

ANALES MEDICOS

Volumen **49**
Volume

Número **4**
Number

Octubre-Diciembre **2004**
October-December

Artículo:

Gemcitabina, como droga única, en
cáncer epitelial de ovario avanzado
pretratado

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Trabajo de investigación

Gemcitabina, como droga única, en cáncer epitelial de ovario avanzado pretratado

Raquel Gerson,* Alberto Serrano,** Fabiola Flores,*** Alberto Villalobos****

RESUMEN

Antecedentes: El cáncer de ovario epitelial ocupa el cuarto lugar de frecuencia entre las neoplasias y el séptimo como causa de muerte por cáncer. La recurrencia y supervivencia dependen de la estadificación inicial, así como de la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico óptimo. El esquema de quimioterapia considerado de primera línea en el tratamiento del cáncer de ovario es aquel que combina paclitaxel y carboplatino. Se investigan nuevos fármacos para la terapia de esta neoplasia. **Objetivos:** Se analizan la efectividad y seguridad en mujeres con cáncer epitelial de ovario avanzado, previamente tratadas, que recibieron gemcitabina. **Pacientes y métodos:** Mujeres con diagnóstico confirmado de carcinoma epitelial ovárico, en fase avanzada, que cursaron con persistencia o recurrencia a otros esquemas de quimioterapia; seguimiento mayor a seis meses. Se consideraron candidatas para análisis de respuesta terapéutica a aquellas que recibieron al menos dos ciclos de quimioterapia con gemcitabina y para toxicidad quienes al menos fueron tratadas con una aplicación del fármaco. Gemcitabina 1,000 mg/m² cada semana, por tres semanas continuas y una de descanso. Se registra y evalúa la edad, estirpe, escala funcional de Karnofsky, tipo de respuesta terapéutica, duración, tiempo a la progresión y de supervivencia. **Resultados:** De febrero de 1996 a junio 2003, se incluyeron 10 pacientes, edad promedio de 56.9 años (rango 36 a 65). Cuatro con carcinoma papilar, tres con endometrioides, dos con adenocarcinoma poco diferenciado y un micropapilar. Etapa clínica IIIA en tres casos y IIIB en siete. Citorreducción óptima en tres pacientes y subóptima en siete. Nueve (90%) desarrollaron recurrencia a nivel abdominopélvico y una en pleura. La gemcitabina se aplicó como segunda línea en seis pacientes (60%), tercera en dos, cuarta en una y quinta en la restante. Promedio de ciclos aplicados 4.2 (rango 1 a 13). Se detectó una respuesta completa y tres parciales, índice de respuesta del 40%. La duración media de la respuesta fue 8.2 meses (rango tres a 17). Se registraron cuatro muertes durante el estudio (40%) todas por progresión de la neoplasia. **Conclusiones:** Gemci-

tabina es un fármaco activo en el cáncer epitelial avanzado y previamente tratado; su administración no se relaciona con efectos secundarios severos, lo que permite mantener una adecuada calidad de vida. Se requiere evaluación del medicamento en combinación con otros fármacos activos contra la neoplasia epitelial ovárica ante líneas más tempranas de tratamiento.

Palabras clave: Cáncer epitelial de ovario, fase avanzada, quimioterapia, gemcitabina.

