

Dexrazoxano

Prevención de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Son Llàtzer)

Fecha 29/09/2008

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Dexrazoxano

Indicación clínica solicitada: Prevención de la cardiotoxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirubicina en enfermos de cáncer metastático y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas.

Autores / Revisores: Cati March Frontera; Beatriz Calderón Hernanz; Margarita Nigorra Caro

Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno.

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Antonio Arrivi García -Ramos

Servicio: Oncología

Justificación de la solicitud: prevención de cardiotoxicidad en pacientes retratados con antraciclinas clásicas.

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: Dexrazoxano

Nombre comercial: Cardioxane®

Laboratorio: Novartis farmacéutica S.A.

Grupo terapéutico. V03AF. Preventivos de los efectos secundarios de los antineoplásicos

Vía de administración: Perfusión endovenosa

Tipo de dispensación: Uso hospitalario

Vía de registro: Centralizado

Presentaciones y precio				
Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVP con IVA	Coste por unidad PVL con IVA
Polvo para solución para perfusión 500 mg	1	654125	144,46 €	97,76 €

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

El dexrazoxano, análogo del EDTA, se hidroliza transformándose en el metabolito abierto. Ambos son capaces de quelar iones metálicos, reduciendo el estrés oxidativo de los radicales libres dependientes del Fe, que se asocia a la cardiotoxicidad producida por las antraciclinas.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

AEMyPS: Prevención de la toxicidad crónica acumulativa causada por el uso de doxorubicina o epirrubicina en enfermos de cáncer metastático y/o avanzado después de un tratamiento previo con antraciclinas.(31/03/2006)

FDA: Reducir la incidencia y gravedad de la cardiomiopatía asociada con la administración de doxorubicina en mujeres con cáncer de mama que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m² y que deben seguir recibiendo terapia con doxorubicina para mantener el control tumoral. (Noviembre de 2005).

El mismo principio activo, pero con otra presentación (Savene®) tiene la indicación para el tratamiento de extravasaciones de antraciclinas intravenosas:

AEMyPS: Tratamiento de la extravasación de antraciclina. (21/02/2007)

FDA: Tratamiento de extravasaciones de antraciclinas intravenosas. (Septiembre de 2007).

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Se administra en perfusión intravenosa corta de 15 minutos de duración, que debe iniciarse aproximadamente 30 minutos antes de la administración de antraciclinas, con una dosis igual a 20 veces el equivalente de doxorubicina y 10 veces la dosis equivalente de epirrubicina.

Por lo tanto, se recomienda que DEXRAZOXANO se administre a una dosis de 1000 mg/m² cuando se utiliza la pauta de dosificación habitual de la doxorubicina de 50 mg/m², o la de epirrubicina de 100 mg/m².

4.4 Farmacocinética.

Tras la administración intravenosa a pacientes oncológicos, la farmacocinética del dexrazoxano generalmente sigue un modelo abierto bicompartimental, con eliminación de primer orden.

- Concentración plasmática máxima observada: 80 µg/mL.
- Área bajo la curva (AUC): 130 ± 15 mg.h/L;
- Semivida media: 2,2 ± 1,2 horas.
- Volumen de distribución aparente: 44,0 ± 3,9 L.
- Aclaramiento total en adultos: 14,4 ± 1,6 L/h.
- La mayor parte se excreta principalmente a través de la orina como dexrazoxano sin transformar (40%).
- La unión del dexrazoxano con las proteínas plasmáticas es baja (2%), y no penetra en el líquido cefalorraquídeo de manera clínicamente significativa.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

➤ En cáncer de mama avanzado:

❖ Comparación con placebo:

- Swain M et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. J Clin Oncol 1997; 15:1318-133.
- Swain M et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin-containing therapy. J Clin Oncol 1997; 15:1333-1340.

❖ Comparación con monoquimioterapia:

- Venturini M et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. J Clin Oncol 1996; 14: 3112-3120.
- Marty M et al. Multicenter randomized phase II study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. Annals of Oncology 2006. 17: 614-622.
- Speyer L et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. J Clin Oncol 1992.10: 117-127.
- Vici P et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment. Clin Ter 1998.149(921): 15-20.

