



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**METANÁLISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE DOXORRUBICINA
LIPOSOMAL PEGILADA EN TUMORES MALIGNOS**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

VELÁZQUEZ AVIÑA, MARTHA MARGARITA

ASESOR: CASTELLANOS TOLEDO, ARACELI

MÉXICO, D. F.

2005



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.

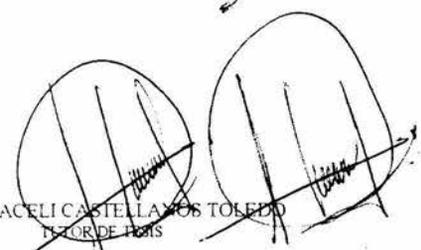
**METANALISIS DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA EN TUMORES
MALIGNOS**



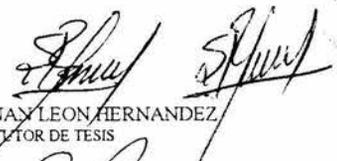
DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PREGRADO Y POSGRADO



DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
TITULAR DE TESIS



DR. SAUL RENAN Y LEON HERNANDEZ
COTUTOR DE TESIS



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

INDICE

ANTECEDENTES	4
OBJETIVOS	11
HIPÓTESIS	11
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	14
DISCUSIÓN	19
CONCLUSIONES	21
BIBLIOGRAFÍA	23

ANTECEDENTES

Los antraciclicos convencionales (daunomicina, doxorubicina e idarrubicina) son antibióticos altamente pigmentados, compuestos por un núcleo antraquinona tetracíclico unido a un azúcar daunosamina. Son agentes citotóxicos ampliamente utilizados, de los cuales la doxorubicina es la usada con mayor frecuencia. Cuenta con una amplia gama de usos en neoplasias pediátricas, tales como: leucemias agudas, linfomas, sarcomas de tejidos blandos y óseos, tumor de Wilms, neuroblastoma y hepatoblastoma.^{1,2} La doxorubicina convencional es un antibiótico del grupo antracíclico, extraído en forma natural a partir de la fermentación aerobia de *Streptomyces peucetius* (variedad *caesius*).³

Existe evidencia en la literatura mundial, que la modificación de la molécula original de doxorubicina a la cual se le agrega un grupo polietilenglicol y se encapsula en liposomas puede tener mejor eficacia antitumoral. Una ventaja teórica es la reducción en la tasa de toxicidad sistémica, ya sea aquellos efectos que ponen en riesgo la vida como la cardiotoxicidad y aquellos que no como mielosupresión, náusea, vómito, alopecia, eritrodismetasia palmo-plantar (EPP).

Doxorrubicina liposomal pegilada (DLP)

Encapsulación liposomal

Los fosfolípidos son anfipáticos por naturaleza, contienen una capa hidrofóbica y otra hidrofílica. Cuando se encuentran en un lugar donde hay agua, las capas de los ácidos grasos se asocian y excluyen el agua y la capa hidrofílica se orienta hacia el agua.⁴ Por lo que la estructura vesicular lipídica resultante es llamada liposoma.⁵ Los liposomas han sido usados como vehículos para transportar fármacos encapsulados ya que la bicapa lipídica separa un centro acuoso de un espacio externo. Este tipo de liposoma es generalmente de un tamaño pequeño (<300 nm).⁶ La ingeniería de la estructura liposómica permite un grado de liberación del fármaco. Sin embargo, los liposomas tradicionales no son particularmente estables y una cantidad considerable del fármaco se libera al flujo sanguíneo desde el interior de los mismos. Esto eleva las concentraciones del fármaco en plasma lo cual puede dañar los tejidos sanos.^{7,8} Mas allá de esto, estos liposomas no tienen un mecanismo específico para mover el fármaco al sitio de ataque tumoral.^{7,8} Finalmente, los liposomas tradicionales debido a sus características de superficie, son vistos como cuerpos extraños por el sistema inmune y son reconocidos antes de llegar al sitio de ataque tumoral.⁹

Debido a las limitaciones de los liposomas tradicionales, se han desarrollado nuevas técnicas para aumentar el grado de liberación del fármaco en el tejido tumoral. Las ventajas de esta formulación son conservar los efectos anti-cancerígenos y evitar el reconocimiento y eliminación por el sistema inmune y así prolongar el tiempo de circulación del fármaco.