ABSTRACT

Background: Ovarian epithelial cancer occupies the fourth site among neoplasms of women and the seventh like cause of death from cancer. Recurrence and survival are depending of initial staging and the feasibility for performing an optimal debulking. Paclitaxel plus carboplatin is chemotherapy scheme considered as first line of treatment. New drugs are investigated for treating this disease **Objectives:** To analyze the efficacy and security of gemcitabine in patients with pretreated, advanced epithelial ovarian cancer. **Patients and methods:** Women with confirmed diagnosis of epithelial ovarian cancer, advanced stages, with persistence or recurrence to other chemotherapy schemes, follow-up > 6 months. Who received 2 or more cycles of gemcitabine were considered by response analysis and for toxicity analysis with at least 1 cycle. Gemcitabine 1000 mg/m² weekly during 3 weeks and one of rest. Age, stage, Karnofsky scale, therapeutic response, duration, time to progression disease and overall survival were registered. **Results:** From February 1996 to June 2003 ten patients were included, mean age 56.9 years, range 36 to 65. Four cases with papillar carcinoma, endometrioid 3, poorly differentiated adenocarcinoma 2 and micropapillar 1. Stage IIIA in 3 cases and IIIB in 7. Optimal surgery in 3 and suboptimal in 7 patients. Nine cases developed recurrence at abdominal cavity and 1 to pleural space. Gemcitabine was applied like second line to 6 patients (60%), third in 2, fourth in 1 and fifth in 1. Mean gemcitabine cycles/patient 4.2, range 1 to 13. We observed 1 complete and 3 partial responses, response rate 40%. Mean duration of response 8.2 months, range 3 to 17. Four deaths were registered during the study, all of them because of progression of disease. **Conclusions:** Gemcitabine is an active drug for the pretreated, advanced, epithelial ovarian cancer; their administration does not is related to severe side effects, which allow to maintain an adequate quality of life. Evaluation of this drug in association to another active antineoplastic drugs for epithelial ovarian cancer are required.

Key words: Epithelial ovarian cancer, advanced stages, chemotherapy, gemcitabine.

* Servicio de Oncología Médica, Centro Médico ABC.

** Dirección de Investigación del Instituto Nacional de Cancerología.

*** Servicio de Radioterapia, Hospital General de México.

**** Servicio de Hematología, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/11/04. Aceptado para publicación: 01/12/04.

Correspondencia: Dr. Alberto Serrano
Centro Médico ABC, Torre Médica II. Sur 136 núm. 116 - 2c.
Col. Las Américas, 01120 México, D.F.
Fax 52-72-84-30. E-mail: serranoalver@yahoo.com.mx

INTRODUCCIÓN

Durante 1998 se registraron en México 87,910 nuevos casos de cáncer y 57,681 muertes por causas directas de la enfermedad neoplásica. Del total de casos, el cáncer de ovario ocupó el cuarto lugar en frecuencia con 2,012 nuevos casos (3.5%) y representó la séptima causa de muerte por cáncer con 1,113 casos (2.1%) y tasa de 3.4 por 100 mil habitantes.¹ El cáncer de ovario epitelial encuentra su pico de incidencia entre los 50 y 59 años, pero también se detecta un segundo pico a los 70 años. En nuestra práctica privada, el cáncer de ovario ocupa la sexta causa de consulta externa, mientras que reviste el quinto lugar en hospitalización.²

En los Estados Unidos de Norteamérica, durante el año 2001 se registraron 23,400 nuevos casos y 13,900 muertes, lo que se traduce en la quinta causa de muerte por cáncer con tasa de 57 por 100 mil habitantes.²

El cáncer de ovario se etapifica de acuerdo con los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), la cual integra el conocimiento de parámetros quirúrgicos y patológicos. El pronóstico de dicha enfermedad para recurrencia y/o supervivencia depende de la estadificación inicial, así como de la posibilidad de realizar un tratamiento quirúrgico óptimo; así, la cirugía citorreductora es la piedra angular en la terapia de esta neoplasia. Sin embargo, la quimioterapia adyuvante puede ser prescrita desde etapas tan tempranas con la IA-G3 pues el grado de diferenciación también juega un importante papel en las probabilidades de desarrollar mayor o menor incidencia de recurrencia y aumentar o disminuir las expectativas de supervivencia. Frente a casos con enfermedad avanzada, primariamente no resecable, se prefiere iniciar quimioterapia neoadyuvante durante tres a cuatro ciclos y, dependiendo de la citorreducción química obtenida, realizar la resección quirúrgica de intervalo.³

El esquema de quimioterapia considerado de primera línea en el tratamiento del cáncer de ovario es aquel que combina paclitaxel y carboplatino⁴ o docetaxel y carboplatino.⁵ Desafortunadamente, la persistencia de la enfermedad, o bien, la recurrencia, local-regional o sistémica, se presenta en 30–50% de los casos. Esta falla al tratamiento puede ser debida al desarrollo de resistencia a los fármacos antes men-

cionados; es entonces que se pueden considerar otras líneas de tratamiento con distintos medicamentos antitumorales como son: topotecan, vinorelbina, adriamicina liposomal y/o gemcitabina.

