

11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO

**CISPLATINO Y DOXORRUBICINA EN SARCOMAS DE PARTES
BLANDAS. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.**

**TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. ERIK ADRIÁN JUÁREZ SOLÍS

ASESOR DE TESIS:

DR. GERMÁN CALDERILLO RUIZ.

GENERACIÓN 2002-2004

MÉXICO, D.F.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

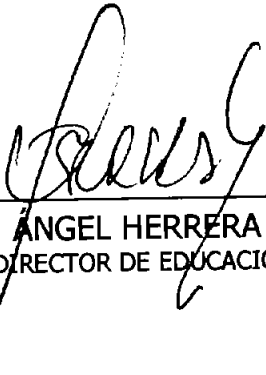


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


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).

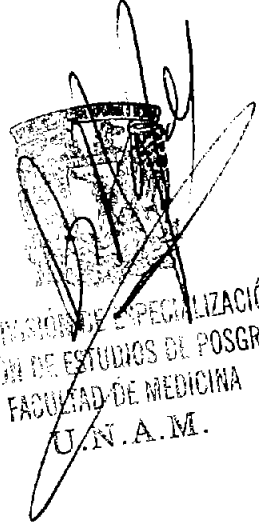
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA
AV. SAN FERNANDO No. 22 C.P. 14080
MEXICO, D.F.
28 SET. 2004
SUBDIRECCION DE EDUCACION
MEDICA

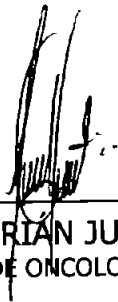


DR. ÁNGEL HERRERA GÓMEZ.
SUBDIRECTOR DE EDUCACIÓN MÉDICA




COMISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. GERMAN CALDERILLO RUIZ.
ASESOR DE TESIS



DR. ERIK ADRIAN JUÁREZ SOLÍS
RESIDENTE DE ONCOLOGÍA MÉDICA

2E511

Autorizo a la Dirección General de Asesoría Jurídica
UNAM a difundir en formato electrónico el contenido
contenido de mi trabajo reconocido
NOMBRE: ERIK ADELAR JUAREZ SOLIS
FECHA: 9-OCT-04
FIRMA: 



CISPLATINO Y DOXORRUBICINA EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS. EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA DE MÉXICO.

RESUMEN

OBJETIVO:

Analizar los resultados del uso del esquema de quimioterapia de Cisplatino y Doxorubicina en los sarcomas de partes blandas en nuestra institución.

DISEÑO:

Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo de cohorte histórica.

PACIENTES Y MÉTODOS:

Se incluyeron todos los pacientes atendidos entre noviembre del 2001 hasta Junio del 2003 con diagnóstico de sarcoma de partes blandas en cualquier variedad y que hayan recibido Cisplatino y Doxorubicina como esquema de quimioterapia en cualquier modalidad.

RESULTADOS:

Se trataron 31 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de alguna variedad de sarcoma de partes blandas. Predominaron el sexo femenino, grupo de edad entre 40 y 65 años, localización en extremidades y en etapa clínica de metastático o recurrente. Se aplicaron una media de 4 ciclos a cada paciente (rango 2-8), principalmente en modalidad paliativa, a dosis de Cisplatino de 100 mg/m² y Doxorubicina de 60 mg/m², con una intensidad de 85%. Las respuestas globales fueron de 35%, siendo por subsitios de 59% en extremidades, tronco un 12% y retroperitoneo 0%. La toxicidad hematológica grado 4 se observó en un 30%. La mediana de sobrevida observada fue de 13 meses, con período libre de progresión de 5 meses.

CONCLUSIÓN:

El esquema de Cisplatino y Doxorubicina muestra respuestas objetivas adecuadas, buen perfil de toxicidad y costos al alcance de nuestro tipo de población, por lo que puede considerarse de utilidad en el tratamiento de estos pacientes.