➤ En sarcoma de partes blandas:

- Lopez M et al. Randomized prospective clinical trial of high dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. J Clin Oncol 1998.16(1): 86-92.

➤ Leucemia linfoblástica aguda (niños):

- Lipshultz SE et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2004. 351: 145-53.

5.2 Resultados de los ensayos clínicos

La eficacia cardioprotectora del Dexrazoxano en los ensayos clínicos publicados tanto frente a placebo como frente a monoquimioterapia se ha evaluado a través de la aparición de signos de insuficiencia cardíaca congestiva y valores de la FEVI.

La mayoría de los estudios se realizan en pacientes con cáncer de mama, si bien también se ha estudiado en sarcoma de partes blandas y leucemia linfoblástica aguda, con independencia de que el fármaco se administre antes de la primera dosis de antraciclinas o de que se esponga hasta que la dosis acumulada de doxorubicina sea mayor de 300mg/ml.

En general, los resultados de los diferentes estudios (Tabla 1), indican que el Dexrazoxano reduce de manera significativa la incidencia de ICC y otros eventos cardíacos inducidos por antraciclinas.

Sin embargo, no queda definido, si el Dexrazoxano mejora la supervivencia de estos pacientes, al permitir emplear dosis más altas de antraciclinas a mayores números de ciclos de quimioterapia.

5.3 Revisiones sistemáticas publicadas y sus conclusiones

Referencia: *van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 1.*

Conclusiones de los autores:

La Cochrane library señala que no se pueden tomar conclusiones definitivas sobre la eficacia del Dexrazoxano. Previene el daño cardíaco, pero hay indicios que provoca una disminución de la potencia antitumoral. No se han encontrado diferencias de supervivencia entre Dexrazoxano y control.

En sus recomendaciones establecen que, si el riesgo de daño cardíaco se espera que sea alto, estaría justificado usar Dexrazoxano en pacientes con cáncer tratados con antraciclinas. Sin embargo, para cada paciente se debería sopesar el efecto cardioprotector y la posible disminución de respuesta.

5.4 Guías de práctica clínica.

ASCO

Referencia: *Lynn M. Schuchter, Martee L. Hensley, Neal J. Meropol, and Eric P. Winer. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology ASCO. Journal of Clinical Oncology, Vol 20, No 12 (June 15), 2002: 2895-2903.*

La ASCO recomienda el uso de Dexrazoxano:

- En pacientes adultos con cáncer de mama diseminado que ya han recibido una dosis acumulada de doxorubicina (o su equivalente en epirubicina) mayor de 300 mg/m², y en los que se considera que puede ser beneficioso seguir un tratamiento con antraciclinas.
- En pacientes adultos con otros tumores que ya han recibido una dosis acumulada de doxorubicina mayor de 300 mg/m².

Por otra parte considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso en pacientes con riesgo cardíaco o en pacientes pediátricos.

CANCER CARE ONTARIO PRACTICE GUIDELINES INITIATIVE

Referencia: *L. Seymour and members of the Systemic Treatment Disease Site Group. Use of Dexrazoxane as a Cardioprotectant in Patients Receiving Doxorubicin or*

Recomiendan el uso de Dexrazoxano en pacientes con cáncer avanzado pero sensibles a antraciclinas, que han recibido una dosis acumulada de doxorubicina superior a 300 mg/m² o de epirubicina superior a 550 mg/m².

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Efectos adversos más significativos en los EC.

Dexrazoxano asociado a antraciclinas no aumentó la incidencia ni la gravedad de los signos clínicos de toxicidad de los regímenes con antraciclinas, con la excepción de los efectos hematológicos, que se notificaron con más frecuencia; por lo general éstos son **neutropenia**, que puede ser grave y a veces muy grave y puede ir asociada a **trombocitopenia y/o anemia** o incluso con **aplasia medular**.

Otros efectos adversos no deseados notificados:

- Infecciones en las vías respiratorias superiores y pulmonares, septicemia.
- Trastornos del sistema inmunitario: efectos no deseados en un marco más amplio que sugiere hipersensibilidad.
- Trastornos vasculares: enfermedad tromboembólica venosa (flebitis, embolia pulmonar).
- Trastornos generales y afección en el punto de administración: dolor, eritema, prurito, necrosis cutánea y flebitis.