Gemcitabina es un análogo de pirimidinas aprobado para la terapia del cáncer de páncreas y de pulmón de células no pequeñas; se asocia con baja frecuencia de efectos secundarios y se ha explorado su utilización en el cáncer epitelial de ovario avanzado y refractario o resistente a análogos del platino y taxanos donde se ha registrado índice de respuesta de 15%.⁶

En este estudio se analizan los efectos terapéuticos y secundarios detectados con la administración de gemcitabina en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado previamente tratados.

PACIENTES Y MÉTODOS

En estudio retrospectivo, no comparativo, observacional se incluyeron mujeres con diagnóstico confirmado de carcinoma epitelial ovárico, en fase avanzada que inicialmente fueron tratadas con esquemas de quimioterapia diferentes a gemcitabina y que mostraron recurrencia o progresión no susceptible de nueva terapia basada en análogos del platino y/o taxanos; y seguimiento mayor a seis meses. Se consideraron candidatas para análisis de respuesta terapéutica a aquellas que recibieron al menos dos ciclos de quimioterapia con gemcitabina y para toxicidad a quienes al menos fueron tratadas con una aplicación del fármaco. Se consideró respuesta completa con reducción del 100% de la actividad tumoral; respuesta parcial cuando se documentó disminución de la neoplasia entre 50 y 99%; estabilidad cuando no se detectaron modificaciones significativas en las dimensiones; y progresión cuando la actividad incrementó al menos en el 25%. Fueron excluidas los casos con seguimiento incompleto.

Las pacientes recibieron gemcitabina a dosis de 1000 mg/m² cada semana, por tres semanas continuas y una de descanso, lo que conformó un ciclo de terapia. El medicamento se diluyó en 500 mL de solución salina y se infundió en 60 minutos. Previo a cada aplicación de quimioterapia se administró: 50 mg de ranitidina y 8 mg ondansetron, ambos por vía intravenosa (IV). Antes de cada aplicación se determinó un conteo leucocitario y neutrofílico, eritrocita-

rio y de plaquetas. El tratamiento se aplicó siempre y cuando no se presentaron efectos hematológicos y no hematológicos grado III o IV, de acuerdo a los criterios de toxicidad de la Organización Mundial para la Salud (OMS).

En cada semana de tratamiento se realizó interrogatorio dirigido a detectar efectos secundarios y examen físico; además se evaluó el estado físico funcional mediante la escala de Karnofsky. Se estimó el tipo de respuesta al tratamiento, la duración de la misma, el tiempo a la progresión y de supervivencia. El análisis estadístico integra los métodos descriptivos.

RESULTADOS

De febrero de 1996 a junio de 2003, 10 mujeres con cáncer de ovario avanzado y previamente tratadas recibieron gemcitabina.

La edad promedio de las enfermas fue 56.9 años (rango 36 a 65). Se identificaron cuatro casos con carcinoma papilar, tres con endometrioide, dos con adenocarcinoma poco diferenciado y uno con micropapilar. La etapa clínica inicial correspondió a IIIA en tres casos y IIIB en los siete restantes. Todas las pacientes primariamente fueron sometidas a laparotomía exploradora con intento de citorreducción; se consideró óptima en tres de ellas y subóptima en las otras siete. Nueve (90%) desarrollaron recurrencia a nivel abdominopélvico y una en pleura.

Las diez mujeres recibieron quimioterapia al menos con una línea distinta previa al inicio de la gemcitabina. La gemcitabina se aplicó como segunda línea de terapia en seis pacientes (60%), tercera en dos, cuarta en una y quinta en la restante. El promedio de ciclos aplicados fue 4.2 (rango uno a 13).

