



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

“EFICACIA DE LA SEGUNDA A LA QUINTA LINEA DE QUIMIOTERAPIA EN PACIENTES
CON CANCER DE OVARIO RECURRENTE TRATADAS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA
MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO”

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA.

PRESENTA:

DR. CESAR GONZALEZ MORALES

ASESOR DE TESIS:

DR. JESUS MIGUEL LAZARO LEON

México, D. F. agosto del 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	<u>MARCO TEÓRICO</u>	3
II.	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	9
III.	<u>HIPOTESIS</u>	9
IV.	<u>OBJETIVOS</u>	9
V.	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	10
VI.	<u>MATERIAL Y METODOS</u>	11
VII.	<u>RESULTADOS</u>	12
VIII.	<u>DISCUSION</u>	15
IX.	<u>CONCLUSIONES</u>	18
X.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	19
XI.	<u>ANEXOS</u>	25

I. MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL (ANTECEDENTES CIENTÍFICOS)

El cáncer de ovario representa el 3% de las neoplasias diagnosticadas en la mujer, sin embargo es el responsable del 5% de las muertes por cáncer lo que le sitúa en la 5ª. causa de muerte por cáncer en la mujer tras el cáncer de pulmón, mama, colorrectal y páncreas⁽¹⁾.

El tratamiento estándar en pacientes previamente no tratadas, consiste en la realización de una cirugía con el máximo esfuerzo citorreductor seguida de quimioterapia intravenosa basada en una combinación de análogos del platino y un taxano; la combinación de dichos fármacos ha mostrado índices de respuesta del 59% al 73%, con tiempo medio de progresión de 16 a 19 meses y sobrevida media de 31 a 49 meses^(2,3,4). Sin embargo, la recurrencia de la neoplasia se observa con elevada frecuencia, hasta 50% en pacientes con respuesta patológica completa, y del 75% cuando la respuesta se consideró completa únicamente por métodos clínicos⁽⁵⁾.

La recaída del cáncer de ovario es habitualmente incurable, y el tratamiento tiene una intención esencialmente paliativa cuyos objetivos son controlar los síntomas relacionados con la enfermedad, mantener o mejorar la calidad de vida, prolongar la sobrevida libre de síntomas y aumentar la supervivencia global. Salvo casos seleccionados que pueden ser subsidiarios de una cirugía de rescate⁽⁶⁾, el tratamiento de la recaída para la mayoría de pacientes consiste en quimioterapia.

La gran heterogeneidad en el comportamiento clínico de las recaídas y la variedad de tratamientos de segunda línea disponibles, hacen que no se pueda estandarizar el tratamiento de la recaída⁽²⁾. Por ello para la elección del tratamiento hay que tener en cuenta un conjunto de factores dependientes de la enfermedad y de la paciente .

El indicador temprano de la recurrencia es la elevación del CA-125; sin embargo cuando solamente hay un incremento del marcador y la paciente se encuentra

asintomática, sin evidencia de enfermedad por clínica o imagen, no está indicada la quimioterapia ^(7, 8, 9, 10) .

A. FACTORES PRONÓSTICOS Y PREDICTORES DE RESPUESTA

La probabilidad de respuesta a una segunda línea en la recaída depende fundamentalmente de la respuesta previamente obtenida al tratamiento con platino y del tiempo transcurrido hasta la recaída, concepto denominado “intervalo libre de platino” (ILP). En un clásico estudio retrospectivo de Markman se observó que cuanto mayor era el intervalo libre de platino mayor era la probabilidad de respuesta a un nuevo esquema con platino⁽¹¹⁾. Desde esta observación se han propuesto varias clasificaciones en función de la respuesta a la primera línea y del intervalo libre de platino ⁽¹²⁻¹⁴⁾. La más usada por su sencillez y aplicabilidad clínica es la propuesta por Thigpen que sólo establece 2 grupos de pacientes: platino-sensibles, aquellas con respuesta inicial a un esquema de platino y recaída por encima de los 6 meses, y platino-resistentes, las que no tienen respuesta o recaen antes de 6 meses tras finalizar un tratamiento de primera línea con platino⁽¹³⁾. Sin embargo, otras clasificaciones como la propuesta en la guía NICE (*Nacional Institute for Health and Clinical Excellence*) refleja mejor la heterogeneidad clínica de las pacientes en la recaída⁽¹⁵⁾.

Además del intervalo libre de platino, son predictores de respuesta: tamaño tumoral máximo < 5 centímetros, no presentar más de 2 localizaciones tumorales y el tipo de histología serosa ⁽¹⁶⁾.

Más recientemente se demostró que la recaída con un patrón clínico predominante de carcinomatosis peritoneal es un factor pronóstico adverso (independiente del intervalo libre de platino) versus un patrón de recaída en forma de lesiones concretas ⁽¹⁷⁾ .

Otros factores a tomar en cuenta para la selección de una segunda línea de quimioterapia son: tiempo libre de enfermedad, volumen de la enfermedad recurrente, sitios anatómicos afectados, estado físico funcional, sintomatología, enfermedad medible o evaluable clínicamente y/o radiológicamente. Particularmente se deberá tomar en cuenta las secuelas de la quimioterapia de primera línea (neuropatía, reacciones alérgicas, mielosupresión) que se generaron y la preferencia del paciente ⁽⁷⁾.

A. TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES CON RECAÍDA PLATINO SENSIBLE

Desde los trabajos previamente citados de Markman, era un hecho conocido que las pacientes con recaídas de cáncer de ovario y un intervalo libre de platino de al menos 6 meses tras la primera línea podían volver a responder a tratamiento con platino. Siendo la probabilidad de respuesta tanto mayor cuanto mayor fuera este intervalo.

La terapia combinada con las mismas drogas utilizadas en primera línea (carboplatino más paclitaxel) debe ser nuestra primer elección ^(18,19) en caso de no ser factible por secuelas debido a la quimioterapia de primera línea (neuropatía, reacciones alérgicas, mielosupresión) o características de la paciente (comorbilidad asociada, edad) nuestra elección debe ser dada con la conciencia de que este grupo puede tener supervivencias muy prolongadas con medianas de supervivencia de 3 años o mas.

El estudio ICON4 ⁽¹⁸⁾, es el resultado del análisis combinado de 3 estudios paralelos desarrollados por el *Medical Research Council* (MRC) en el Reino Unido, el Grupo AGO en Alemania y el Instituto Mario Negri en Italia⁽¹⁸⁾. Aunque existieron algunos matices diferentes en los criterios de inclusión de los 3 estudios, se reclutaron 802 pacientes con recaída de cáncer de ovario que fueron randomizadas a una combinación de paclitaxel y platino (mayoritariamente con carboplatino) (n=410) o un régimen de platino sin

paclitaxel (mayoritariamente carboplatino) (n=392). Con una mediana de seguimiento de 42 meses se observó un beneficio en supervivencia libre de enfermedad (mediana de 12 meses vs 9 meses; HR: 0.77; 95% CI: 0.66-0.89; p=0.0004) y en supervivencia global (mediana de 29 meses vs 24 meses; HR: 0.82; 95%CI: 0.69-0.97; p=0.023) a favor de la rama de paclitaxel-platino..

