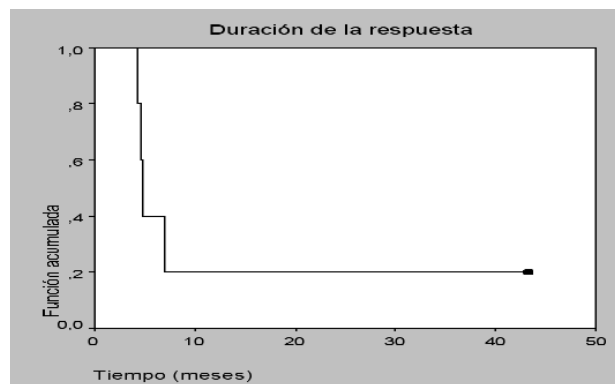


Figura 3. Duración de la respuesta, en meses (n=5).

calculado el tiempo transcurrido (en meses) desde la primera respuesta positiva hasta la fecha de progresión, o bien hasta la fecha de éxitus o en su defecto la fecha de fin de estudio para aquellas pacientes que no han progresado (datos censurados). La mediana de la duración de la respuesta ha sido de 4.7 meses (IC 95%:4.5-4.8) y la media de 12.7 meses (IC95%:0-261) (Fig. 3).

Discusión

Actualmente se escoge casi por preferencias personales regimenes de monoquimioterapia en el tratamiento de las pacientes platinorresistentes. Topotecan ha dado unas respuestas del 20% en pacientes platino resistentes⁸. La ifosfamida da respuestas similares en 2ª línea (alrededor del 23%)⁹. El etoposido oral ha dado respuestas en varios estudios fase II de alrededor del 10-27% con esquemas de 14-21 días con una semana de descanso. La principal limitación la da la mielosupresión¹⁰. La hexametilmelamina a dosis de 260 mg/m² durante 14 días cada 28 días da unas respuestas de alrededor del 15%¹¹. Como nuevos fármacos la vinorelbina¹² y la gemcitabina¹³ obtienen respuestas similares. El tamoxifeno es de especial interés ya que más del 50% de los cánceres de ovario son positivos a receptores de estrógenos al menos a bajas concentraciones. Como monoterapia se han obtenido respuestas en el rango del 10 al 15% en pacientes platinorresistentes^{14, 15}.

Existen varios estudios que demuestran el beneficio de la administración como monoquimioterapia de la adriamicina liposomal pegilada. Muggia et al realizaron un ensayo fase II en 35 pacientes que refractarios a tratamiento inicial con cisplatino y taxol. Los pacientes recibieron dosis de 50 mg/m² cada 3 semanas (con reducción a 40 mg/m² si acontecía toxicidad grado 3 ó 4). Se obtuvieron 9 respuestas clínicas (1 completa). La supervivencia global obtenida fue de 11 meses. Las respuestas obtenidas fueron mantenidas con mínima toxicidad. 13 pacientes presentaron toxicidad no hematológica grado 3-4 sobre piel o mucosas (síndrome mano-pie o mucositis). Por lo demás fue un tratamiento muy bien tolerado. Náusea atribuible a la quimioterapia, pérdida de pelo, extravasación con necrosis o disminución de la fracción de eyección ventricular no se reportaron¹⁶.

En un estudio retrospectivo sobre el uso de adriamicina liposomal pegilada en el tratamiento de cáncer de ovario recurrente Campos et al. analizan 81 pacientes tratadas en el Hospital General de Massachusetts y en el Dana Faber Cancer Institute entre enero de 1997 y diciembre de 1998 con dosis de 40 mg/m² cada 4 semanas. Todas las pacientes tenían enfermedad recurrente tras tratamiento inicial con taxol y platino. El 49% de las pacientes eran casos platinorresistentes, 19% tenían metástasis viscerales. 14% de los casos habían sido tratadas con quimioterapia de intensificación. El número medio de ciclos fue de 3. Sólo en el 3% de los casos hubo que demorar la administración por toxicidad y reducciones de dosis sólo se realizó en 17% de los casos. La toxicidad fue: neutropenia > III: 2%, trombocitopenia > III: 1%, fiebre neutropénica: 2%, toxicidad cutánea grado III: 7%, fallo cardiaco reversible en el 2%. El 22% de los pacientes respondieron con reducción del CA125 > del 50%. Hubo 1 RC y 8 RP (2 casos con metástasis hepáticas) en los casos platinorresistentes (alrededor de un 20%)¹⁶. Otro estudio reporta 89 pacientes (de 18 hospitales), 82 refractarios a platino y taxol y 35 refractarios también a topotecan, tratados con Doxil a dosis de 50 mg/m² con un 23,8% de respuestas. Eritrodisestesia se documentó en el 20% de los casos, neutropenia en el 15% de los casos. Dosis más reducidas o retrasadas fueron administradas en 39 de los 89 pacientes¹⁷.