Las características esenciales de los liposomas son:⁶

- Disminuye el reconocimiento por el sistema inmune
- Alarga el tiempo en plasma⁷
- Diámetro promedio de 85 nm le da balance a la capacidad de acarrear y tiempo de circulación.^{8,10}
- Permite la extravasación a través de los defectos endoteliales del tumor.⁹
- La baja permeabilidad de la matriz lipídica y su sistema buffer permiten una encapsulación estable.

La cubierta de MPEG de los liposomas crea una barrera física que inhibe el contacto cercano con otras células o liposomas, por lo que protege de la detección y la fagocitosis.¹¹

Propiedades farmacodinámicas

La doxorubicina pegilada consiste en el fármaco almacenado en liposomas cubiertos de polietilenglicol. La actividad antitumoral de la doxorubicina puede deberse principalmente a la interferencia con el complejo de DNA-topoisomerasa II, lo que da como resultado una fragmentación del DNA.¹²⁻¹⁶ Otro tipo de daño intracelular es causado por los radicales libres que derivan del metabolismo de este fármaco. Este último mecanismo se cree que sea el responsable de la actividad antitumoral, así como de los efectos adversos como puede ser la cardiotoxicidad.¹⁷⁻¹⁹ La formulación liposomal ha demostrado tener actividad *in vitro* en contra de una amplia gama de tumores humanos en cultivo celular incluyendo el de mama y linfoma.²⁰ Se han requerido mayores concentraciones de doxorubicina pegilada en comparación con la convencional para inhibir la proliferación celular tumoral para los tumores anteriormente mencionados. La fórmula pegilada liposomal inhibe fuertemente *in vitro* el crecimiento de las células en ovillo del sarcoma de Kaposi y las lesiones sarcomatosas de este tumor.²¹

Propiedades farmacocinéticas

La fórmula pegilada liposomal tiene un diferente perfil farmacocinético al de la doxorubicina convencional incluyendo un mayor tiempo de circulación, menor aclaración, menor volumen de distribución y una mayor área bajo la curva de concentración plasmática.^{22,23}

El perfil de concentración plasmática de la doxorubicina pegilada en dosis de 10 a 20 mg/m² se reportó como lineal,^{24,25} mientras que un incremento en dosis a 50 mg/m² se asoció con un perfil no lineal.²⁶ Después de la administración de 20 y 50 mg/m² el área bajo la curva de la concentración plasmática fue de 564 y 902 mg.hr/l respectivamente y la concentración máxima plasmática fue de 10.1 y 21.2 mg/l respectivamente.^{24,25,27}

Existen pocos datos que sugieran que la fórmula pegilada liposomal se acumule preferentemente en el tejido tumoral por su mayor tiempo de circulación. Una vez que es atrapado en el líquido intersticial del tejido tumoral se piensa que los liposomas liberan lentamente la doxorubicina la cual podrá entrar y dañar a las células tumorales. Después de la administración de doxorubicina liposomal pegilada, las concentraciones del fármaco fueron de 10-20 veces mayores en las lesiones del sarcoma de Kaposi y en metástasis óseas en comparación con la piel sana o el músculo libre de tumor, respectivamente.²⁸

Los metabolitos de la doxorubicina fueron detectados en concentraciones bajas en la orina pero no fueron detectados o fueron detectados con una concentración muy baja con fórmula pegilada liposomal. El aclaramiento de la fórmula pegilada liposomal de una sola dosis de 25 a 50 mg/m² por vía endovenosa fue independiente de la dosis. La principal ruta de excreción de la doxorubicina es la biliar.²⁸

El efecto de la disfunción hepática en la farmacocinética de la fórmula pegilada liposomal aún no ha sido establecida. Sin embargo, un estudio no encontró ninguna diferencia significativa en el volumen de distribución y aclaramiento plasmático en pacientes con carcinoma hepatocelular y controles históricos, administrándose una sola dosis de doxorubicina pegilada liposomal por vía endovenosa a una dosis de 20 a 30 mg/m².²⁸

Tolerabilidad

Los resultados preliminares de un ensayo de 509 pacientes con cáncer de mama metastásico tuvieron un riesgo significativamente menor a efectos adversos cardiacos cuando recibían la fórmula pegilada liposomal en comparación con la convencional.

