

Quimioterapia de salvataje con carboplatino y doxorubicina liposomal pegilada en una paciente con cáncer de ovario pretratado

Salvage chemotherapy with carboplatin and pegylated liposomal doxorubicin in a pretreated patient with ovarian cancer

Brady Ernesto Beltrán-Gárate¹

¹ Oncólogo médico. Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

RESUMEN

Se presenta a una mujer peruana de 56 años con cáncer de ovario, estadio IIIC, tipo seroso, de alto grado, con citorreducción primaria óptima, que recibió en primera línea carboplatino/paclitaxel por seis ciclos. Al quinto mes desarrolló recurrencia retroperitoneal, por lo que recibió doxorubicina liposomal pegilada por tres ciclos, con progresión de enfermedad. Luego de progresar a cuatro líneas adicionales de tratamiento, en séptima línea tuvo respuesta completa con carboplatino/doxorubicina liposomal pegilada.

PALABRAS CLAVE: neoplasias ováricas; carboplatino; doxorubicina; quimioterapia

ABSTRACT

In the present article described a Peruvian patient of 56 years old with Ovarian carcinoma stage IIIC type high serous with optimal primary cytoreduction. In first line, she received carboplatin/paclitaxel each 3 weeks for 6 cycles. Five months from last cycle of chemotherapy, she developed a retroperitoneal recurrence. As second line, patient received pegylated liposomal doxorubicin for 3 cycles with progression disease. Then she received four additional lines of treatment without response. In seven line a combination of carboplatin/pegylated liposomal doxorubicin had a complete response.

KEY WORDS: ovarian neoplasms; carboplatin; doxorubicin; drug therapy

INTRODUCCIÓN

En el cáncer epitelial de ovario avanzado, a pesar de la cirugía primaria óptima y la administración en primera línea de carboplatino/paclitaxel, alrededor de 70% de los pacientes recaerán dentro de los tres años.¹ En la recurrencia, el pronóstico está definido por el intervalo libre de tratamiento entre el final de la quimioterapia previa y la recurrencia.² De acuerdo con esto, los pacientes se clasifican en sensibles a platino (SP) y refractarios/resistentes a platino (RP). En este último escenario,

la expectativa de vida es menor de doce meses y la tasa de respuesta menor de 20%.³⁻⁵ Los agentes empleados en cáncer de ovario RP pueden ser doxorubicina liposomal pegilada (DLP), etopósido oral, gemcitabina, paclitaxel semanal, docetaxel o topotecan, con pobres tasas de respuesta.^{6,7}

En el presente reporte, se describe el primer caso peruano con cáncer de ovario estadio IIIC, RP y DLP, pero que en séptima línea desarrolla una respuesta favorable completa a una combinación de carboplatino y DLP.

REPORTE DEL CASO

En el presente reporte de casos se describe el caso de una paciente de 56 años de edad sin antecedentes personales de importancia. La paciente presentó tres meses de dolor pélvico y distensión abdominal. Al examen físico mostró un *performance status* (ECOG) 1, piel pálida, ruidos cardíacos y respiratorios normales, y abdomen distendido.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemoglobina, 10 g/dL; leucocitos, 7000 células/ μ L; plaquetas, 400 000/ μ L y CA-125, 304 IU. La ultrasonografía transvaginal detectó una masa compleja en ovario derecho. La tomografía computarizada reveló un tumor bien delimitado predominantemente líquido en ovario derecho de 6 x 6 cm asociada a ascitis.