El estudio alemán AGO OVAR 2.5⁽²⁰⁾ coordinado por el grupo AGO con la participación de la EORTC-GCG (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group*) y el grupo canadiense del NCIC (*Nacional Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*) demostró que la combinación de carboplatino y gemcitabina era superior a carboplatino en la recaída platino-sensible, confirmando la superioridad de la poliquimioterapia con platino en este contexto. En este estudio se reclutaron 383 pacientes con recaída platino sensible que fueron aleatorizadas a la combinación de carboplatino AUC 4 día 1º y gemcitabina 1000 mg/m² días 1º y 8º frente a carboplatino AUC 5 en monoterapia. La combinación de carboplatino y gemcitabina fue superior en tasa de respuesta (47% vs 31%; p=0.0016) y supervivencia libre de progresión (HR 0.72; 95% CI: 0.58-0.90) que era el objetivo principal del estudio.

a. Monoterapia no platino

La década de los 90 asistió al desarrollo de nuevos fármacos con actividad en segunda línea de cáncer de ovario tras recaída a un tratamiento basado en platino. Entre estos fármacos hay que destacar por su actividad a: paclitaxel, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada, oxaliplatino, docetaxel y gemcitabina.

Varios estudios fase III compararon estos fármacos en monoterapia entre sí en la segunda línea de tratamiento, y sus resultados motivaron la aprobación de paclitaxel, topotecan y la doxorubicina liposomal pegilada para el tratamiento

de la segunda línea de cáncer de ovario ⁽²¹⁻²³⁾ . De hecho son los tratamientos de uso habitual en pacientes con recaída platino-resistente.

En los últimos años se publicó el estudio CALYPSO ⁽²⁴⁾ que comparó doxorubicina liposomal más carboplatino contra paclitaxel más carboplatino, en pacientes con recaída tardía de un cáncer epitelial de ovario platino sensible, obteniendo ventaja la combinación de doxorubicina liposomal más carboplatino en cuanto a Supervivencia libre de progresión (11.3 vs. 9.4 IC: 0.72-0.94, P= 0.005).

B. TRATAMIENTO DE LAS PACIENTES PLATINO RESISTENTES

El grupo de pacientes platino resistentes se caracteriza por un pésimo pronóstico determinado por una limitada tasa de respuesta a la quimioterapia y una esperanza de vida que no supera los 10 meses. Como se ha comentado previamente varios agentes desarrollados en los últimos 15 años han demostrado cierta actividad en pacientes resistentes con tasas de respuesta del 10 al 15%. Entre los fármacos activos se encuentran paclitaxel, topotecan, doxorubicina liposomal pegilada, docetaxel, gemcitabina, oxaliplatino, etopósido, ifosfamida, vinorelbina y hexametilmelamina. Dado que ningún fármaco se ha mostrado claramente superior en los ensayos fase III realizados, la elección del tratamiento debe basarse en la comodidad de administración y la toxicidad esperada con el tratamiento, así como la preferencia de la paciente. Desde el punto de vista de coste-efectividad, la doxorubicina liposomal pegilada resulta coste efectiva en este contexto comparada con topotecan y paclitaxel ⁽²⁵⁾ .

En los últimos años se han publicado datos de estudios fase II con combinaciones de topotecan, paclitaxel, doxorubicina liposomal pegilada y gemcitabina, que han mostrado tasas de respuesta algo superiores a las observadas en estudios fase III con Monoterapia ⁽²⁶⁻²⁸⁾ . Sin embargo, ningún

ensayo randomizado ha demostrado una superioridad de las combinaciones sobre la monoterapia ⁽²⁹⁾ . El ejemplo más reciente ha sido un estudio presentado por el grupo alemán NOGGO en el congreso de ASCO de 2006, en el que se incluyeron 505 pacientes con recaída tras paclitaxel-platino que fueron randomizadas a topotecan monoterapia, topotecan-etopósido o topotecan-gemcitabina. No se observaron diferencias en los parámetros de supervivencia pero sí una mayor toxicidad con las combinaciones⁽³⁰⁾ .

A diferencia de otras patologías, curiosamente en cáncer de ovario existe aún interés en el desarrollo de nuevos agentes quimioterápicos para su empleo en segunda línea. Dos de los fármacos cuya actividad resulta más prometedora en la recaída son patupilona y trabectedina. La patupilona es una epotilona natural cuyo mecanismo de acción citotóxico es la estabilización del microtúbulo, que ha demostrado actividad clínica en tumores sensibles y resistentes a taxanos. En un estudio fase I/II en 31 pacientes platino-resistentes se observó una tasa de respuesta bioquímica del 28%, además se observaron 2 respuestas completas, 1 respuesta parcial y 7 estabilizaciones en las 19 pacientes con enfermedad evaluable radiológicamente. Los principales efectos adversos de esta epotilona que se administra mediante infusión intravenosa cada 3 semanas son diarrea, astenia y neuropatía periférica moderada⁽³¹⁾. Estos resultados han motivado la puesta en marcha de un estudio fase III en el que se compara la patupilona con la doxorrubicina liposomal pegilada en pacientes platino-resistentes. Trabectedina (YondelisTM) es un compuesto derivado marino cuyo mecanismo de acción es la unión al surco menor del ADN lo que distorsiona el ADN e induce una apoptosis independiente de p53. Trabectedina ha demostrado una tasa de respuestas próxima al 30% en pacientes con recidiva platino-sensible tanto en su administración en 3 horas, en infusión de 24 horas o en esquema semanal ⁽³²⁻³³⁾. Actualmente un estudio fase III compara la combinación de trabectedina con doxorrubicina liposomal pegilada (DLP) frente a DLP en monoterapia en pacientes con recaídas antes de 12 meses.

C. TERCERAS LINEAS.

Es imposible recomendar los tratamientos de tercera línea ya que esto dependerá del tratamiento que recibió de primera y segunda línea, las condiciones de la paciente, la sintomatología a paliar y comorbilidad asociada entre otros. Lo más frecuente es que las pacientes ya recibieron doxorubicina liposomal pegilada, topotecan, gemcitabina considerando que son los fármacos más comunes utilizados en segunda línea. Las opciones pueden ser: vinorelbina, etoposido, tamoxifena, ifosfamida con rescate de mesna ⁽³⁴⁻³⁷⁾ .

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es la eficacia de la segunda a la quinta línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recurrente tratadas en el servicio de oncología médica del Hospital General de México?

III. HIPÓTESIS.

Las líneas de quimioterapia posteriores a la primera línea tienen poco impacto en la supervivencia del cáncer epitelial de ovario.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Identificar los casos de cáncer epitelial de ovario recurrente y los subtipos histológicos predominantes.

Conocer las segundas y líneas posteriores de quimioterapia más utilizadas en el servicio de quimioterapia del Hospital General de México y determinar aquellas con un mejor resultado en cuanto a Supervivencia libre de Progresión y sobrevida Global.

B. ESPECÍFICOS

Determinar la supervivencia libre de progresión por tipo de quimioterapia, por subtipo histológico y etapa clínica, así como la sobrevida global.

V. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer de ovario es de los tumores ginecológicos más frecuentes, en el Hospital General es el segundo en frecuencia, seguido del cáncer cervicouterino, los porcentajes de respuesta a la primera línea estándar son bien conocidos, si embargo dado que no existe una segunda línea de quimioterapia estándar, es necesario conocer con exactitud los esquemas más utilizados en la Unidad de quimioterapia del Hospital General de México, así como los resultados obtenidos.

VI. MATERIAL Y METODOS..

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de tipo exploratorio en el servicio de Quimioterapia del Hospital General de México; se utilizó la base de datos computarizada existente en este servicio para identificar a pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario que acudieron a la consulta externa entre el 01 de enero del 2009 al 01 de marzo del 2013.