Se observó una respuesta completa y tres parciales, con índice de respuesta del 40%. La duración media de la respuesta fue 8.2 meses (rango tres a 17). El tiempo a la progresión fue evaluado en cuatro pacientes con intervalo de dos a 17 meses. Además, se detectó estabilidad de la enfermedad en dos casos y progresión de la neoplasia en dos más. El beneficio clínico del tratamiento se observó en seis de ocho pacientes evaluables (75%) con promedio 6.8 meses (rango tres a 17). Dos pacientes no fueron evaluables para fines de respuesta ya que recibieron sólo un ciclo de tratamiento; en estas pacientes la neoplasia se

encontró muy avanzada y fallecieron, estos dos casos son incluidos para la evaluación de toxicidad.

Respecto a toxicidad, cinco pacientes (50%) desarrollaron algún efecto adverso y las otras cinco cursaron asintomáticos. Los efectos observados fueron: anemia en cinco pacientes, grado I en tres casos y grado II en los otros dos. Se registró trombocitopenia en tres casos, dos con grado I y otro con grado II; mientras que la leucopenia se detectó en dos pacientes, grados I y II. En relación a los efectos adversos no hematológicos, se observó: disuria, polaquiuria, debilidad grado II y fiebre de 38 grados, cada una en un paciente.

Se registraron cuatro muertes durante el estudio (40%), todas ellas relacionadas directamente a los efectos de la neoplasia.

Cuadro I. Características generales de los pacientes y respuesta a gemcitabina.

<i>Variable</i>	<i>Resultado</i>
Número de pacientes	10
Edad promedio (años)	56.9 (36-65)
Tipo histológico (%)	
Papilar	40
Endometrioide	30
Adenocarcinoma	20
Micropapilar	10
Etapa FIGO (%)	
IIIB	40
IIIC	60
Citorreducción inicial (%)	
Óptima	30
Subóptima	70
Número de líneas previas de QT (%)	
Una	60
Dos	20
Tres	10
Cuatro	10
Respuesta a gemcitabina (%)	
Completa	10
Parcial	30
Estable	20
Progresión	20
No valorable	20

Abreviaturas: FIGO = Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia. QT = Quimioterapia.

DISCUSIÓN

Once estudios fase II han explorado la respuesta terapéutica inducida por gemcitabina, como droga única, en el cáncer epitelial de ovario avanzado y resistente a análogos del platino y/o taxanos.⁷⁻¹⁷ La dosis empleada en dichos estudios varía de 800 hasta 1,250 mg/m² aplicados en los días 1, 8 y 15. Ocho de estas investigaciones han reclutado de siete a 50 pacientes y sólo tres de ellos han incluido un número similar de pacientes al registrado en este trabajo: siete, 11 y 15, respectivamente.⁷⁻⁹ El índice de respuesta detectado en los estudios con mayor número de pacientes incluidos oscila entre 13 y 22%, con predominio de las respuestas parciales. El estudio de Morgan-Ihrig y colaboradores⁷ incluyó siete pacientes con neoplasia resistente a los efectos antitumorales de cisplatino o carboplatino que fueron tratados con gemcitabina en dosis de 800 mg/m² semanalmente; entre ellos se observaron dos respuestas parciales y dos casos de estatismo para un índice de respuestas objetivas de 29%. Por otra parte, en el trabajo de Kudelka y asociados⁸ del *MD Anderson Cancer Center*, entre 11 mujeres con enfermedad resistente a cisplatino y taxanos que fueron tratadas con dosis de 1,750 a 2,000 mg/m² semanalmente, se identificaron dos respuestas parciales y siete casos de estabilidad de la enfermedad con índice de respuesta de 20%; en este reporte se documentaron 12 casos de trombocitopenia grados II y III, dos de granulocitopenia grado III/IV, náusea y vómito en tres, neumonitis intersticial en uno y neumonía sin neutropenia en uno más. Además, en el estudio de Gebauer y colaboradores⁹ realizado entre 15 pacientes previamente tratadas con una a tres líneas de quimioterapia, usando dosis de 1,000 mg/m² semanalmente, detectó nueve respuestas parciales y tres casos de estabilidad, con índice de respuesta 60% y duración media de respuesta de 4.5 meses; este investigador registró leucopenia grado III en un paciente.