La paciente fue sometida a una cirugía citorreductora óptima. El diagnóstico histopatológico fue cáncer de ovario seroso de alto grado, con estadio IIIC. Ella recibió seis ciclos de paclitaxel/carboplatino cada tres semanas sin efectos colaterales. Al quinto mes del último ciclo de carboplatino/paclitaxel, la paciente presentó elevación de CA125 y se identificó por tomografía la presencia de adenopatías retroperitoneales. La paciente recibe DLP (Doxopeg[®]) por cuatro ciclos con progresión de enfermedad. En tercera línea, la paciente recibe gemcitabina semanal por cuatro ciclos, con progresión de enfermedad. En la cuarta línea, ella recibió etopósido oral por dos ciclos con progresión de enfermedad y toxicidad manifestada por vómitos grado 3. En la quinta línea recibe capecitabina monoterapia por tres ciclos con progresión de enfermedad. En sexta línea, la paciente recibe vinorelbina monoterapia por tres ciclos con toxicidad hematológica grado 3 y progresión de enfermedad. En séptima línea recibe DLP a 30 mg/m², asociado con carboplatino a 5 AUC (área bajo la curva) cada 28 días. Al iniciar el tratamiento la tomografía registraba presencia de adenopatías retroperitoneales múltiples siendo la mayor de 4 cm de diámetro asociado a ascitis leve. El CA125 tenía un valor de 350 UI. Luego de tres ciclos, el valor de CA125 descendió a 150 UI. Luego del sexto ciclo de quimioterapia se logra una negativización del CA125 y una tomografía

computarizada que no demostró evidencia de enfermedad. De acuerdo con los criterios RECIST y del marcador tumoral 125, se consideró una respuesta completa. La paciente presentó fatiga grado 2 como toxicidad al régimen. A los cinco meses del último ciclo de tratamiento empieza con elevación del CA125 a 200 UI. En octava línea recibió docetaxel, en monoterapia, por tres ciclos con incremento del marcador tumoral. En novena línea, la paciente recibe irinotecan, monoterapia, con mala tolerancia y fallece 36 meses después del diagnóstico.

DISCUSIÓN

En el cáncer de ovario avanzado recurrente, la respuesta al tratamiento posterior y el pronóstico del paciente son dependientes del intervalo libre de tratamiento entre el final de la quimioterapia previa y la recurrencia.² Considerando el intervalo libre de tratamiento mayor de seis meses, tenemos los cánceres de ovario SP, que poseen una tasa de respuesta mayor al 50% y sobrevida global superior al año; en cambio, los cánceres de ovario RP tienen una tasa de respuesta a la quimioterapia de 20% y una sobrevida global menor de doce meses.³⁻⁵

Diferentes agentes citotóxicos pueden ser empleados en cáncer de ovario RP, tales como: DLP, etopósido oral, gemcitabina, paclitaxel semanal, docetaxel o topotecan. Lamentablemente, las tasas de respuesta son del rango de 19 a 26%.^{6,7} Recientemente, un agente antiangiogénico como bevacizumab asociado a quimioterapia podría mejorar los resultados en este escenario.⁸

DLP es un antraciclínico con actividad frente al cáncer epitelial de ovario. En un estudio fase III, DLP comparada a topotecan demostró en segunda línea ser más eficaz en pacientes SP; sin embargo, en pacientes RP presentó la misma sobrevida libre de progresión (SLP) que topotecan, pero con menor toxicidad hematológica.⁷ De esta forma, DLP se convirtió en el nuevo estándar para el cáncer de ovario RP. La combinación de DLP y carboplatino fue evaluada en tres estudios fase II que mostraron una tasa de respuesta entre 52 % y 68 % y un tiempo a la progresión de nueve a doce meses.⁹⁻¹¹

En un estudio fase III (Calypso), en segunda y tercera línea de cáncer de ovario SP, la combinación de

carboplatino/DLP comparado con el régimen paclitaxel/carboplatino mostró una SLP de 11,3 meses frente a 9,4 meses en favor del brazo de DLP.¹² Además, el brazo de DLP presentó menor toxicidad no hematológica y un menor número de pacientes que discontinuaron el estudio, en comparación al brazo de carboplatino/paclitaxel. En un reciente metaanálisis, la combinación de carboplatino/DLP mostró ser superior a la combinación de carboplatino/paclitaxel en cáncer de ovario SP.¹³

En un estudio Fase III (MITO-2) en primera línea de cáncer de ovario, las combinaciones de carboplatino/DLP y carboplatino/paclitaxel mostraron igual eficacia; pero el brazo de carboplatino/DLP mostró más toxicidad hematológica, con menor alopecia y neurotoxicidad.¹⁴

Tel Grander et al.,¹⁵ en un estudio retrospectivo, mostró que la adición de carboplatino a DLP en cáncer de ovario recurrente a platino y resistente a DLP presentaban un beneficio clínico y respuesta sostenida en siete de los ocho pacientes RP, con respuesta parcial en 50% de los casos. No se presentaron efectos colaterales importantes. Tal como se presenta en el presente caso, una paciente que era RP y había fallado a la monoterapia con DLP obtuvo una respuesta favorable completa a la combinación carboplatino/DLP en séptima línea por cinco meses, lo que hace impresionante el caso, teniendo en consideración que la paciente recibió varias líneas de tratamiento y hubo una tasa baja de respuesta a la quimioterapia.