Se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, con reporte histopatológico de cáncer de ovario, marcador tumoral Ca 125 basal y de seguimiento, tratada con quimioterapia y por lo menos una recurrencia documentada y tratada con alguna de la opciones de quimioterapia disponibles.

De cada expediente se registró edad, fecha de diagnóstico y de inicio de los diferentes tratamientos, tratamiento primario ya fuera quirúrgico o quimioterapia de inducción; la modalidad de quimioterapia utilizada sea adyuvante o neoadyuvante, la etapa en base a la FIGO, el resultado posterior a citorreducción, nivel de Ca 125 basal, ECOG, en caso de metástasis el número y sitios afectados, primera recaída, clasificación en base a sensibilidad a platino.

Basados en la sensibilidad a Platino se formaron 2 grupos: en platino sensibles cuando la recaída se dio después de los 6 meses de haber terminado el tratamiento y Platino resistentes cuando la recaída se dio antes de los 6 meses de terminar el tratamiento o por haber progresado durante el mismo.

Se documentó cada línea de quimioterapia y se calculó el intervalo libre de progresión (ILP) a partir del inicio de la quimioterapia hasta la progresión, fallecimiento del paciente o última cita. Finalmente se calculó la supervivencia global contada desde la primera consulta hasta la defunción por cualquier causa o última cita de control documentada.

a.- Análisis estadístico.

Mediante el programa SPSS, versión 19, se obtuvieron promedios, mediante log Rank se calculó la supervivencia.

VII. RESULTADOS.

En el período comprendido se identificaron 208 pacientes registrados con diagnóstico de cáncer de ovario que fueron tratados en el servicio de quimioterapia del Hospital General de México, de los cuales 28 pacientes tuvieron diagnóstico de cáncer germinal, 8 se excluyeron porque se concluyó enfermedad metastásica con primario en otro sitio y en 10 expedientes no se encontró la información completa, logrando obtenerse información completa en 162 casos, de los cuales solo en 47 se documentó por lo menos una recaída (figura 1). Se categorizaron en base a la sensibilidad a platinos, quedando 24 como platino sensibles y 23 platino resistentes.

El rango edad estuvo entre 31 a 75 años en todo el grupo de estudio, con un promedio de 52 años, con predominio en el grupo de edad entre 60 y 70 años (Figura 2), en el grupo de platino sensibles el promedio fue de 49 años y en el de platino resistentes fue 43 años (tabla 1).

En la estratificación de acuerdo al estado funcional al diagnóstico hasta el 97% (46 pacientes) estuvieron con ECOG 0-1 y solo un caso con ECOG 2 (figura 3); asimismo hasta el 87% eran etapas localmente avanzadas y avanzadas (etapas III y IV), con solo 9 casos en etapas IV de los cuales 8 tuvieron un sitio de metástasis.

En el grupo estudiado predominó la histología endometriode (36.1%), seguida de los serosos papilares (31.9%), con solo 2 casos de la variante de células claras y 2 casos de el subtipo mucinoso. En el análisis de subgrupos se identificó a los endometrioides (50%) como predominantes en el grupo Platino sensibles, siendo las histología consideradas de alto riesgo las predominantes en el grupo de Platino resistentes (52%)

En cuanto al grado de diferenciación fueron mayoría los de grado moderado, seguido de los de alto grado; se estratificaron los pacientes en base a la

citoreducción reportándose 23 (48.9%) pacientes con citoreducción óptima, 20 (42.5%) pacientes con citoreducción subóptima y en 3 pacientes no se llevó a cabo (tabla 3).

La modalidad de tratamiento inicial fue homogénea, con 24 (51%) casos de quimioterapia adyuvante y 23 (49%) de quimioterapia neoadyuvante, considerándose paclitaxel-carboplatino como la primera línea de quimioterapia en 91.4% (43 pacientes) de pacientes y ciclofosfamida-Platino en el 8.5% (4 pacientes).

El nivel de marcador tumoral Ca 125 basal también fue analizado, encontrándose que en el grupo de platino resistente hasta en 52%(12 pacientes) de los casos se manifestaron con niveles de Ca 125 mayores a 1000 U/ml comparada con tan solo un 20.8% (5 pacientes) en el grupo de Sensibles a platino (tabla 2).

Se analizaron las líneas de quimioterapia recibidas: encontrando que en el grupo de casos Sensibles a platinos hubo quienes recibieron hasta 7 (2 pacientes) líneas de tratamiento; sin embargo en el 75% de los casos se consideró una tercera línea de tratamiento, en 33% una cuarta línea y en 25% de estos se consideró una quinta línea de tratamiento (figura 4, tabla 4).

Para la segunda línea de quimioterapia en el grupo Platino sensibles fueron consideradas las siguientes opciones (figura 5): carboplatino-paclitaxel trisemanal (11 casos, promedio SLP: 12.9 meses), carboplatino-paclitaxel dosis densas (5 casos, promedio SLP: 4.2 meses), ciclofosfamida-platino (3 casos, promedio SLP: 24.5 meses), gemcitabina-carboplatino (2 casos, promedio SLP: 2 meses) y tamoxifeno (2 casos, promedio SLP:1 mes), con un promedio general de SLP: en 10.12 meses. Se registraron también las líneas subsecuentes de quimioterapia con el promedio de SLP siendo para la tercera línea 3.3 meses, para la cuarta línea 5.5 meses y 2.5 meses para la quinta línea de tratamiento (tabla 5).

En el grupo de platino resistentes las opciones para la segunda línea de quimioterapia fueron gemcitabina (9 casos, promedio de SLP:3.5 meses), gemcitabina-vinorelbine (5 casos, promedio de SLP: 1,4 meses), paclitaxel dosis densas (2 casos, promedio de SLP: 4.5 meses) y otros casos fueron doxorubicina liposomal, tamoxifeno, doxorubicina-ciclofosfamida, etoposido oral (Figura 6). Los promedios de SLP fueron: para la segunda línea 2.3 meses, para la tercera línea 2.1 meses, para la cuarta línea: 1.6 meses y 1 mes para la quinta línea de tratamiento (tabla 6)

Se analizó el intervalo de tiempo para la normalización del ca 125 después de la segunda línea de quimioterapia. En el grupo sensible a platinos en 14 pacientes se logró la normalización del marcador tumoral, pero solo en 2 del grupo de platino resistentes. La mediana de tiempo para el grupo Sensible a platinos fue de 60 días. En el análisis de subgrupos se determinó que aquellos tratados con carboplatino-trisemanal requerían menos tiempo para normalizar el marcador tumoral, con una mediana de 60 días, seguido por el esquema a base de ciclofosfamida-platino con 63 días (tabla 7).

La mediana sobrevivida global fue de 38 meses para los sensibles a platino contra 16 meses en los platino resistentes (tabla 8). La mediana de intervalo libre de progresión fue de 7 meses para los platino sensibles contra 2 meses para los Platino resistentes. (log Rank: $p= 0.043$) (figura 7)

VIII. DISCUSION

El cáncer de ovario hoy día es una enfermedad prevalente a nivel mundial, involucra a países desarrollados y en vías de desarrollo ⁽¹⁾. Las pacientes en etapas avanzadas con frecuencia desarrollan resistencia a la quimioterapia y pueden experimentar recaídas subsecuentes (9).

Sin duda ha aumentado la evidencia de las segundas líneas de quimioterapia como resultado de los estudios fase III recientes ^(20, 22, 23,24,30). Sin embargo, el tratamiento después de la primera recaída aun permanece controversial y se considera un área susceptible de ser desarrollada.