ANTECEDENTES

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores raros, incluyen sarcomas óseos, sarcoma de Ewing, tumores del neuroectodermo primitivo y los sarcomas de partes blandas. Se originan principalmente del mesodermo. Su localización en la economía corporal puede ser prácticamente en cualquier sitio, distribuidos en extremidades en un 59%, tronco 19%, retroperitoneo 15% y en cabeza y cuello en un 9%.¹

La cantidad de tipos histológicos que comprenden los sarcomas de partes blandas es vasta, incluyendo a más de 50 subtipos, en un estudio publicado por Coindre y colaboradores observaron al Histiocitoma fibroso maligno como el más común.²

Subtipos Histológicos	n	%
Histiocitoma Fibroso Maligno	349	28
Liposarcoma	188	15
Leiomiomasarcoma	148	12
Sarcoma No clasificado	140	11
Sarcoma Sinovial	125	10
Tumor Maligno de la Vaina del Nervio Periférico	72	6
Rabdomiosarcoma	60	5
Fibrosarcoma	38	3
Sarcoma de Ewing	25	2
Angiosarcoma	25	2
Osteosarcoma	14	1
Sarcoma Epitelioide	14	1
Condrosarcoma	13	1
Sarcoma de Células Claras	12	1
Sarcoma Alveolar de Partes Blandas	7	1
Hemangiopericitoma Maligno	5	0.4

En 2004 se esperan 8,680 casos en Estados Unidos con 3,660 muertes. Corresponden al 0.69% de todos los tumores malignos y al 1.15% de las muertes por cáncer.³

En México, el Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas del 2000 reportó 687 casos (432 en hombres y 255 en mujeres) correspondiendo a menos del 1% del total de las neoplasias malignas.⁴

La presentación clínica de estos tumores es en forma de masas asintomáticas en la mayoría de los casos y su tamaño de presentación guarda

relación con el sitio de localización, esto debido a que en extremidades se hacen evidentes a menor tamaño, contrariamente a lo observado en retroperitoneo.⁵

La forma de estatificar estos tumores es de acuerdo al método TNM de la American Joint Committee on Cancer, cuya última revisión fue publicada en el 2002 y queda como sigue:

Sistema de Estadificación Para Sarcomas de Partes Blandas ⁶	
Tumor Primario (T)	
T1	Tumor ≤ 5 cm. T1a Tumor superficial T1b Tumor profundo
T2	Tumor > 5 cm. T2a Tumor Superficial T2b Tumor profundo
Ganglios Linfáticos Regionales (N)	
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Con metástasis a ganglios linfáticos regionales
Metástasis a Distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Con metástasis a distancia
Grado Histológico (G)	
G1	Bien diferenciado
G2	Moderadamente diferenciado
G3	Pobremente diferenciado
G4	Indiferenciado
Estadios	
Estadio I	T1a, 1b, 2a, 2b, N0, M0, G1-2
Estadio II	T1a, 1b, 2a, N0, M0, G3-4
Estadio III	T2b, N0, M0, G3-4
Estadio IV	Cualquier T, N1, M0, Cualquier G Cualquier T, N0, M1, Cualquier G

El tratamiento de estos tumores, se basa en el grado tumoral, el tamaño y la localización que presenten, sin tomar en forma general los tipos histológicos ya que son muy variados, siendo para la enfermedad metastásica la principal opción la quimioterapia.^{1,7}

El uso de quimioterapia con doxorrubicina inició en los '70s, observando respuestas de un 20% y posteriormente, South West Oncology Group realiza un estudio comparativo entre tres diferentes dosis, observando que la respuesta es dosis dependiente, con respuestas entre 18 y 37%, considerándose la dosis

mínima efectiva de 60 mg/m², la cual sirvió de base para estudios subsecuentes.^{8,9}

Actualmente, la combinación de Ifosfamida y doxorubicina se ha convertido en la quimioterapia considerada estándar, donde las respuestas con esta combinación van desde un 34% para dosis estándares, hasta un 68% al escalar la dosis de ifosfamida mediante el uso de factores estimulantes de colonias.^{10, 11}

Históricamente el cisplatino ha mostrado una respuesta baja cuando se utiliza en estos tumores, ya desde 1979 Karakousis y colaboradores estudiaron este compuesto observando respuestas entre 18 y 28%, sin embargo estos resultados no fueron corroborados por otros autores, quienes encontraron respuestas de sólo un 6% en el mejor de los casos.¹²⁻¹⁴ Otros autores han estudiado también dosis mayores a 100 mg/m² por ciclo observando respuestas de hasta un 15% a expensas de mayor toxicidad, por lo que se ha considerado al cisplatino una droga inactiva en esta patología.¹⁵⁻¹⁸