De 66 pacientes con tumores sólidos a los cuales se les había registrado la tolerabilidad y habían recibido una dosis acumulada mayor de 400 mg/m² y a los cuales se les había medido la fracción de eyección de ventrículo izquierdo en el momento cero y el seguimiento, 12% experimentaron toxicidad manifestada como una disminución en la FEVI mayor o igual al 20% o una FEVI menor del 45% en comparación con la FEVI basal. La cardiotoxicidad fue experimentada en 1.4 a 3.4% de 132 pacientes de cáncer de mama que recibieron dosis acumuladas de 45 a 1301 mg/m² con la fórmula pegilada liposomal.²⁹⁻³² En pacientes con sarcoma de Kaposi que recibieron la fórmula pegilada liposomal a una dosis de 20 mg/m² cada 2-3 semanas experimentaron efectos adversos cardiacos relacionado a este fármaco en 1.7-4.3%. Se han observado mucho menores cambios significativos histopatológicos en corazón con una dosis acumulada promedio de 623 mg/m² de la fórmula pegilada liposomal comparados con un grupo histórico con un pareamiento para esta dosis con la fórmula convencional.³³

Se ha sugerido una resistencia cruzada entre la doxorubicina y la fórmula pegilada liposomal que pudiera potencialmente limitar el uso de esta última fórmula en niños quienes han sido tratados previamente con doxorubicina.

Los efectos adversos más comunes (severidad grado 1-4) asociada con la doxorubicina pegilada liposomal como monoterapia en 512 pacientes con cáncer ovárico fue la eritrodisestesia palmo plantar (EPP) 46.1% (Tabla 1), estomatitis 38.9% y náusea en 38.1%. Los eventos hematológicos reportados incluyeron leucopenia 33.2%, anemia 32.2%, neutropenia 31.6% y trombocitopenia 10.7%.³³ La EPP y la mucositis son los eventos adversos más comúnmente observados relacionados al tratamiento con DLP.^{31,36} Solamente en el 5.3% de los casos de estomatitis requieren modificación de la dosis y en presencia de EPP la discontinuación del fármaco debe prolongarse hasta que las áreas afectadas por descamación se hallan re-epitelizadas. Sin embargo, se han emitido algunas recomendaciones para modificar las dosis del fármaco dependiendo de la severidad de la EPP. (Tabla 2)

Tabla 1

• **Eritrodisestesia palmo – plantar (EPP) causada por DLP**

Toxicidad	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
EPP	No presenta	Síntomas leves que no interfieren con las actividades diarias	Eritema, con descamación o exudado, interfieren pero no impiden la actividad física normal, ampollas o úlceras de <2cm de diámetro	Progresión en número de ampollas, ulceración o exudación, que interfiere con actividades físicas diarias, no soporta el roce de la ropa	Proceso difuso o local con complicaciones infecciosas. Requiere hospitalización o estar encamado

Tabla 2

Recomendaciones para modificar la dosis de Caelyx basada sobre el desarrollo de EPP o mucositis.

Toxicidad	UK 4 a 5 sem después de la dosis anterior	UK 6 semanas después de la dosis anterior	US ALZA Pharmaceuticals
Grado 1	Dar 100% de la dosis. Si hay toxicidad grado 3 o 4 previa, esperar una semana más.	Dar 75% de la dosis; regresar al intervalo original de la dosis, o discontinuar tratamiento por evaluación médica (solo mucositis).	Dar 100% de la dosis. Si hay toxicidad grado 3 o 4 previa, retrasar el tratamiento por ≤2 semanas y administrar 75% de la dosis y luego regresar al intervalo original de la dosis.
Grado 2	Esperar una semana más y luego dar el 100% de la dosis.	Igual que para Grado 1.	Retrasar tratamiento por ≤2 semanas o hasta que resuelva a grado 0-1 y administrar 100% de la dosis. Discontinuar si después de 2 semanas nada de lo anterior ocurre.
Grado 3 (severa)	Esperar una semana más y luego dar 100% de la dosis	Discontinuar.	Retrasar tratamiento por ≤2 semanas o hasta que resuelva a grado 0-1, luego administrar 75% de la dosis y después regresar al intervalo original de la dosis. Discontinuar si nada de lo anterior ocurre después de 2 semanas.
Grado 4 (compromete la vida)		Discontinuar.	Retrasar la dosis mas de 2 semanas. Si después de 2 semanas no hay resolución, discontinuar.