En este análisis retrospectivo de pacientes con cáncer de ovario con recurrencias subsecuentes, tuvimos la oportunidad de revisar los esquemas de quimioterapia más socorridos de la segunda a la quinta línea de tratamiento.

La primera línea de quimioterapia en su mayoría a base de carboplatino placlitaxel basada en los resultados del estudio de McGuire y cols ⁽³⁾.

Para una adecuada evaluación de la segunda línea de quimioterapia se categorizaron en Platino sensibles los cuales correspondieron al 51 % y Platino resistentes (49%), de estos últimos el 65% (15 casos) se trató de enfermedad progresiva.

Observamos a lo largo del estudio que entre más se incrementaban las líneas de tratamiento, la posibilidad de utilizar monoquimioterapia era mayor, lo cual es compatible con los estudios publicados previamente ⁽⁴¹⁾.

Aun en nuestros días hay poca información acerca del beneficio de la quimioterapia después de la segunda línea de tratamiento. Pocos son los estudios

publicados acerca de la eficacia después de la segunda línea de tratamiento, generalmente son con poblaciones pequeñas y retrospectivos ^(38,39) .

Un estudio reportó un aumento en la supervivencia libre de progresión y sobrevida global en tercera línea al comparar Doxorubicina liposomal o topotecan con canfosfamida ⁽⁴⁰⁾ .

En nuestro estudio la supervivencia libre de progresión en el grupo Platino sensible después de la primera recurrencia fue de 10 meses, llegando a ser de 3.3 meses después de la tercera línea de tratamiento, estos van de acuerdo a los estudios publicados previamente ^(18, 20) .

En el grupo Platino resistentes la supervivencia libre de progresión después de la primera recaída fue de 2.3 meses, disminuyendo a 2.1 meses después de la tercera línea de tratamiento; con lo que se confirma el comportamiento de este subgrupo de pacientes ⁽⁸⁾ .

Cabe mencionar que la variabilidad intragrupal en cuanto a esquemas de tratamiento de segunda línea varió mucho, aunque con pocos pacientes, en el grupo con cáncer de ovario Platino sensible los esquemas basados en carboplatino-paclitaxel trisemanal y ciclofosfamida-platino fueron los que dieron mejor supervivencia libre de progresión. En el grupo platino resistente lo fueron los esquemas con gemcitabina y paclitaxel monodroga.

Estos datos ponen en consideración que probablemente múltiples tratamientos no sean tan efectivos en la mayoría de los pacientes y se deba seleccionar adecuadamente a los candidatos. Los resultados obtenidos sugieren que 3 líneas de tratamiento sea lo más aceptado para una paciente con cáncer de ovario recurrente, el beneficio de las siguientes líneas estaría en duda.

El presente estudio, sin embargo tiene la limitante que es retrospectivo y con pocos pacientes, pero a todas luces nos da un panorama general del resultado de los tratamientos que estamos dando.

No fue posible determinar con significancia estadística los factores predictores de respuesta pero existe una tendencia a que pudieran intervenir: la etapa puesto que la mayoría estaban en etapas avanzadas, la citorreducción inicial, el nivel de ca 125 basal y el intervalo libre de platinos, los cuales estarían acordes a lo publicado en la literatura ⁽¹⁶⁾ .

En cuanto a la mediana de supervivencia global y la mediana de la supervivencia libre de progresión, hay diferencia entre el grupo sensible a platino contra el grupo resistente a platino con significancia estadística, lo cual confirma lo publicado en estudios previos ^(5, 7, 8) .

IX. CONCLUSIONES.

El cáncer de ovario es una enfermedad cuya prevalencia ha aumentado en los últimos años. En etapas avanzadas es frecuente que desarrolle resistencia a los agentes quimioterapéuticos habituales y puede recaer en forma subsecuente.

Recientemente se ha descubierto la utilidad de nuevos medicamentos que han impactado en la supervivencia libre de progresión; tales como el anticuerpo monoclonal bevacizumab, doxorubicina liposomal, topotecan, trabectedina los cuales debido al costo aun no están al alcance de la población general.

El presente estudio nos ha confirmado la importancia del intervalo libre de platinos y su impacto en la supervivencia Global, así como en la supervivencia libre de progresión.

Dados los pocos pacientes no es posibles decir con certeza cual es el esquema de quimioterapia más efectivo para cada uno de los grupos (platino sensibles y platino resistentes) así como para cada una de las líneas de tratamiento.

Sin embargo existe una tendencia a que se beneficien más los pacientes Platino sensibles en segunda línea de quimioterapia con carboplatino-paclitaxel trisemanal o ciclofosfamida-platino; y los Platino resistentes con gemcitabina o paclitaxel dosis densas.

También es cuestionable el beneficio que se obtiene con las líneas de quimioterapia

Posteriores a la tercera, por lo que la selección de pacientes candidatos debe ser exhaustiva.

Consideramos que los resultados obtenidos pueden dar lugar a más protocolos de investigación con un mayor número de pacientes.

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Siegel R, Naishadham D., Jamal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin 2013; 63: 11-30.
2. du Bois A, Quinn M, Thigpen T. 2004 consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCO 2000). Ann Oncol; 16 (Supplement 8) viii7-viii12.
3. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334: 1-6
4. Neijt JP, Engelholm SA, Tuxen MK, Sorensen PG, Hansen M, Sessa C et al. Exploratory phase III study of paclitaxel and cisplatin vs paclitaxel and carboplatin in advanced ovarian cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3084-3092
5. McGuire WP, Brady MF, Ozols RF. The Gynecologic Oncology Group experience in ovarian cancer. Ann Oncol 1999; suppl 1: 29-34
6. Pfisterer J, Harter P, Canzler U, et al. The role of surgery in recurrent ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2005; 15 (Suppl.3), 195-8.
7. Markman M, Decisión-Making in the Management of recurrent epithelial ovarian cancer. In Gershenson D, Mc Guire W, Gore M, Quinn M, Thomas G: Gynecologic Cancer Controversies in Management Ed . Elsevier Churchill Livingstone 2004
8. Markman M, Markman J, Webster K, et al Duration of response to second – line, platinumbased chemotherapy for ovarian cancer: Implications for patient management and clinical trial design. J Clin Oncol 2004; 22: 3120

9. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist*. 2002; 7 suppl.5: 20-8
10. Doyle C, Crump M, Pintilie M Oza A. Does palliative chemotherapy palliate? Evaluation of expectations, outcomes, and costs in women receiving chemotherapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1266
11. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9 ; 389-3.
12. Markman M, Hoskins W. Responses to salvage chemotherapy in ovarian cancer; a critical need for precise definitions of the treated population. *J Clin Oncol* 1992; 10:513-4.
13. Thipgen JT, Vance RB, Khansur T. Second-line chemotherapy for recurrent carcinoma of the ovary. *Cancer* 1993; 71:1559-4.
14. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements. *Ann Oncol* 1999; 10 (suppl 1): S87-S92.
15. National Institute for Clinical Excellence. Final Appraisal Determination. Ovarian cancer (advanced)-topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment (review). www.nice.org.uk
16. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: a multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997; 8: 963-8.