La respuesta a la quimioterapia en el cáncer de ovario recurrente ha sido analizada mediante el análisis multivariante de 103 pacientes tratadas con quimioterapia. Los únicos factores significativos para una mayor supervivencia fueron la existencia de respuesta a la quimioterapia (de ahí la importancia de obtener una respuesta objetiva para beneficiar a la enferma) y la presencia de pocos lugares de recurrencia^{18, 19}. Parece lógico pensar que asociando más de un fármaco se obtendrá mayor número de respuestas que se traduzcan en un mayor beneficio clínico.

La asociación de adriamicina liposomal pegilada con gemcitabina en fase I se ha testado con respuestas de alrededor del 29% a unas dosis recomendadas de 30 mg/m² día 1 y gemcitabina 650 mg/m² día 1,8 cada 28 días²⁰. La asociación de de dos drogas como ifosfamida a dosis de 2.25gr/m² día 1 y 2 y etoposido 100mg v.o 10 días han obtenido un 26% de respuestas (11% completas) en casos platinorresisten-

tes con un 41% de toxicidad severa medular y con una supervivencia media de 13 meses²¹.

La asociación de topotecan 1.25 mg/m² día 1-3 y ciclofosfamida 600mg/m² parece reportar un 33% de respuestas en 17 pacientes (el 41% platinorresistentes) con neutropenia grado IV en el 100%²².

Estos estudios apuntan a que la asociación de dos fármacos aportará más beneficio clínico (aumento del número de respuestas). Nuestro estudio concluye un número de respuestas del 23.8% (5% completas) comparable al de muchas series. Nuestro estudio adolece de no haber concluido el reclutamiento de las 40 enfermas (se reclutaron sólo 22) ya que se había diseñado para recibir 8 ciclos de quimioterapia y obtener 20% de respuestas a la conclusión lo cual era un objetivo demasiado ambicioso. A pesar de ello el número de respuestas obtenido y la mediana de la duración de la respuesta de casi 5 meses con una toxicidad muy aceptable (muy pocos casos de toxicidad grado III) es un resultado aceptable. La evaluación de respuesta en nuestro estudio se ha realizado siguiendo los criterios RECIST y los criterios de Gordon y Rustin para evaluar la respuesta por marcadores^{23, 24}. Los valores de los test de calidad de vida EORTC-30 se mantuvieron o mejoraron en las pacientes que tuvieron respuesta.

Desafortunadamente, pocos estudios han reclutado un número suficiente de pacientes para definir conclusiones acerca del mejor esquema de quimioterapia en pacientes platinorresistentes. El estudio de N. Gordon et al fase III²⁵ es el más importante comparando monoterapia de adriamicina liposomal 50 mg/m² cada 4 semanas vs Topotecan 1.5 mg/m² día 1-5 cada 3 semanas en 474 pacientes (de las cuales 254 eran platinorresistentes). Los resultados no dieron diferencias significativas de supervivencia en este subgrupo pero sí un perfil de toxicidad mejor en la rama de las pacientes tratadas con adriamicina liposomal (el porcentaje con toxicidades grado III es menor en nuestro estudio a pesar de la limitación numérica).

Nuestro estudio sugiere que la combinación estudiada alcanza unos índices de respuesta comparables a las series más amplias publicadas con un índice de toxicidad grado III muy bajo. Esta combinación podría considerarse en el futuro diseño de ensayos terapéuticos fase III en pacientes platinorrefractarias (en las que el tratamiento quimioterápico tiene una finalidad paliativa).