Una combinación con cisplatino, doxorubicina y mitomicina había sido evaluada previamente en Clínica Mayo observando respuestas de un 32%, con sobrevida media de 8 meses, siendo esta respuesta no muy diferente de la combinación de ifosfamida y doxorubicina a dosis estándares, no así las toxicidades, siendo mayores para éste último esquema.¹⁰

Dado que en nuestra institución la población que se atiende es en su mayoría de escasos recursos, el uso de ifosfamida y doxorubicina representa un costo elevado que no es posible realizar, por lo que desde el año 2001 se implementó el uso de cisplatino y doxorubicina como esquema de primera línea en sus diferentes modalidades, principalmente en paliativo por ser estadios avanzados los que con mayor frecuencia se presentan. El objetivo del presente estudio es analizar los resultados obtenidos con este esquema de tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes tratados en el período de Noviembre del 2001 a Junio del 2003 con diagnóstico histológico confirmado de sarcomas de partes blandas. Como único criterio de inclusión se tomó el haber recibido quimioterapia en cualquier modalidad con la combinación Cisplatino-Doxorrubicina. El estudio es de cohorte histórica retrospectiva.

Tratamiento.

El esquema de quimioterapia consistió de Cisplatino 100 mg/m² el día 1 en infusión de 4-6 horas, Doxorrubicina 60 mg/m² en infusión de 60 minutos el día 1. Todos los pacientes recibieron hidratación previa así como antieméticos (inhibidores de la 5-hidroxitriptamina), esteroides (dexametasona 16 mg) y se forzó diuresis osmótica con manitol (al 20% 250 ml.). El esquema se repetía cada 21 días de acuerdo a recuperación hematológica, en caso de presentar neutropenia se difería una semana la aplicación.

Análisis estadístico.

Por ser un estudio retrospectivo y no tener grupo control, se realizó estadística descriptiva solamente, presentando los resultados en porcentajes, medias y medianas.

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Entre noviembre de 2001 y Junio de 2003 se trataron un total de 31 pacientes con el esquema de quimioterapia con Cisplatino-Doxorrubicina en nuestro Instituto. Las características demográficas se presentan en la tabla 1.

De los 31 pacientes, el 65% fueron mujeres. Al subdividirlos por grupos de edad, de los menores de 40 años (9 pacientes), 4 fueron hombres y 5 mujeres; de los comprendidos entre 40-65 años (19 pacientes), 6 fueron hombres y 13 mujeres y de los mayores de 65 años (3), 1 hombre y 2 mujeres.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes de pacientes tratados en el período de Noviembre del 2001 a Junio del 2003 con diagnóstico histológico confirmado de sarcomas de partes blandas. Como único criterio de inclusión se tomó el haber recibido quimioterapia en cualquier modalidad con la combinación Cisplatino-Doxorrubicina. El estudio es de cohorte histórica retrospectiva.

Tratamiento.

El esquema de quimioterapia consistió de Cisplatino 100 mg/m² el día 1 en infusión de 4-6 horas, Doxorrubicina 60 mg/m² en infusión de 60 minutos el día 1. Todos los pacientes recibieron hidratación previa así como antieméticos (inhibidores de la 5-hidroxitriptamina), esteroides (dexametasona 16 mg) y se forzó diuresis osmótica con manitol (al 20% 250 ml.). El esquema se repetía cada 21 días de acuerdo a recuperación hematológica, en caso de presentar neutropenia se difería una semana la aplicación.

Análisis estadístico.

Por ser un estudio retrospectivo y no tener grupo control, se realizó estadística descriptiva solamente, presentando los resultados en porcentajes, medias y medianas.

RESULTADOS

Características de los pacientes.

Entre noviembre de 2001 y Junio de 2003 se trataron un total de 31 pacientes con el esquema de quimioterapia con Cisplatino-Doxorrubicina en nuestro Instituto. Las características demográficas se presentan en la tabla 1.

De los 31 pacientes, el 65% fueron mujeres. Al subdividirlos por grupos de edad, de los menores de 40 años (9 pacientes), 4 fueron hombres y 5 mujeres; de los comprendidos entre 40-65 años (19 pacientes), 6 fueron hombres y 13 mujeres y de los mayores de 65 años (3), 1 hombre y 2 mujeres.