UK: Información para prescribir, Schering-Plough Ltd. Caelyx. Bruselas, Belgica, Julio 2001.

US: Información para prescribir, ALZA Pharmaceuticals Inc. Doxil. Mountain View, California, USA, Julio 2000.

Una pequeña proporción de los pacientes a los cuales se les administra la doxorubicina pegilada liposomal puede desarrollar una disnea transitoria al iniciar la infusión del fármaco. Este efecto se resuelve espontáneamente de 5-15 minutos después de detener la infusión y se puede reiniciar sin ningún efecto adverso. Uno de los mecanismos propuestos para la explicación de la disnea aguda inducida por doxorubicina pegilada liposomal es un secuestro transitorio de neutrófilos en la circulación pulmonar. Este efecto resulta en una disminución de la complianza pulmonar y la disnea asociada. Por lo general estos síntomas son transitorios, leves y no ponen en peligro la vida.²⁴

Un resumen de los efectos adversos de doxorubicina liposomal pegilada descritos en varias publicaciones se describen en las tabla 3.

Tabla 3

Autor	No	Edad	Tipo de tumor	Dosis	Efectos adversos
Safra	42	adultos	tumor solido	490-1320mg/m2	cambios en FEVI
Lotem	60	adultos	cancer de mama metastasico y cancer de prostata		EPP, Mucositis
Eng	23	adultos	tumores solidos	30 mg/m2 dosis escalonadas	neutropenia, disminucion de 5% de FEVI
Northfelt	133	adultos	sarcoma de Kaposi	20 mg/m ²	
Skubitz	12		cancer renal refractario	55mg/m2	EPP, mucositis
Skubitz	47	adultos	sarcomas oseos y Extraoseos	55 mg/m ²	EPP, mucositis
Fracasso	26	adultos	cancer de mama y Ovario	20 mg/m ²	EPP, nausea, fatiga
Mavroudis	26	adultos	tumores solidos	12.5-17.5mg/m ²	EPP, nausea, vomito, Diarrea, neurotoxicidad
Stewart	121	adultos	sarcoma de Kaposi	20 mg/m ²	neutropenia
Garcia	16	adultos	sarcoma de tejidos blandos recurrente o metastasicos	50 mg/m ²	neutropenia, EPP,nausea vomito, mucositis
Cheung	40	adultos	sarcoma de Kaposi	10-20 mg/m ²	neutropenia, alopecia
Lyass	26	adultos	tumores solidos	40 mg/m ² Dosis escalonada	neutropenia, mucositis, EPP
Judson	50	adultos	sarcoma de tejidos Blandos avanzado	50 mg/m ²	neutropenia, alopecia, EPP
Androulakis	19	adultos	tumores solidos	6-12 mg/m ²	neutropenia, astenia
Ysavaris	25	adultos	Linfoma no Hodgkin		neutropenia, nausea
Marina	22	4-21 años	tumores solidos recurrentes y refractarios	40 mg/m ² Dosis escalonadas hasta 70 mg/m2	mucositis, neutropenia EPP
Uziely	56	32-75 años	tumores solidos refractarios	20 mg/m2 dosis escalonadas hasta 80 mg/m2	mucositis, mielosupresion sindrome mano-pie
Rivera	27	35-67 años	Ca de mama metastásico	20-42 mg/m2	mielosupesion

Eficacia

La eficacia de doxorubicina liposomal pegilada ha sido investigada en diferentes tipos de tumores malignos en pacientes adultos.

Cáncer de ovario: en un estudio aleatorizado, doxorubicina liposomal pegilada a 50 mg/m^2 una vez cada 4 semanas fue tan efectiva como topotecan a 1.5 mg/m^2 diariamente por 5 días cada 3 semanas en 254 pacientes con cáncer de ovario refractario a fármacos de primera línea platino (grado de respuesta general 12.3 vs 6.5%). Sin embargo pacientes que recibieron doxorubicina liposomal pegilada tuvieron significativamente progresión libre y supervivencia total mayor.