17. Ferrandina G et al. Impact of pattern of recurrence on clinical outcome of ovarian cancer patients: Clinical considerations, *European Journal of Cancer* 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2006.03.025.
18. The ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum- based chemotherapy versus conventional platinumbased chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361: 2099-106.
19. Grownlund B, Hogdall C, Hansen H, Engelholm S. Results of Reinduction therapy with paclitaxel and carboplatin in recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 128
20. Ptisterer J, Plante M, Vergote I, et al. Gemcitabine/carboplatin vs carboplatin in platinum sensitive recurrent ovarian cancer. Results of a Gynecologic Cancer Intergroup randomized phase III trial of the AGO OVAR, the NCIC CTG and the EORTC GCG. *J Clin Oncol* 2004; 22:5005 (suppl) (abst).
21. Ten Bokkel Huinink W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan versus paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2183-2193.
22. Gordon AN, Tonda M, Sun S, et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95:1-8.
23. O'Byrne et al. A phase III study of Caelyx versus paclitaxel in platinum-treated taxane-naive relapsed ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21, 203a (abstract 808).

24. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, et al. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin Compared With Paclitaxel and Carboplatin for Patients With Platinum-Sensitive Ovarian Cancer in Late Relapse *J Clin Oncol* 2010; 28:3323-3329.
25. Main C, Bojke L, Griffin S, Norman G, Barbieri M, Mather L, et al. Topotecan, pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride and paclitaxel for second-line or subsequent treatment of advanced ovarian cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10(9).
26. García AA, O'Meara A, Bahador A, et al. Phase II study of gemcitabine and weekly paclitaxel in recurrent platinumresistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 93(2):493-8.
27. D'Agostino G, Ferrandina G, Ludovisi M, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin and gemcitabine in the salvage treatment of ovarian cancer. *Br J Cancer* 2003; 89 (7):1180-1184.
28. Sehouli J, Stengel D, Oskay G, et al. Dose finding study for combination treatment with topotecan and gemcitabine of patients with recurrent ovarian cancer after failure of first-line chemotherapy with paclitaxel and platinum. *Onkologie* 2004; 27(1):58-64.
29. Bolis G, Parazzini F, Scarfone G, et al. Paclitaxel vs epidoxorubicin plus paclitaxel as second-line therapy for platinum- refractory and resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72(1):60-4.
30. Sehouli J, Sommer H, Klare P, et al. Randomized multicenter phase III trial of topotecan monotherapy versus topotecan + etoposide versus topotecan + gemcitabine for second- line treatment of recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol*

- 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5030.
31. Smit WM, Sufliarsky J, Spanik S, et al. Phase I/II dose-escalation trial of paclitaxel every 3 weeks in patients with relapsed/refractory ovarian cancer. J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005; 5056.
 32. Del Campo J, Roszak A, Ciuleanu T, et al. Phase II open label randomized study of trabectedin (T) given as two different dosing schedules in women with platinum-sensitive, recurrent ovarian carcinoma: Preliminary results. J Clin Oncol 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 5031.
 33. McMeekin DS, Krasner C, Chan S. Final results of a phase II study of weekly trabectedin in second/third line ovarian carcinoma. J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 5011.
 34. Sorensen P, Hoyer M, Jakobsen A, et al, Phase II trial of vinorelbine in the treatment of platinum-resistant ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2001; 81: 58.
 35. Rose P, Blessing J, Mayer A, Homesley H,. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998; 16: 405.
 36. Baur M, Fazeny D, Hudec M; et al.. Ifosfamide/Mesna as salvage therapy in platinum pretreated ovarian cancer patients – long term results of a phase II study. Cancer Invest 2006; 24: 22.

37. Perez G, Carrasco E, Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced settings: systematic review of the literature and implications for future research. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 201 •
38. Chiyoda T, Tsuda H, Nomura H et al. Effects of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian cancer who received platinum/taxane regimens as first-line chemotherapy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(4): 364–368.
39. Nishio S, Katsumata N, Matsumoto K et al. Usefulness of third-line chemotherapy for women with recurrent ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer who receive platinum/taxane regimens as first-line therapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(4): 551–557.
40. Vergote I, Finkler N, del Campo J et al. Phase 3 randomised study of canfosfamide (Telcyta, TLK286) versus pegylated liposomal doxorubicin or topotecan as third-line therapy in patients with platinum-refractory or –resistant ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2009; 45(13): 2324–2332.
41. Hanker LC, Loibl S, Burchardi N, eta al. The impact of second to sixth line therapy on survival of relapsed ovarian cancer after primary taxane/ platinum-based therapy *Annals of Oncology*, 2012; 23: 2605–2612.

XI. ANEXOS

Tabla 1.- Características de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS	N= 47 (%)	PLATINO SENSIBLES N=24	PLATINO RESISTENTES N=23
Edad (promedio)	52 (31-75 años)	49	53
RANGOS			
• 31-40	9 (19.1%)	5 (20.8%)	4 (17.3%)
• 41-50	12 (25.5%)	8 (33.3%)	4 (17.3%)
• 51-60	15 (31.95)	7 (29.1%)	8 (34.7%)
• 61-70	7 (14.8%)	3 (12.5%)	4 (17.3%)
• 71-80	4 (8.5%)	1 (4.1%)	3 (13.0%)
ECOG			
▪ 0-1	46 (97.8%)	24 (100%)	22 (95.6%)
▪ 2	1 (2.1%)	0	1 (4.3%)
FIGO			
▪ I/II	6 (12.7%)	5 (20.8%)	1 (4.3%)
▪ III/IV	41 (87.2%)	19 (79.1%)	22 (95%)
METÁSTASIS			
▪ 1 órgano	8 (17%)	2	6
▪ + de 1 órgano	1 (2.1%)	0	1
HISTOLOGÍA			
▪ Endometrioide	17 (36.1%)	12 (50%)	5 (21.9%)
▪ Seroso papilar	15 (31.9%)	9 (37.5%)	6 (26.0%)
▪ Otras		3 (12.5%)	12 (52.1%)
Células claras	2 (4.2%)		
Adenocarcinoma mucinoso	4 (8.5%)		
No especificado	2 (4.2%)		
No especificado	7 (14.8%)		
GRADO DE DIFERENCIACIÓN			
▪ 1	1 (2.1%)	1	0
▪ 2	14 (29.7%)	8	6
▪ 3	10 (21.2%)	7	3
▪ No identificado	22 (46.8%)	8	14
CITORREDUCCIÓN (RESIDUAL)			
▪ < 1cm	23 (48.9%)	15	10
▪ + 1cm	20 (42.5%)	9	10
▪ No Determinada.	3 (6.3%)	0	3
QUIMIOTERAPIA PRIMERA LÍNEA			
▪ Carboplatino-paclitaxel	43 (91.4%)	21 (87.5%)	22 (95.6%)
▪ Platino-ciclofosfamida	4 (8.5%)	3	1
MODALIDAD DE QT PRIMARIA			
▪ Adyuvante:	24 (51%)	18 (75%)	6 (26.0%)
▪ Neoadyuvante:	23 (49%)	6 (25%)	17 (73.9%)
SENSIBILIDAD A PLATINOS			
▪ Sensibles	24 (51.06%)		
▪ No sensibles	23 (48.93%)		
ESQUEMAS DE SEGUNDA LÍNEA			
🚩 NO PLATINO SENSIBLES			
▪ gemcitabina	9 (39.1%)		
▪ Gemcitabina-vinorelbina	5 (21.7%)		
▪ Paclitaxel dosis densas	2 (8.6%)		
▪ Tamoxifeno	3 (13%)		
▪ Otros**	4 (17.35)		
🚩 PLATINO SENSIBLES			
▪ Carboplatino-paclitaxel	11 (45.8%)		
▪ Carboplatino-paclitaxel DD	5 (20.8%)		
▪ Cisplatino. ciclofosfamida	4 (16.6%)		
▪ Gemcitabina-carboplatino	2 (8.3%)		
▪ tamoxifeno	2 (8.3%)		

FUENTE: revisión de expedientes clínicos.