La localización predominante fue extremidades con 18 pacientes (58%), seguido de tronco 8 pacientes (25%) y finalmente retroperitoneo con 5 pacientes (17%). Al dividirlos de acuerdo al sexo se mantuvo esta distribución, siendo en hombres 7, 3 y 1 pacientes respectivamente; en tanto para mujeres fueron 11, 5 y 4 pacientes respectivamente.

Tabla 1. Características de los pacientes

Característica	Pacientes (<i>n</i> = 31)	%
Sexo		
Masculino	11	35
Femenino	20	65
Edad		
< 40	9	30
40-65	19	61
>65	3	9
Sitio de tumor primario		
Extremidades	18	58
Tronco	8	25
Retroperitoneo	5	17
Etapa clínica		
Localmente Avanzado	10	32.5%
Metastásico o recurrente	21	67.5%

La etapa clínica predominante fue la metastásica o recurrente con un 67.5% en tanto la localmente avanzado representó solamente el 32.5%, esta relación se mantiene al subdividirlos por grupos de edad, siendo para menores de edad de 55.5% y 44.5%, para los de 40-65 años de 68.5% y 31.5% y para mayores de 65 años de 66.6% y 33.4% respectivamente para cada grupo.

Los grupos histológicos se muestran en la tabla 2. El predominante en este grupo fue el sarcoma sinovial con un 29%, seguido del histiocitoma fibroso maligno y liposarcoma, estos últimos con un 16.2%. Cabe mencionar que todos los tipos histológicos en este grupo de pacientes fueron de alto grado.

Tabla 2. Tipos histológicos

Tipo Histológico	<i>n</i>	%
Sarcoma sinovial	9	29
Histiocitoma fibroso maligno	5	16.2
Liposarcoma	5	16.2
Leiomiomasarcoma	4	13
Sarcoma indiferenciado	2	6.5
Sarcoma fusocelular	2	6.5
Sarcoma pleomorfo	2	6.5
Sarcoma alveolar	1	3
Fibrosarcoma	1	3

Quimioterapia.

Se aplicaron un total de 126 ciclos de quimioterapia, siendo el rango de aplicaciones de 2 a 8, con una media de 4 ciclos. Se administraron a una intensidad de dosis de un 83% para el cisplatino y un 85% para la doxorubicina. Las modalidades de tratamiento de los pacientes fueron dos, paliativa principalmente con un total de 23 pacientes (74%), y de inducción con 8 pacientes (26%).

Respuestas al tratamiento.

Las respuestas objetivas observadas en forma global fueron de un 35.5%, con una respuesta completa correspondiendo al 3.4% y 10 respuestas parciales con un 32.1%. Enfermedad estable y progresión se observaron en 10 pacientes para cada grupo, con un 32.1% para cada uno.

Las respuestas analizadas por subgrupos de localización se observan en la tabla 3. El grupo de sarcomas de extremidades mostró el mayor porcentaje de respuestas objetivas con un 59%, seguido de tronco con un 12%, en tanto que los de retroperitoneo no observaron respuesta, manteniéndose con enfermedad estable un 40% y con progresión un 60%.

Tabla 3. Respuestas por sitio del primario.

Sitio	<i>n</i>	Completa (%)	Parcial (%)	Estable (%)	Progresión (%)	RO (%)
Extremidades	17	1 (6)	9 (53)	4 (23)	3 (18)	10 (59)
Tronco	9	0	1 (12)	4 (44)	4 (44)	1 (12)
Retroperitoneo	5	0	0	2 (40)	3 (60)	0
Total	31	1 (3.4)	10 (32.2)	10 (32.2)	10 (32.2)	11 (35.5)

RO=Respuestas objetivas.

Las respuestas por etapa fueron mayores para el grupo de enfermedad localmente avanzada, con un 50% en comparación con la enfermedad metastásica o recurrente con un 28.5%, como se observa en la tabla 4. Siendo en el primer grupo donde observamos la única respuesta completa.

Etapa	<i>n</i>	Completa (%)	Parcial (%)	Estable (%)	Progresión (%)	RO (%)
Localmente avanzado	10	1 (10)	4 (40)	1 (10)	4 (50)	5 (50%)
Metastásico/Recurrente	21	0	6 (28.5)	9 (43)	6 (28.5)	6 (28.5%)

Los tipos histológicos que más respuestas presentaron fueron el histiocitoma fibroso maligno y el sarcoma sinovial con un 60% y 56% respectivamente (Tabla 5), en tanto ningún leiomioma mostró respuesta objetiva.