6.2. Efectos secundarios descritos tras su comercialización

Las siguientes son reacciones adversas notificadas cuando dexrazoxano se administró en dosis cercanas a la dosis máxima tolerada: neutropenia, trombocitopenia, náuseas, vómitos y un aumento en los parámetros hepáticos. Otros efectos tóxicos fueron malestar, fiebre baja, aumento de la eliminación urinaria de hierro y zinc, anemia, trastornos de la coagulación sanguínea, elevación transitoria de los triglicéridos séricos y de los niveles de amilasa y un descenso transitorio en el nivel de calcio sérico.

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

- **Pacientes ancianos:** no se han realizado estudios en pacientes geriátricos, aunque la eliminación puede ser menor en pacientes ancianos y con baja eliminación de creatinina.
- **Pacientes pediátricos:** Hay pocos datos sobre la seguridad y la eficacia en niños. En un ensayo aleatorizado realizado en niños con alto riesgo de leucemia linfocítica se ha demostrado la eficacia cardioprotectora en base a los niveles de troponina T cardiaca como criterio de valoración sustitutivo del daño cardiaco.
- **Insuficiencia renal:** en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina <40 ml/min), la dosis debe reducirse al 50%.
- **Insuficiencia hepática:** La proporción de dosis debe mantenerse; es decir, si la dosis de antraciclina se reduce, la dosis de dexrazoxano debe reducirse consecuentemente.
- **Interacciones:** los datos de interacciones farmacocinéticas son limitados con antineoplásicos que no sean doxorubicina, epirubicina, ciclofosfamida, 5-fluorouracil y paclitaxel.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Suponiendo un paciente con SC= 1,8 m2:

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s medicamento		
	FAC + Cardioxane® 500mg vial	CAELYX® vial 20 mg (Doxorubicina liposomal)
Precio unitario (PVL+IVA)	97,76 € (DRZ)	384.65 €
Posología	DZR 1000 mg/m ² Ciclofosfamida 500mg/m ² Doxorubicina 50 mg/m ² Fluorouracilo 500 mg/m ²	50 mg / m ² / 4semanas
Nº viales / ciclo	4 (DRZ)	5
Coste tratamiento / ciclo	391,04 € + 38,7 € (FAC)= 429,74€	1.923,25 €
Coste incremental (diferencial) respecto a la terapia de referencia	-----	+ 1.493,51€

NOTAS: FAC= Fluorouracilo + (Adriamicina=Doxorubicina) + ciclofosfamida
DRZ= Dexrazoxano

No se puede evaluar el coste-eficacia incremental porque no hay estudios comparativos frente a un fármaco activo.

Suponiendo que fuera necesario seguir el tratamiento con antraciclinas, la otra alternativa para evitar la cardiotoxicidad sería doxorubicina en lisosomas, fármaco ya disponible en nuestro centro. Esta alternativa resultaría mucho más costosa, incluso sin tener en cuenta el resto de fármacos asociados.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

- La administración intravenosa de Dexrazoxano reduce significativamente la toxicidad cardíaca inducida por doxorubicina o por epirubicina en mujeres con cáncer de mama avanzado o en adultos con sarcoma de partes blandas.
- Esta reducción de toxicidad aparece con independencia de que el fármaco se administre antes de la primera dosis de antraciclinas o de que se posponga hasta que la dosis acumulada de doxorubicina sea = 300 mg/m².
- En general, la adición de Dexrazoxano no mejora la supervivencia global, ni la supervivencia libre de progresión ni la tasa de respuesta objetiva.
- En todos los ensayos clínicos el comparativo ha sido placebo o monoquimioterapia.
- No hay ningún ensayo clínico comparativo frente a Doxorubicina en lisosomas o doxorubicina pegilada.

- La administración de Dexrazoxano se ha asociado a un aumento en la frecuencia de aparición de toxicidad hematológica, sobre todo neutropenia.