** doxorubicina liposomal, etoposido oral, doxorubicina-ciclofosfamida

Tabla 2.- Niveles de marcador tumoral basal en paciente Platino sensibles y Platino Resistentes.

Ca 125	PLATINO SENSIBLES N (%)	PLATINO RESISTENTES N (%)
0-35	7 (29.1%)	1 (4.3%)
36-100	3 (12.5%)	1 (4.3%)
100-1000	9 (37.5%)	9 (39.1%)
+1000	5 (20.8%)	12 (52.1%)
TOTAL	24 (100%)	23 (100%)

Fuente: revisión de expedientes clínicos.

Tabla 3.- Resultado de citorreducción inicial en cáncer de ovario recurrente platino sensible y resistente.

CITORREDUCCION	PLATINO SENSIBLE n(%)	PLATINO RESISTENTES n(%)
SUBOPTIMA	9 (37.5%)	10 (43.5%)
OPTIMA	15 (62.5%)	10 (43.5%)
NO SE EFECTUÓ	0	3 (13%)
TOTAL	24 (100%)	23 81005)

Tabla 4.- Número de pacientes en las diferentes líneas de tratamiento.

LINEA DE TRATAMIENTO	NUM. DE PACIENTES	PLATINO SENSIBLES	PLATINO RESISTENTES
○ Segunda línea	47	24	23
○ Tercera línea	18	9	9
○ Cuarta línea	8	5	3
○ Quinta línea	6	5	1
○ Sexta línea	3	3	0
○ Séptima línea	2	2	0

Tabla 5.- líneas de tratamiento con supervivencia libre de progresión en cáncer de ovario recurrente platino sensible

<i>2ª. Línea</i>	<i>PX.</i>	<i>SLP (Prom. meses)</i>	<i>3ª línea</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>4ª. Línea</i>	<i>SLP (meses)</i>	<i>5ª. Línea</i>	<i>SLP (meses)</i>
CARBO-TAXOL	11	12.9	CARBO-TAXOL (3)	5.3	PACLITAXEL DD	5	GEMCITABINA	1
CARBO-TAXOL DD	5	4.2	CFA/P (4)	4	CARBO-TAXOL	9	CARBO-TAXOL	3
CFA/P	3	24.5	GEMCITABINA-P	3	DOXO-LIPOSOMAL...	5	GEMCITABINA-P	5
GEMCITABINA/CBP	2	8	TAMOXIFENO	1	DOXO/CFA (2)	5.5	PACLITAXEL DD	1
TAMOXIFENO	2	1			GEMCITABINA/P	3		
PROMEDIO EN MESES		10.12		3.3		5.5		2.5

CBP: carboplatino, CFA: ciclofosfamida, SLP: supervivencia libre de progresión, DD: dosis densas, PX: pacientes, CARBO-TAXOL: carboplatino-paclitaxel, P: platino, DOXO: ooxorrubicina.

Tabla 6.- Líneas de tratamiento con supervivencia libre de progresión en ca de ovario recurrente Platino resistente

2ª. Línea	Px	SLP	3ª. Línea y Px	SLP	4ª. Línea Y Px	SLP	5ª. Línea Y Px	SLP
DOXO-CFA	1	1	VINORELBINE (3)	1.3	VINORELBINE (2)	3	TAMOXIFENO	1
DOXO LIPOSOMAL	1	2	ETOPOSIDO ORAL (1)	2	TAMOXIFEN (3)	1		
ETOPOSIDO ORAL	2	3	GEMCITABINA (3)	5.6	PACLITAXEL DD (1)	1		
GEMCITABINA	9	3.5	PACLITAXEL DD (1)	1				
GEMCITABINA/VINORELBINA	5	1.4	TAMOXIFENO (1)	1				
PACLITAXEL DD	2	4.5						
TAMOXIFENO	3	1						
PROMEDIO (EN MESES)		2.3		2.1		1.6		1

ILP: intervalo libre de progresión en meses, DOXO: doxorubicina, CFA: ciclofosfamida, DD: dosis densas

TABLA 7: Tiempo a la normalización de Ca 125 en pacientes platino sensibles y platino resistentes después de la segunda línea de quimioterapia.

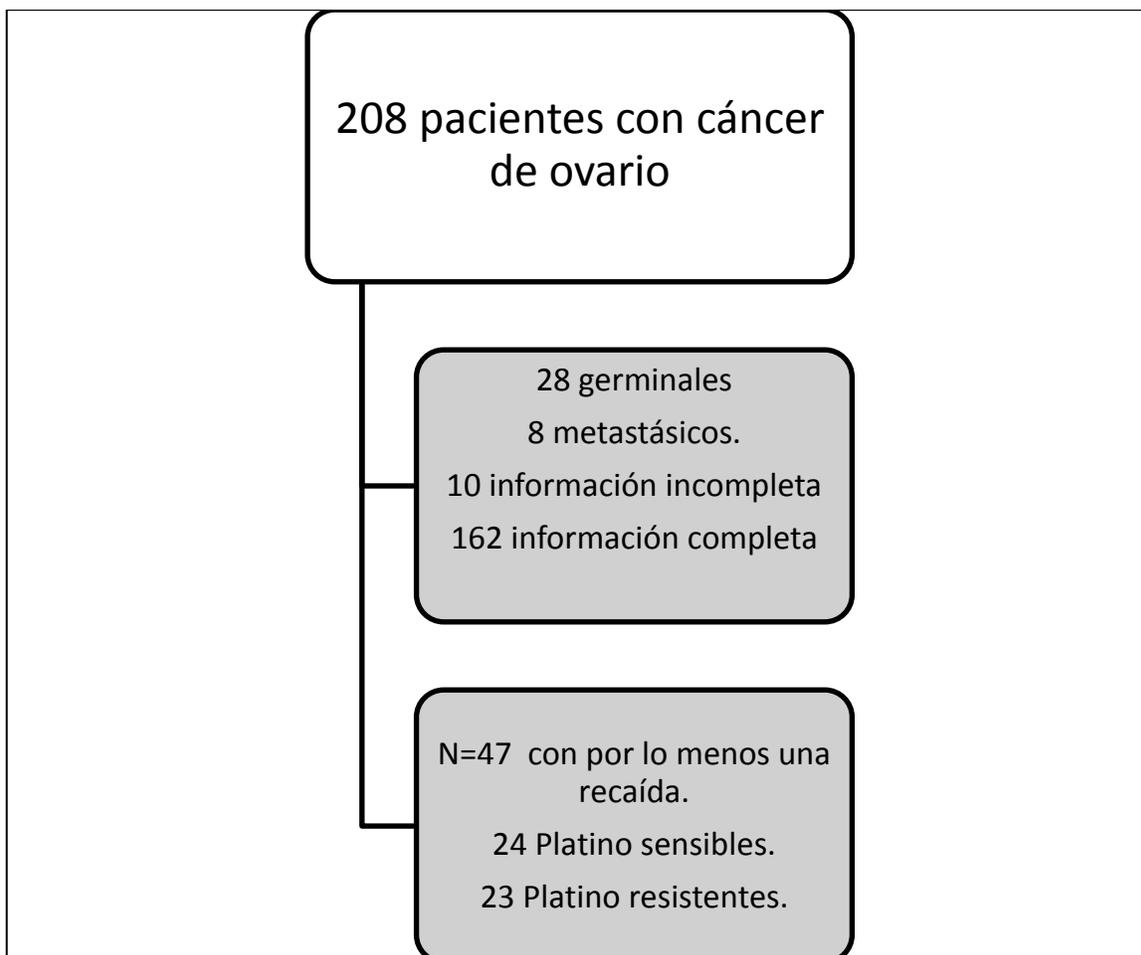
PLATINO SENSIBLES	Número.	Mediana de tiempo a la normalización del marcador tumoral (en días)	Px PLATINO RESISTENTES	tiempo a la normalización del marcador tumoral (Días)
TOTAL	14	60	2	
CARBO-TAXOL	7	60	GEMCITABINA	21
CARBO-TAXOL DD	3	114	PACLITAXEL DD	124
CFA-CISPLATINO	2	63		
GEMCITABINA-CBP	2	84		