Una explicación a este hecho radicaría en un efecto sinérgico de ambos agentes, que rompería la resistencia individual; no obstante, es necesario conocer los mecanismos moleculares de resistencia primaria de ambas drogas. Estudios prospectivos deberán evaluar la eficacia de la combinación de carboplatino/DLP en pacientes resistentes tanto a platino como a DLP.

CONCLUSIÓN

Este reporte representa el primer caso peruano de respuesta favorable completa en séptima línea a la combinación de carboplatino/DLP, en una paciente resistente a platino y que falló a la monoterapia con DLP.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24 Suppl 6:vi24-32.
- Pujade-Lauraine E, Paraiso D, Cure H, et al. Predicting the effectiveness of chemotherapy in patients with recurrent ovarian cancer: a gineco study. *J Clin Oncol.* 2002;21:Abstr 829.
- 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(10):963-8.
- Ozols RF. Treatment of recurrent ovarian cancer: increasing options--"recurrent" results. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2177-80.
- Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, du Bois A, Delaloye JF, Kristensen GB, et al; ICON and AGO Collaborators. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet.* 2003;361(9375):2099-106.
- Davis A, Tinker AV, Friedlander M. "Platinum resistant" ovarian cancer: what is it, who to treat and how to measure benefit? *Gynecol Oncol.* 2014;133(3):624-31.
- Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, Parkin DE, Gore ME, Lacave AJ. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol.* 2001;19(14):3312-22.
- Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, King MT, Wenzel L, Lee CK, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(13):1309-16.
- Ferrero JM, Weber B, Geay JF, Lepille D, Orfeuvre H, Combe M, et al. Second-line chemotherapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin is highly effective in patients with advanced ovarian cancer in late relapse: a GINECO phase II trial. *Ann Oncol.* 2007;18(2):263-8.
- Alberts DS, Liu PY, Wilczynski SP, Clouser MC, Lopez AM, Michelin DP, et al; Southwest Oncology Group. Randomized trial of pegylated liposomal doxorubicin (PLD) plus carboplatin versus carboplatin in platinum-sensitive (PS) patients with recurrent epithelial ovarian or peritoneal carcinoma after failure of initial platinum-based chemotherapy (Southwest Oncology Group Protocol S0200). *Gynecol Oncol.* 2008;108(1):90-4.
- du Bois A, Pfisterer J, Burchardi N, Loibl S, Huober J, Wimberger P, et al; Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom; Kommission Uterus. Combination therapy with pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin in gynecologic malignancies: a prospective phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and Kommission Uterus (AGO-K-Ut). *Gynecol Oncol.* 2007;107(3):518-25.
- Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E, Gebiski V, Heywood M, Vasey PA, 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(20):3323-9.

- 
-
13. Lawrie TA, Bryant A, Cameron A, Gray E, Morrison J. Pegylated liposomal doxorubicin for relapsed epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD006910.
 14. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(27):3628-35.
 15. Grenader T, Rosengarten O, Isacson R, Plotkin Y, Gabizon A. Pegylated liposomal doxorubicin/carboplatin combination in ovarian cancer, progressing on single-agent pegylated liposomal doxorubicin. *World J Clin Oncol.* 2012;3(10):137-41.

Correspondencia
Dr. Brady Beltrán-Gárate
bgbrady@hotmail.com

Conflictos de interés

El autor declara no tener conflictos de interés durante el planteamiento, ejecución de la investigación y la elaboración del artículo para su publicación.

Fecha de recepción: 20 de marzo de 2015

Fecha de aceptación: 30 de junio de 2015