Otros reportes, con mayor cifra de pacientes que la aquí analizada, 22 a 42 pacientes, también con enfermedad previamente tratada y con resistencia a esquemas basados en análogos del platino y/o taxanos, han registrado índices de respuesta de 11 a 29%;^{10-14,16} dos de estos estudios también han observado respuestas clínicas completas en algunos pacientes.^{11,16} Los estudios más grandes son el de Lund y asociados¹² con 42 casos analizables para respuesta, entre los cuales, con dosis de 800

mg/m² aplicados en los días 1, 8 y 15 cada 28 días, detectó ocho respuestas parciales y ninguna completa, para un índice de 19%, duración media de 8.1 meses, supervivencia de 6.2 meses y tiempo a la progresión de 2.8 meses; mientras que el estudio de Frielander y colaboradores,¹¹ con dosis de 1,200 mg/m² en los días 1, 8 y 15, detectó dos respuestas completas y tres parciales, para índice de 13.9%, duración de 10.6 meses y supervivencia media de 6.7 meses. En ambos estudios, la toxicidad hematológica y no hematológica severa ha sido registrada en cifras pequeñas. Además, Underhill y colaboradores,¹⁵ en 33 de 35 pacientes a quienes aplicaron la gemcitabina a dosis de 1,250 mg/m² días 1, 8 y 15 en primera línea de terapia, detectaron una respuesta completa y dos parciales, con índice de respuesta objetiva de 18% y duración media de seis meses.

Para obtener mejores resultados, la gemcitabina se ha combinado con otros agentes antineoplásicos, entre ellos análogos del platino, taxanos y antraciclinas, ya sea en forma de esquemas con dos o tres medicamentos. En cuanto a las combinaciones gemcitabina y análogos del platino, se han registrado tres estudios¹⁸⁻²⁰ que evalúan la combinación entre mujeres con enfermedad resistente a cisplatino. En ellos la dosis de gemcitabina varía de 750 a 1,250 mg/m² aplicada en los días 1 y 8, mientras que el cisplatino se reintroduce a dosis de 30 o 40 mg/m² en los días 1 y 8, o bien con carboplatino a AUC de cinco en el día 1. En estas investigaciones se han registrado respuestas objetivas de 38 a 63%; no obstante, la toxicidad sufre incremento significativo en los tres estudios, observándose trombocitopenia y granulocitopenia grados III y IV como los mayores efectos secundarios en 11 y 22%, respectivamente. La misma combinación se ha valorado entre pacientes que no han recibido algún tratamiento previamente^{19,20} con dosis de gemcitabina 1,250 mg los días 1, 8, 15, logrando alcanzar respuestas objetivas en 56.5 y 64%, respectivamente; además, la duración media de la respuesta se estimó en 13.2 y 16.9 meses, respectivamente. Así, parece que existe mejoría de la efectividad terapéutica de la gemcitabina cuando se combina con cisplatino y cuando este esquema se aplica en líneas tempranas de la neoplasia, lo que consigue mejores índices de respuesta y duración media de la respuesta.

Dos estudios fase II que analizan los efectos de la combinación entre gemcitabina y taxanos en mujeres con cáncer epitelial ovárico pretratado,^{13,14} dosis de

1,000 mg/m² de gemcitabina los días 1, 8 y 15, también han demostrado mejoría en los índices de respuesta y tiempo a la progresión de la neoplasia. El estudio de Roman y colaboradores,²¹ que incluyó 21 pacientes a las que se aplicó la asociación de gemcitabina con paclitaxel 80 mg/m² en días 1, 8 y 15, detectó una respuesta completa, siete parciales y dos casos de estabilidad, lo que representa un índice de respuesta de 42% con tiempo medio a la progresión mayor a 25 semanas. Mientras que en el estudio de Salami-Chokami y asociados²² la combinación del análogo de pirimidinas con docetaxel en dosis de 40 mg/m² los días 1, 8 y 15 aplicados a 18 mujeres previamente resistentes al platino y paclitaxel, detectó dos respuestas completas, nueve parciales con índice de 61% y tiempo a la progresión de 33 semanas. En ambos estudios la toxicidad hematológica y no hematológica grados III y IV fue de baja frecuencia.