CARBO-TAXOL: carboplatino-paclitaxel, CBP: carboplatino, CFA: ciclofosfamida, DD; dosis densas

TABLA 8.. sobrevida global e intervalo libre de progresión en platino sensibles y Platino resistentes.

	Mediana ILP (meses)	Mediana SG (meses)
PLATINO SENSIBLES	7	38
PLATINO RESISTENTES	2	16
		P < 0.05

Figura 1.- Selección de pacientes.



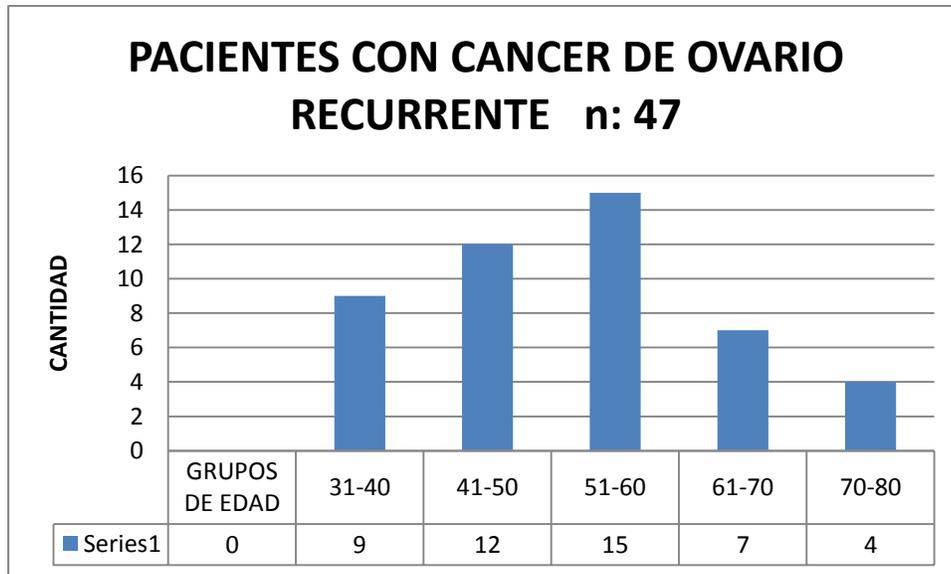


Figura 2. Distribución por grupos de edad.

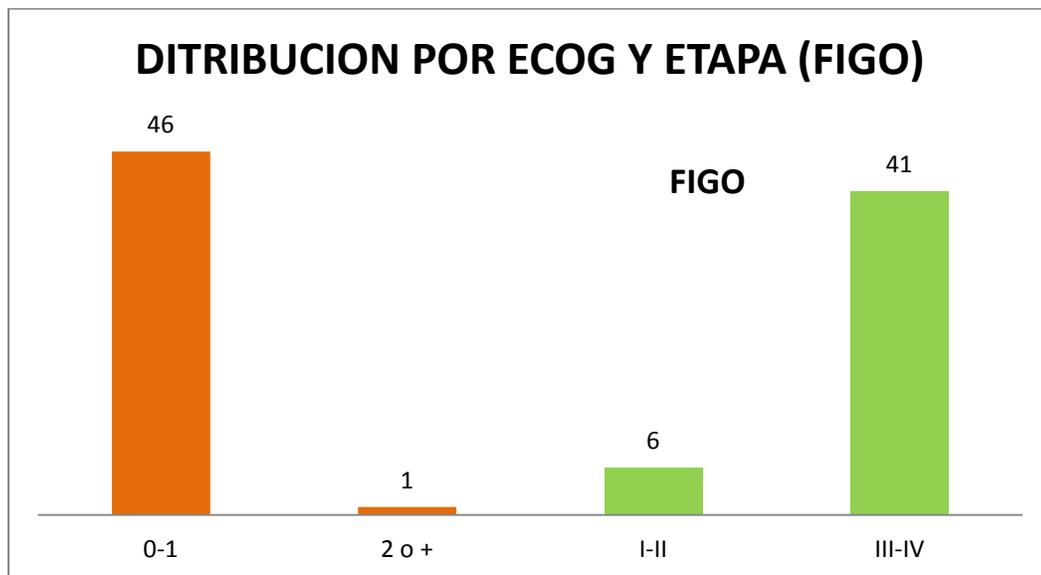


Figura. 3 .- distribución por ECOG y etapa.

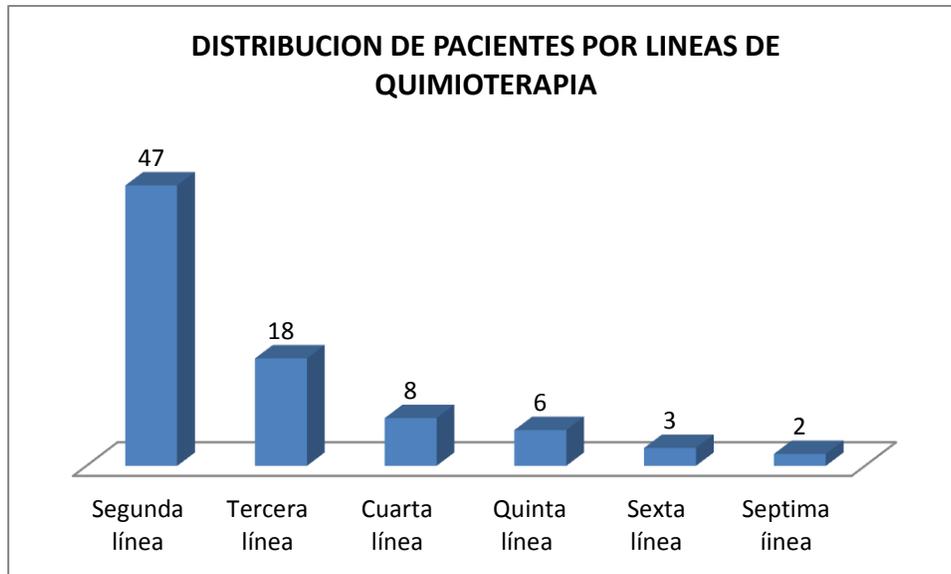


Figura 4.. distribución por líneas de quimioterapia.