8.2 Propuesta de inclusión.

B-1- NO SE INCLUYE EN LA GFT por insuficiente evidencia de que exista una mejor relación eficacia/seguridad comparada con el tratamiento actual que se realiza en el hospital.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Ficha técnica Dexrazoxano (Cardioxane®). 6/4/2006 Novartis Pharma AG.
2. Micromedex® 2008.
3. Swain M et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1318-1332.
4. Swain M et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer with doxorubicin-containing therapy. *J Clin Oncol* 1997; 15:1333-1340.
5. Venturini M et al. Multicenter randomized controlled clinical trial to evaluate cardioprotection of dexrazoxane versus no cardioprotection in women receiving epirubicin chemotherapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:3112-3120.
6. Marty M et al. Multicenter randomized phase II study of the cardioprotective effect of dexrazoxane (Cardioxane®) in advanced/metastatic breast cancer patients treated with anthracycline-based chemotherapy. *Annals of Oncology* 2006. 17: 614-622.
7. Speyer L et al. ICRF-187 permits longer treatment with doxorubicin in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 1992.10: 117-127.
8. Vici P et al. Dexrazoxane cardioprotection in advanced breast cancer patients undergoing high-dose epirubicin treatment. *Clin Ter* 1998.149(921): 15-20.
9. Lopez M et al. Randomized prospective clinical trial of high-dose epirubicin and dexrazoxane in patients with advanced breast cancer and soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1998.16(1): 86-92.
10. Cvetkovic R S y Scott L J. Dexrazoxano. Revisión de su uso para la cardioprotección durante la quimioterapia con antraciclinas. *Drugs* 2006. 65 (7): 1005-1024.
11. Van Dalen EC, Caron HN, Dickinson HO, Kremer LCM. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines (Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 1.
12. Lynn M. Schuchter, Martee L. Hensley, Neal J. Meropol, and Eric P. Winer. 2002 Update of Recommendations for the Use of Chemotherapy and Radiotherapy Protectants: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology ASCO. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, No 12 (June 15), 2002: pp 2895-2903 2895.
13. L. Seymour, V. Bramwell, and members of the Systemic Treatment Disease Site Group. Use of Dexrazoxane as a Cardioprotectant in Patients Receiving Doxorubicin or Epirubicin Chemotherapy for the Treatment of Cancer Practice Guideline. <http://www.cancercares.on.ca>
14. Lipshultz SE et al. The Effect of Dexrazoxane on Myocardial Injury in Doxorubicin-Treated Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2004. 351: 145-53.
15. Leontine CM et al. Anthracycline Cardiotoxicity in Childre. *N Engl J Med* 2004. 351: 120-121.