En suma, gemcitabina es un fármaco activo en el cáncer epitelial avanzado y previamente tratado; su administración no se relaciona con efectos secundarios severos, lo que permite mantener una adecuada calidad de vida. Se requiere evaluación del medicamento en combinación con otros fármacos activos contra la neoplasia epitelial ovárica ante líneas más tempranas de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dirección General de Epidemiología. *Registro Histopatológico de Neoplasias en México 1998*. Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud.
2. Gerson R, Serrano A, Villalobos A. *Registro diario de consulta 2002 y 2003* (comunicación personal).
3. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PJ. Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In De Vita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer: Principles and practice of the neoplasms*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, 2002; 1597-1632.
4. McGuire WF, Hoskins WI, Brady MF et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *New Engl J Med* 1996; 334: 1-6.
5. Ozols RF, Bundy BN, Geer BE et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194-3200.
6. Markman M. Second-lined treatment of ovarian cancer with single agent gemcitabine. *Sem Oncol* 2002; 29 (supl 1): 9-10.
7. Morhan-Ihring C, Lembersky B, Christopherson W et al. A phase II evaluation of difluorodeoxycytidine in advanced stage refractory ovarian cancer. *Proc ASCO* 1995; A196.
8. Kudelka AP, Verschaege CF, Edwards CL et al. A preliminary report of a phase 2 study of gemcitabine in women with platinum refractory mullerian (ovarian, fallopian tube and primary peritoneal) carcinomas. *Proc ASCO* 2000; 20: A1415.
9. Gebauer G, Jager W, Lang N. Gemcitabine chemotherapy in heavily pre-treated patients with recurrent ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125 (supl): S88.
10. Coenen M, Bertelot P, Armant F et al. Gemcitabine in platinum-paclitaxel resistant ovarian cancer. *Proc ASCO* 20002; A1603.
11. Friedlander M, Millward MJ, Bell D et al. A phase II study of gemcitabine in platinum pre-treated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol* 1998; 9: 1343-1345.
12. Lund B, Hansen OP, Theilade K et al. Phase II study of gemcitabine in previously treated ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1530-1533.
13. Markman M, Kennedy A, Webster K et al. Phase II trial of single agent gemcitabine in platinum/paclitaxel refractory ovarian cancer. *Proc ASCO* 2001; A813.
14. Shapiro JD, Millward MJ, Rischin D et al. Activity of gemcitabine in patients with advanced ovarian cancer: Responses seen following platinum and paclitaxel. *Gynecol Oncol* 1996; 63: 89-93.
15. Underhill C, Parnis FX, Highley MS et al. Multicenter phase II study gemcitabine in previously untreated patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Anticancer Drugs* 2001; 12: 647-652.
16. Von Minckwitz G, Bauknecht T, Visseren-Grul CM et al. Phase II study of gemcitabine in ovarian cancer. *Ann Oncol* 1999; 10: 853-855.
17. Silver DF, Piver MS. Gemcitabine salvage chemotherapy for patients with gynaecologic malignancies of the ovary, fallopian tube and peritoneum. *Am J Clin Oncol* 1999; 22: 450-452.
18. Velasco A, Pérez M. Gemcitabine and cisplatin treatment for patients with platinum resistant ovarian cancer and as consolidation treatment of patients with residual disease after first line chemotherapy. *Proc ASCO* 2001; A2477.
19. Ruíz G, Alexander F, Rodríguez G et al. Gemcitabine plus cisplatin as first line therapy for advanced ovarian cancer. *Proc ASCO* 2002; A852.
20. Belpome D, Krakow I, Beaudin M et al. Gemcitabine combined with cisplatin is active and feasible as first line treatment in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Proc ASCO* 2002; A888.
21. Roman L, García AA, Facio G et al. Phase II study of weekly paclitaxel and gemcitabine in platinum resistant ovarian cancer. *Proc ASCO* 2001; A877.
22. Salimi-chokami M, Aminian S. Weekly gemcitabin and docetaxel a novel second line regimen in recurrent platinum resistant epithelial ovarian cancer a phase II study. *Proc ASCO* 2002; A2537.