Tipo Histológico	<i>n</i>	Completa (%)	Parcial (%)	Estable (%)	Progresión (%)	RO (%)
S. Sinovial	9	0	5 (56)	2 (22)	2 (22)	5 (56%)
HFM*	5	0	3 (60)	1 (20)	1 (20)	3 (60%)
Liposarcoma	5	1 (20)	1 (20)	0	3 (60)	2 (40%)
Leiomioma	4	0	0	2 (50)	2 (50)	0
Otros**	8	0	1 (13)	5 (62)	2 (25)	1 (13%)

* *Histiocitoma Fibroso Maligno*

** *Sarcomas indiferenciado, fusocelular, pleomorfo, alveolar y fibrosarcoma.*

Al analizar la respuesta en subgrupos de edades, observamos que los menores de 40 años respondían en un 45% (Tabla 6). Así mismo se analizó la respuesta en el subgrupo de pacientes con sarcomas de extremidades divididos por grupos de edad (Tabla 7).

Grupo	<i>N</i>	Completa (%)	Parcial (%)	Estable (%)	Progresión (%)	RO (%)
≤ 40	9	0	4 (45)	3 (33)	2 (22)	4 (45%)
41-65	19	1 (5)	4 (21)	7 (37)	7 (37)	5 (26%)
> 65	3	0	2 (67)	0	1 (33)	2 (67%)

Grupo	<i>N</i>	Completa (%)	Parcial (%)	Estable (%)	Progresión (%)	RO (%)
≤ 40	6	0	4 (68)	1 (16)	1 (16)	4 (68%)
41-65	9	1 (11)	3 (33)	2 (23)	3 (33)	5 (44%)
> 65	2	0	2 (100)	0	0	2 (100%)

Figura 1. Toxicidad hematológica por numero de ciclos (n=126).

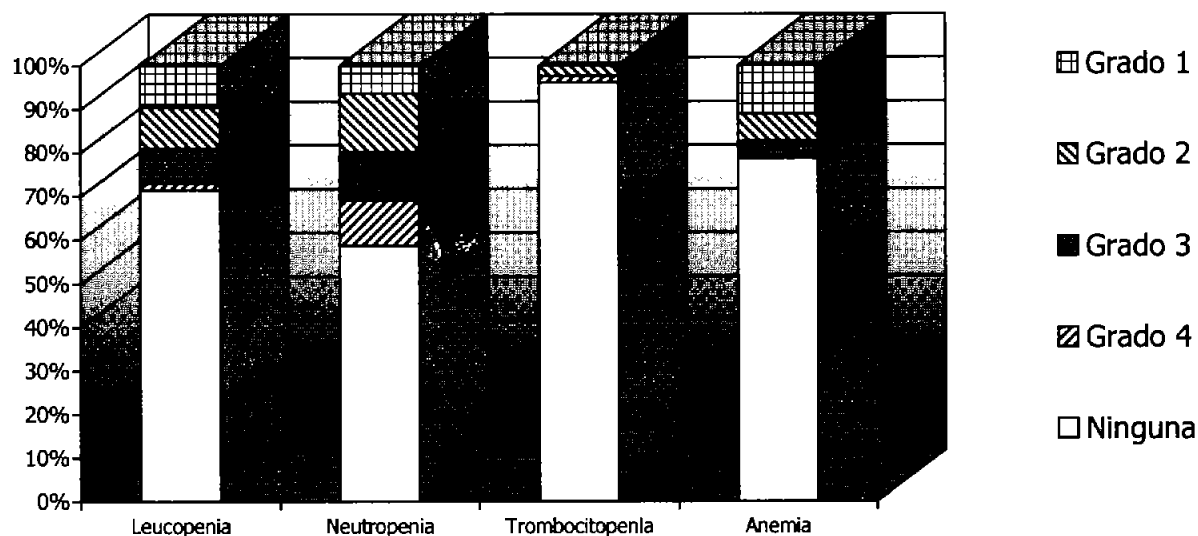


Tabla 9. Toxicidad hematológica observada por numero de pacientes (n=31)

Toxicidad	Número de pacientes con toxicidad hematológica de acuerdo a la WHO.				
	0	1	2	3	4
Leucopenia	13	6	9	8	2
Neutropenia	5	4	15	13	9
Trombocitopenia	27	0	2	0	2
Anemia	16	11	4	4	1

Las hospitalizaciones observadas se detallan en la tabla 10, correspondiendo a causas hematológicas un 5.5% del total. La causa más frecuente fue por náusea y vómito asociado a deshidratación con 5 eventos.