Bibliografía

1. David S. Alberts. Treatment of refractory and recurrent ovarian cancer. *Semin. Oncology*. 1999; 26(1)supl.1:8-14.
2. Ozols RF. Educational book. ASCO 1999.
3. González Martín A, Moyano Jato A. Tratamiento de las recidivas en pacientes platino-resistentes. *Annals of oncology* (versión española) 1998; Vol.7, suplemento 2:109-119.
4. McGuire WP, Ozols RF. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Semin. Oncology* 1998; 25:340-348.
5. Stiff PJ, Bayer R, Kerger C, et al. High-dose chemotherapy with autologous transplantation for persistent/relapsed ovarian cancer: A multivariate analysis of survival for 100 consecutively treated patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1309-1317.
6. Legros M, Dauplat J, Fleury J, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue in patients with stage III to IV ovarian cancer: Long-term results. *J Clin Oncol* 1997; 15:1302-1308.
7. Owainati A, Zalupsky M, Shields A, et al. Phase I of Doxil and cyclophosphamide in solid tumors. *Proc ASCO abs* 1998; 954.
8. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:2183-93.
9. Dorval T, Soussain C, Beuzeboc P, et al. Ifosfamide seven-day infusion for recurrent and cisplatin refractory ovarian cancer. *J Infus Chemotherapy* 1996; 6(1):47-9.
10. Rose PG, Blessing JA, Mayer, et al. Prolonged oral etoposide as second line therapy for platinum resistant and platinum sensitive ovarian carcinoma: a GOG study. *Proc ASCO*: 1996; 15:282(A762).
11. Manetta A, NacNeill C, Lyter JA, et al. Hexamethylmelamine as a single second line agent in ovarian cancer: follow-up report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1997; 66:20-6.
12. Bajetta E, Di Leo A, Biganzoli L, et al. Phase II study of vinorelbine in patients with pretreated advanced ovarian cancer: Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1996; 14:2546-2551.
13. Kaufmann M, Bauknecht T, Jonat W, et al. Gemcitabine in cisplatin-resistant ovarian cancer. *Proc ASCO* 1995; 14:272,(abstract 758).
14. Markman M, Iseminger KA, Hatch KD, et al. Tamoxifen in platinum-refractory ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group ancillary report. *Gynecol Oncol* 1996; 62:4-6.
15. Hatch K, Beecham J, Blessing J, et al. Responsiveness of patients with advanced ovarian carcinoma to tamoxifen: A Gynecologic oncology group study of second-line therapy in 105 patients. *Cancer* 1991; 68:269-71.
16. Muggia F, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: anti-tumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol*, 1997; 15(3):987-993.

17. Campos SM, Penson RT, et al. A retrospectiv analysis of the clinical utility of Doxil in recurrent ovarian cancer. Proc ASCO. 1999; Vol 18.Abs:1434.
18. Rose P, Gordon AN, Granai CO, et al. Interim analysis of a non-comparative, multicenter study of Doxil/Caelyx in the treatment of patients with refractory ovarian cancer. Proc ASCO. 1999; Vol18.abs:1392.
19. Shamsunder S, Kumar L, et al. Chemotherapy in recurrent epithelial ovarian cancer: What determines the outcome? Proc ASCO 1999; vol 18.Abs:1483.
20. Tobias D, et al. A phase I trial of gemcitabine and doxil for recurrent epithelial ovarian cancer: A New York Gynecologic oncology group study. Proc ASCO, 1999; abs 486.
21. Dimosthenis D, Skarlos V, et al. Ifosfamide plus oral etoposide for platinum resostant ovarian cancer. A Hellenic co-operative oncology group study. Proc ASCO, 1999; abs 1488.
22. Hanjani P, et al. Topotecan and cyclofosfamide in the treatment of recurrent ovarian cancer, a phase II. Proc ASCO, 1999; abs 1449.
23. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 2000; 92:205-216.
24. Gordon JS Rustin. Use of CA-125 to assess response to new agents in ovarian cancer trials. J Clin Oncol 2003; vol 21(10):187-193.
25. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: A randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001; 19:3312-3322.

Correspondencia:
Dr. O. Gallego Rubio
Gran Vía, 843-845 - 7º/6ª esc. B
E-08018 Barcelona
26377ogr@comb.es