Tabla 1

Ref	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultados
<i>Swain M et al. J Clin Oncol 1997; 15:1318-1332.</i>	Evaluación conjunta de 2 EC (088001 y 088006) multicéntricos, doble ciego, randomizados, fase III	N=534 Criterios de inclusión: mujeres > 18 años con carcinoma de mama confirmado histológicamente en estadio IIIB o IV, ECOG de 0 a 2, que no hubieran recibido antes QT. Criterios de exclusión: historia documentada de Insuficiencia Cardíaca Congestiva, cardiomiopatía, arritmia o infarto en los 6 meses previos. Enmienda del protocolo: en el 088001 durante los primeros 9 meses se administró una dosis inicial de DZR de 1000 mg/m2. Sin embargo se registró una mortalidad elevada en el grupo de DZR en comparación al de placebo, por lo que se modificó la dosis a 500 mg/m2. Sólo se analizaron los pacientes con dosis de 500 mg/m2.	Grupo activo: Dexrazoxano 500 mg/m2 + Fluorouracilo 500 mg/m2, Doxorubicina. 50 mg/m2 y Ciclofosfamida 500mg/m2 (FAC) cada 3 semanas. Grupo control: placebo + FAC cada 3 semanas.	Se demostró que, en pacientes que no habían recibido previamente QT, dexrazoxano disminuía significativamente la aparición de eventos cardíacos. (EC 088001: 15% vs 31%; RAR=16%; NNT=7. EC 088006: 14% vs 31%; RAR:17%; NNT=6) No hubo diferencias en cuanto a supervivencia global ni supervivencia libre de enfermedad (598 días vs 551 días) No hubo aumento de otras toxicidades.
<i>Swain M et al. J Clin Oncol 1997; 5:1333-1340.</i>	Evaluación conjunta de 2 EC (088001 y 088006) multicéntricos. Tras una enmienda del protocolo, todos los pacientes recibieron DRZ en régimen abierto después de alcanzar una dosis acumulada de doxorubicina de 300 mg/m2 (6 ciclos). Aleatorizado.	N=201 Criterios de inclusión: mujeres procedentes de los EC 088001 y 088006 asignadas en el grupo placebo que recibieron FAC y placebo durante 7 ciclos como mínimo (7 a 12 ciclos). Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiomiopatía, arritmia o infarto en los 6 meses previos.	Grupo activo: (n=102) FAC/PLACEBO seis ciclos, seguidos de FAC/DRZ. Grupo control: (n=99) FAC/PLACEBO 7-12 ciclos, seguidos de FAC/DRZ (solo 2 pacientes llegaron a recibir DRZ).	Se produjeron menos eventos cardíacos (disminución de la FEV y cambios de la ICC) en la rama de DRZ, incluida una menor aparición de ICC.(25% vs 60%; RAR= 35%; NNT=3) La supervivencia de los pacientes que recibieron dexrazoxano fue mayor que la del grupo placebo, lo que probablemente indica el valor de prolongar el tratamiento con antraciclinas (882 días vs 460 días, p<0,001). Como puntos en contra de la metodología empleada se encuentra el hecho de que los pacientes recibieron DRZ de forma abierta. Además, la comparación se realiza entre dos grupos que no han sido introducidos de forma simultánea, sino secuencial (antes y después de la enmienda). La dosis empleada de DRZ es 500 mg/m2, la mitad de la descrita en ficha técnica para administrar en combinación con doxorubicina.
<i>Venturini M et al. J Clin Oncol 1996; 14: 3112-3120.</i>	EC multicéntrico, aleatorizado y controlado fase III.	N=162 Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama metastático avanzado en estadio IIIB o inflamatorio, ECOG = 2, recuento de leucocitos = 4000 x 106/L y recuento de plaquetas=100 x 109/L y Hb =10 g/dL. Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiopatía valvular sintomática o infarto en año previo, QT previa, con la excepción de la QT adyuvante, bilirrubina = 3 mg/dL y Cr = 2 mg/dL. Perdidas : 2 pacientes del grupo DZR no se les administró QT y se consideraron no evaluables.	Grupo activo: (n=84) FEC + DRZ o EPIRRUBICINA altas dosis + DRZ cada 3 semanas. Grupo control: (n=78) FEC o EPIRRUBICINA altas dosis.	Se registró menor cardiotoxicidad, definida según los descensos del FEVI o la aparición de ICC, en los pacientes que recibieron DRZ (7,3% vs 23,1%; RAR=15,8%; NNT=7) No hubo diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en la supervivencia ni en la supervivencia libre de progresión (1206 días vs 1140 días, ns)