Tabla 10. Causas de hospitalizaciones observadas.

	<i>n</i>	%	% del total de Ciclos (n=126)
Nausea/Vómito/Deshidratación	5	22	3.9
Anemia/Transfusión	3	13	2.4
Neutropenia y fiebre	2	8.5	1.6
Sx. Oclusión intestinal	2	8.5	1.6
Ataque al estado general	2	8.5	1.6
Neutropenia + Herpes	1	4.4	0.8
Trombosis	1	4.4	0.8
Bacteremia asociada al catéter	1	4.4	0.8
Neumotórax	1	4.4	0.8
Neumonía	1	4.4	0.8
Aplicación de QT	1	4.4	0.8
Otras	2	8.5	1.6
Pancitopenia	1	4.4	0.8

Sobrevida global y sobrevida libre de progresión.

La sobrevida se calculó en medianas, observando una sobrevida global para todos los pacientes de 13 meses. Siendo en nuestro grupo de pacientes los de enfermedad estable quienes lograron mayor sobrevida con 14.5 meses con un rango de 2 a 30 (Tabla 11). La sobrevida libre de progresión observada en pacientes que respondieron fue de 5 meses con un rango de 2 a 24, mientras quienes tuvieron enfermedad estable fue de sólo 2 meses con un rango de 2 a 20 (Tabla 12).

Tabla 11. Sobrevida.			
	<i>n</i>	Mediana en meses	Rango
Global	31	13	2-32
Con Respuesta	11	13	4-32
Completa	1	32	NA
Parcial	10	12.5	4-30
Enfermedad estable	10	14.5	2-30
Progresión	10	11.5	3-21

Tabla 12. Sobrevida libre de progresión.			
	<i>n</i>	Mediana en meses	Rango
Con Respuesta	11	5	2-24
Completa	1	4	NA
Parcial	10	5.5	2-24
Enfermedad estable	10	2	2-20

DISCUSIÓN

En nuestro análisis se observó un predominio del sexo femenino, esto quizá por el sesgo de selección, ya que no se toman en cuenta todos los pacientes sino solamente quienes recibieron el tratamiento con el esquema en estudio. El sitio principal de afección fue en extremidades, lo que concuerda con lo reportado en la literatura mundial para este tipo de tumores.⁵

La histología observada en forma más frecuente fue la de sarcoma sinovial, lo cual pudiera presentar el sesgo de selección como se observó con el sexo, sin embargo, las diversas revisiones muestran diferentes tipos histológicos predominantes¹⁹⁻²⁰, lo cual hace difícil una comparación aún cuando se hubieran analizado el total de las histologías presentes.

La mediana de sobrevida para nuestros pacientes fue de 13 meses en forma global, es de llamar la atención que los pacientes con enfermedad estable presentaron una mediana de sobrevida de 14.5, siendo esta mayor comparada con quienes tuvieron respuesta parcial de 12.5 meses, esto a pesar de que los sitios que presentaron mayormente esta respuesta estable fueron los de tronco y retroperitoneo en quienes se ha demostrado que tienen un pronóstico menos favorable.²¹⁻²² El perfil de toxicidad observado es aceptable, con un 36% de eventos hematológicos grados 3 y 4 por número de ciclos, en tanto que por pacientes, un 30% presentó toxicidad hematológica grado 4, los cuales son semejantes a esquemas basados en antraciclinas utilizados en otras instituciones, algunos de ellos incluso más tóxicos al agregarse ifosfamida (sobretudo a dosis altas), combinación que es actualmente aceptada como tratamiento de primera línea en estos tumores.^{10,23-29}

Analizamos la mejoría clínica, observando una mejoría de un 71% en los principales síntomas como son el dolor y la disfunción (principalmente de las extremidades afectadas). Esto no se reporta en forma general en los estudios de tratamiento con quimioterapia revisados, por lo que no podemos hacer una comparativa. Esto respaldado por una adecuada tolerancia al tratamiento al observar una intensidad de dosis para cisplatino y doxorubicina de 83 y 85% respectivamente.