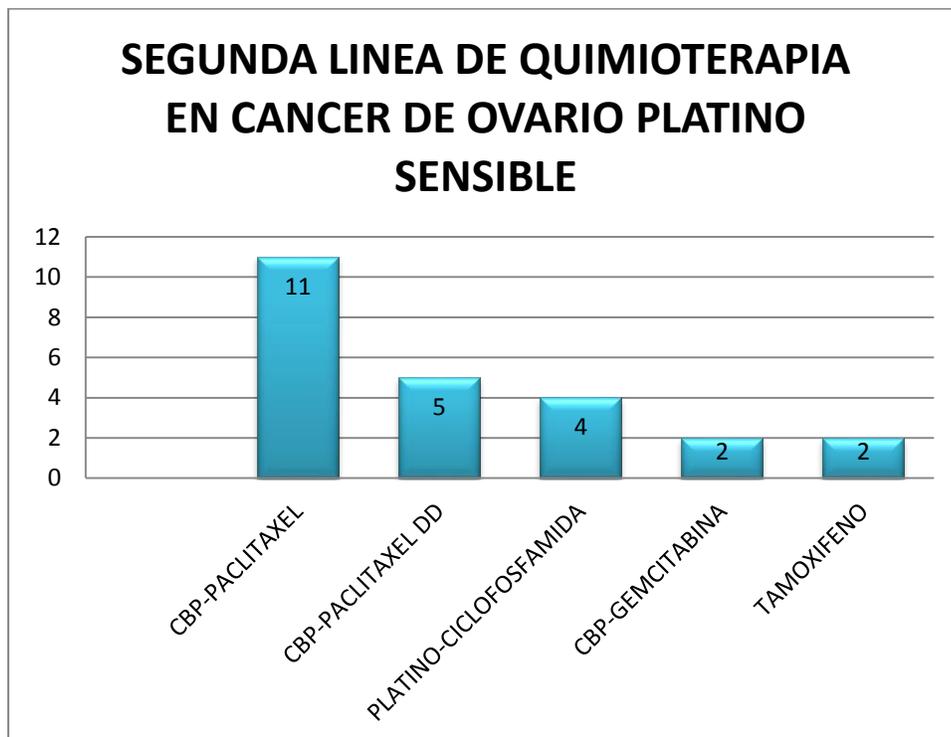


Figura. 5. esquemas de quimioterapia en cáncer de ovario platino sensible

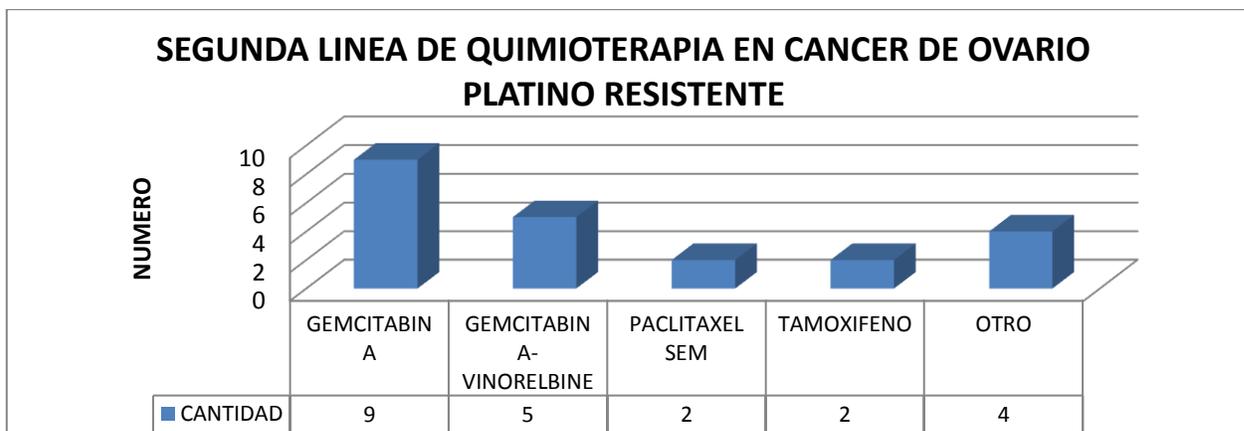


Figura. 6.- esquemas de quimioterapia en cáncer de ovario platino resistente.

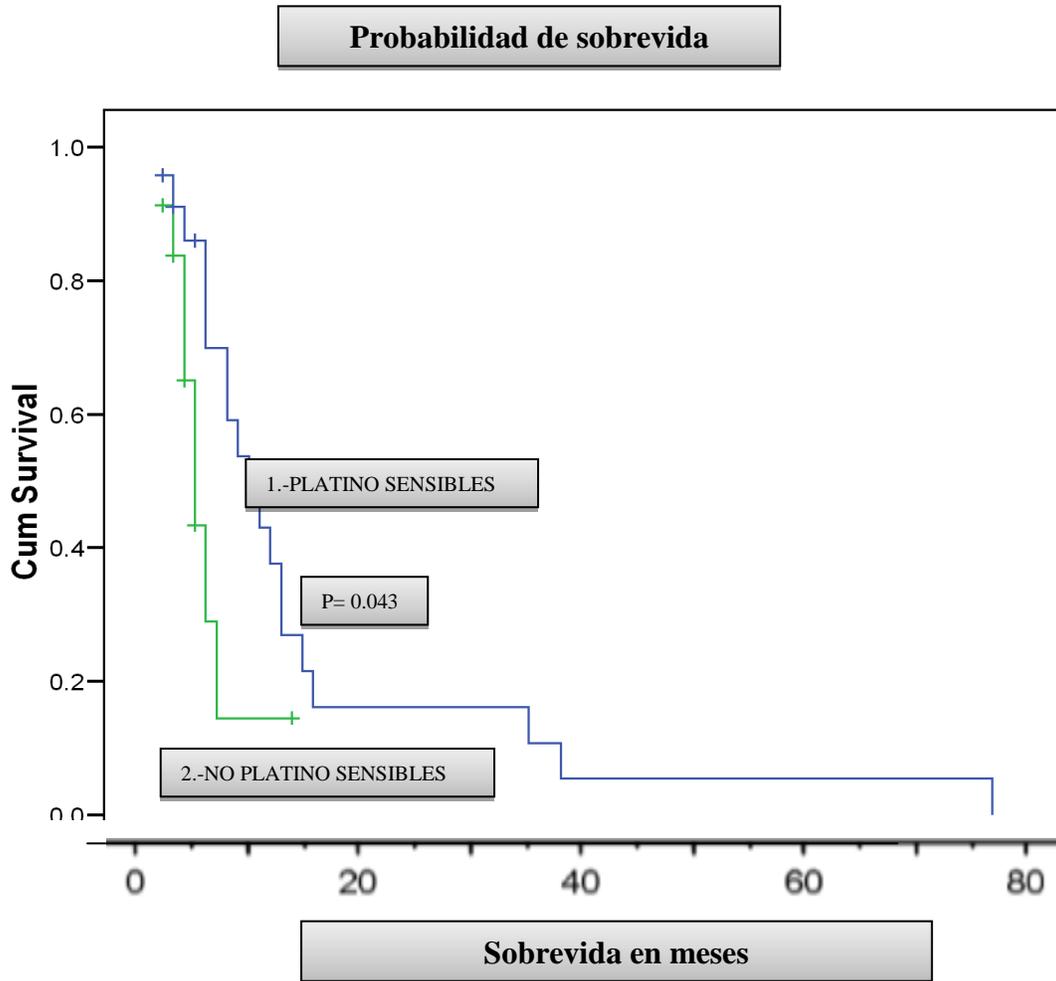


Figura 7.. curvas de supervivencia en pacientes platino sensibles y platino resistentes.