Ref	Diseño	Pacientes	Tratamiento	Resultados
Marty M et al. Annals of Oncology 2006. 17: 614-622.	EC abierto, multicéntrico, randomizado y controlado fase III.	N=164 Criterios de inclusión: mujeres >18 años con cáncer de mama metastático avanzado que hubieran recibido antes antraciclinas, pero que no las hubieran recibido en los 6 meses previos. Criterios de exclusión: historia documentada de ICC, cardiopatía valvular sintomática o infarto en año previo.	Grupo activo: (n=85) DRZ + doxorubicina (20:1) o DRZ + epirubicina (10:1) c/3 semanas. Grupo control: (n=79) doxorubicina o epirubicina c/3 semanas.	En este ensayo se confirma que DRZ tiene efecto cardioprotector también en pacientes con tratamientos previos con antraciclinas. (13% vs 39%; RAR= 39%; RAR=26%; NNT= 4) No se encuentra mejoría ni en la supervivencia global (13,5 meses vs 16 meses), ni en la supervivencia libre de progresión (7,8 meses vs 7 meses).
Speyer L et al. J Clin Oncol 1992. 10: 117-127.	EC simple ciego, randomizado y controlado.	N=150 Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama confirmado histológicamente. Criterios de exclusión: haber recibido antraciclinas o cualquier otra QT para enfermedad avanzada, historia documentada de ICC.	Grupo activo: (n=76) DRZ + FAC (20:1) c/3 semanas. Grupo control: (n=74) FAC c/3 semanas.	En este EC también se demostró la superioridad de dexrazoxano en evitar la cardiotoxicidad inducida por doxorubicina, en este caso, en mujeres con cáncer de mama que no habían recibido previamente antraciclinas. La administración de DRZ se produjo desde el primer ciclo de FAC (8% vs 50%; RAR= 42%; NNT=3) No hubo ninguna diferencia significativa en la supervivencia global (13,3 meses vs 16,7 meses) ni libre de progresión (10,1 meses vs 9,4 meses), ni en la tasa de respuesta objetiva (28% vs 34%).
Vici P et al. Clin Ter 1998. 149(921): 15-20.	EC abierto, randomizado y controlado.	N=95 Criterios de inclusión: mujeres con cáncer de mama avanzado que no hubieran recibido previamente tratamiento con antraciclinas. Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca activa, haber recibido antraciclinas previamente.	Grupo activo: DRZ 1000 mg/m ² + epirubicina 160 mg/m ² c/3 semanas. Grupo control: epirubicina 160 mg/m ² c/3 semanas.	Estudio abierto realizado en mujeres con cáncer de mama que no habían recibido previamente antraciclinas. Se demuestra el efecto cardioprotector de DRZ (0% vs 16%; RAR= 16%; NNT=7) aunque no influye significativamente en la supervivencia (29 meses vs 19 meses) ni en el tiempo hasta progresión (8 meses vs 8 meses) ni en la tasa de respuesta objetiva (67% vs 69%).

<p>Lopez M et al. J Clin Oncol 1998.16 (1): 86-92.</p>	<p>EC abierto, randomizado y controlado.</p>	<p>N=34 Criterios de inclusión: pacientes con sarcoma de partes blandas, <75 años, ECOG<3, FEVI>45%, con adecuada función renal y hepática. Criterios de exclusión: enfermedad cardíaca activa, haber recibido antraciclinas previamente.</p>	<p>Grupo activo: DRZ 1000 mg/m2 + epirubicina 160 mg/m2 c/3 semanas. Grupo control: epirubicina 160 mg/m2 c/3 semanas.</p>	<p>Se trata del mismo EC de Vici et al. Resumimos sólo la parte de sarcoma de partes blandas. Estudio abierto en el que también se demuestra el efecto cardioprotector de DRZ en pacientes con sarcoma de partes blandas que no habían sido tratados previamente con antraciclinas (9% vs 29%; RAR 20%; NNT= 5). Es el único EC prospectivo realizado con DRZ en pacientes con un cáncer diferente al de mama.</p> <p>Tampoco muestra superioridad en cuanto a supervivencia (15 meses vs 15,5 meses), ni en tasa de respuesta objetiva (37,5% vs 11%).</p>
<p>Lipshultz SE et al. N Engl J Med 2004. 351: 145-53.</p>	<p>EC abierto, multicéntrico, randomizado y controlado.</p>	<p>N=206 Criterios de inclusión:<18 años con Leucemia Linfoblástica aguda no tratada previamente. Criterios de exclusión: haber recibido antraciclinas previamente, recuento de leucocitos<50.000 cels/cm3, ausencia de marcadores T.</p>	<p>Grupo activo: (n=105) DRZ 300 mg/m2 + doxorubicina 30 mg/m2 2 dosis (inducción) y luego c/3 semanas x 8 dosis más (remisión). Grupo control: (n=101) doxorubicina 30 mg/m2 2 dosis y luego c/3 semanas x 8 dosis más.</p>	<p>Se trata de un EC abierto realizado en niños, en el que se demuestra la cardioprotección de Dexrazoxano en pacientes con leucemia linfoblástica aguda que inician tratamiento con doxorubicina (21% vs 50%; RAR=29%; NNT=4) La cardiotoxicidad se mide en elevación de niveles de troponinas T (> 0,01 ng/ml) (variable subrogada). No queda claro si pequeñas elevaciones de troponinas T serían buenos indicadores de efectos cardiotóxicos causados por antraciclinas. No hay efectos sobre la supervivencia.</p>