Al analizar subgrupos de pacientes observamos una aparente mejor respuesta en pacientes menores de 40 años, con histología de sarcoma sinovial e histiocitoma fibroso maligno y de localización en extremidades. Quizá el tipo histológico sea sesgado por la selección de pacientes como se comentó anteriormente, toda vez que algunos pacientes no recibieron quimioterapia al tener histologías reconocidas como resistentes a quimioterapia como lo son sarcomas del estroma gastrointestinal (GIST) y sarcomas de la vaina del nervio periférico.³⁰⁻³¹

Los resultados observados en nuestro análisis son comparables a los reportados por otros esquemas basados en doxorubicina e ifosfamida cuando éstos se administran a dosis estándares (tomando en cuenta que se trata de tratamiento de enfermedad avanzada), con similares respuestas objetivas y

mediana de sobrevida, con la diferencia a favor de nuestro esquema de menor rango de toxicidad al compararse con el esquema considerado estándar de doxorubicina e ifosfamida, así como menores costos (Tabla 13).

Tabla 13. Comparativa de esquemas de quimioterapia.

Régimen	ECOG ¹⁰			Intergroup ³⁸	INCan
	Dox	MAI	MAP	MAID	Cis-Dox
Dosis (m ²)	Dox (80 mg)	Dox (60 mg) Ifo (7.5 g)	Mito (8mg) Dox (40 mg) Cis (60mg)	Dox (60 mg) Ifo (7.5 g) DTIC (1 g)	Dox (60 mg) CDDP (100mg)
Respuesta	20%	34%	32%	32%	35.6%
SVM	8 meses	12 meses	8 meses	12 meses	13 meses
Toxicidad G3-4	21%	70%	33%	92%	71%
Muertes por Tratamiento	2%	3%	1%	4%	0%
Costo por ciclo	\$610.00	\$4,900.00	\$1,040.00	\$6,600.00	\$920.00
Mejoría clínica	NR	NR	NR	NR	72%

Dox=Doxorubicina; Cis=Cisplatino; Ifo=Ifosfamida; Mito=Mitomomicina C; DTIC=Dacarbacina; SVM=Sobrevida media; NR=No Reportada.

** Costos en pesos mexicanos de acuerdo a información en nuestro Instituto sin incluir premedicación y hospitalización en caso necesario.*

Si bien las altas dosis producen respuestas mayores en enfermedad avanzada, éstas no se traducen aún en sobrevida, sin embargo también elevan considerablemente los costos tanto biológicos (demostrados en las toxicidades reportadas) y económicos (Tabla 14). Esto es importante para nuestra población cautiva, que se compone principalmente por personas de escasos recursos, la cual se clasifica en 5 niveles, siendo el 1 el de menor recurso y el 5 el de mayor y un pequeño grupo identificado como subrogados, a quienes se le supe de medicamentos sin costo alguno, representando los niveles 1 y 2 el 78% de los pacientes en nuestro estudio (Tabla 15).

Tabla 15. Nivel socioeconómico de nuestro grupo de pacientes.		
	<i>n</i>	%
Nivel 1	11	35
Nivel 2	13	43
Nivel 3	4	13
Nivel 4	0	0
Nivel 5	1	3
Subrogados	2	6

CONCLUSIONES

En el presente estudio podemos concluir que con los resultados observados tanto en respuestas como en mediana de sobrevida, aunado al bajo perfil de toxicidad y costos, el presente esquema de cisplatino y doxorubicina puede ser considerado útil y accesible para nuestra población con sarcomas de tejidos blandos en estadios avanzado, metastático o recurrente.

Bibliografía:

1. Janice N. Cormier, MD, MPH; Raphael E. Pollock, MD, PhD. Soft Tissue Sarcomas. *CA Cancer J Clin* 2004;54:94-109.
2. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926.
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
4. Reporte Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México. 2000.
5. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1841-1891.
6. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*, 6th ed. 2002.
7. Alexander I. Spira, David S. Ettinger. The Use of Chemotherapy in Soft-Tissue Sarcomas. *The Oncologist* 2002;7:348-359.
8. O'Bryan RM, Luce JK, Talley RW et al. Phase II evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1973;32:1-8.
9. O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE et al. Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977;39:1940-1948.
10. Edmonson JH, Ryan LM, Blum RH et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-1275.
11. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA et al. Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
12. Karakousis CP, Holtermann OA, and Holyoke ED. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in metastatic soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2071-2075.
13. Samson MK, Baker LH, Benjamin RS, Lane M, Plager C. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced soft tissue sarcomas: A southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2027-2029.
14. Sarna G, Skinner DG, Smith RB, Zigelboim J, Goodnight JE, Feig S. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) alone and combination in the treatment of testicular and other malignancies. *Cancer treat Rep* 1980;64:1077-1082.
15. Bramwell VHC, Brugarolas A, Mouridsen HT et al. EORTC phase II study of cisplatin in CYVADIC resistant soft tissue sarcoma. *Eur J cancer* 1979;15:1511-1513.
16. Brenner J, Magill GB, Sordillo PP, Cheng EW, Yagoda A. A phase II trial of cisplatin (CDDP) in previously treated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 1982;50:2031-2033.
17. Sordillo PP, Magill GB, Brenner J, Cheng EW, Dosik M, Yagoda A. Cisplatin: A phase II evaluation in previously untreated patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 1987;59:884-886.
18. Thomas Budd, Barbara Metch, Stanley P. Balcerzak et al. High dose Cisplatin for metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 1990;65:866-869.
19. Coindre JM, Terrier P, Guillou L, et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926.
20. Presant C, Rusell W, et al. Soft tissue and bone sarcomas histopathology peer review. The southeastern Cancer Study Group experience. *J Clin Oncol* 1986;4:1658.
21. Lewis JJ, Leung D, Woodruff JM, Brennan MF. Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution. *Ann Surg* 1998;228:355-365.
22. Catton CN, O'Sullivan B, Kotwall C, et al. Outcome and prognosis in retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;29:1005-1010.

23. Karen Animan, John Crowley, et al. An Intergroup Phase III Randomized Study of Doxorubicin and Dacarbazine With or Without Ifosfamide and Mesna in Advanced Soft Tissue and Bone Sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:1276-1285.
24. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N, et al. High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997;15:2378-2384.
25. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q, et al. Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36:61-67.
26. Frustaci S, Buonadonna A, Romanini A, et al. Increasing dose of continuous infusion ifosfamide and fixed dose of bolus epirubicin in soft tissue sarcomas. A study of Italian Group on Rare Tumors. *Tumori* 1999;85:229-233.
27. Palumbo R, Palmeri S, Antimi M, et al. Phase II study of continuous-infusion high-dose ifosfamide in advanced and/or metastatic pretreated soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 1997;8:1159-1162.
28. Buesa JM, Lopez-Pousa A, Martin J, et al. Phase II trial of first-line high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas of the adult: a study of the Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS). *Ann Oncol* 1998;9:871-876.
29. Demetri GD. Major developments in the understanding and treatment of soft-tissue sarcomas in adults. *Curr Opin Oncol* 1998;10: 343-347.
30. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8.
31. Goss GA, Merriam P, Manola J, Singer S, Fletcher CD, Demetri GD. Clinical and pathological characteristics of gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Prog Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:599a. abstract.
32. Jelic S, Kovcin V, et al. Randomised Study of High-Dose Epirubicin Versus High-Dose Epirubicin-Cisplatin Chemotherapy for Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Eur J Cancer* 1997;33:220-225
33. Leyvraz S, Bacchi M, et al. Phase I Multicenter Study of Combined High-Dose Ifosfamide and Doxorubicin in the Treatment of Advanced Sarcomas. *Ann Oncol* 1998;9:917-919.
34. Palumbo R, Neumaier C, et al. Dose-Intense First Line Chemotherapy with Epirubicin and Continuous Infusion Ifosfamide in Adult Patients With Advanced Soft Tissue Sarcomas: a Phase II Study. *Eur J Cancer* 1999;35:66-72
35. Nielsen OS, Judson I, et al. Effect of High-Dose Ifosfamide in Advanced Soft Tissue Sarcomas. A Multicenter Phase II Study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36:61-67.
36. Massimo Lopez, Patricia Vici, et al. Increasing Single Epirubicin Doses in Advanced Soft Tissue Sarcomas. *J Clin Oncol* 2002;20:1329-1334.
37. Ernest C. Borden, Laurence H. Baker, et al. Soft Tissue Sarcomas of Adults: State of the Translational Science. *Clin Can Res* 2003;9:1941-1956.
38. Antman K, Crowley J, Balcerzak SP et al. An Intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1276-1285.