Cáncer de mama avanzado: la doxorubicina liposomal pegilada tuvo actividad antitumoral en pacientes con enfermedad metastásica que ya habían sido tratados con otros agentes quimioterapéuticos. El grado de respuesta total fue similar en pacientes que recibieron 50 mg/m^2 cada 4 semanas de doxorubicina liposomal pegilada o dos quimioterapéuticos agresivos.

Sarcoma de Kaposi: en un estudio aleatorizado doxorubicina liposomal pegilada monodroga a 20 mg/m^2 cada 2-3 semanas produjo un rango de respuesta de supervivencia de 46-77% en 126 de 258 pacientes.

La droga fue significativamente más efectiva que el régimen comúnmente usado de bleomicina más vincristina.

Tumores malignos hematológicos: cuando se sustituye la doxorubicina convencional por la liposomal pegilada en pacientes con Linfoma no Hodgkin avanzado produce un grado de respuesta total de 80-83%.³⁵

Sarcomas (osteosarcoma, Ewings, osteosarcoma extraóseo, condrosarcoma, rhabdomioma alveolar, tumor de células estromales gastrointestinales) con dosis de 55 mg/m^2 cada 4 semanas tuvieron respuesta completa o parcial.

Experiencia en pacientes pediátricos con doxorubicina liposomal pegilada

La doxorubicina tiene una actividad significativa en contra de múltiples tumores malignos pediátricos. Esta droga ha llegado a ser un componente fundamental en el tratamiento. La dosis limitante aguda, especialmente mucositis, limita escalar la dosis así como la dosis total acumulada es limitada por los efectos cardiotoxicos. En busca de mejorar los resultados de pacientes pediátricos con tumores malignos, reduciendo la toxicidad y aumentando la dosis de doxorubicina, nuevas preparaciones de antraciclicos con similar actividad antitumoral pero reduciendo la cardiotoxicidad han sido desarrollados.

La encapsulación de drogas anticancerígenas en liposomas parece mejorar sus efectos terapéuticos. Dicha encapsulación tiene una farmacocinética diferente de la doxorubicina convencional, incluyendo un tiempo de circulación prolongado, aclaramiento reducido y un volumen de distribución más pequeño.

La doxorubicina liposomal pegilada ha sido estudiada en adultos con varios tipos de tumores malignos. Algunos resultados preliminares muestran actividad antitumoral a dosis mayores de 40 mg/m^2 administrado cada 3-4 semanas. Reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con las primeras dosis. Estas reacciones pueden ser aminoradas con un tiempo de infusión menor y/o incluyendo premedicación. Un estudio llevado a cabo por el Pediatric Oncology Group desarrollando dosis escaladas de doxorubicina pegilada liposomal en población pediátrica con tumores sólidos

recurrentes o refractarios determinando la dosis máxima tolerada y describiendo su farmacocinética en niños llegó a las siguientes consideraciones.

Eligieron 22 pacientes con tumores sólidos recurrentes o refractarios de enero de 1997 a junio del 2000. De los cuales 59% fueron mujeres y 41% hombres. De estos 8 con diagnóstico de neuroblastoma, 2 rhabdomyosarcoma, 2 glioma de cerebro y 10 otros no especificados en el estudio. Todos menores de 21 años, con una filtración glomerular > 70 ml/min/1.73m², adecuada función hepática, fracción de eyección > 50%, cuenta plaquetaria > 75.000/μl, hemoglobina > 9g/dl y cuenta absoluta de neutrófilos > 1000/μl.

La dosis inicial administrada fue de 40 mg/m² en infusión de 4 hrs. Escalonada de 10 en 10 hasta 70 mg/m². Todos con esquema de premedicación después de que los dos primeros presentaron reacción de hipersensibilidad. La toxicidad para pacientes en este estudio fue la siguiente:

Grados 3-4 de toxicidad por nivel de dosis durante el primer ciclo de terapia valorado en pacientes tratados con doxorubicina liposomal pegilada.

Nivel mg m ²	No.	Neutropenia	Mucositis	PPE	Reacciones en la infusión
1 (40)	3	1/1	0/3	0/3	1/3
2 (50)	3	0/3	0/3	0/3	1/3
3 (60)	7	5/5	1/7	0/7	0/7
4 (70)	6	3/6	2/6	0/6	0/6

La eficacia fue evaluada. Tres de 21 pacientes tuvieron enfermedad estable como mejor respuesta, mientras que los otros 18 desarrollaron enfermedad progresiva. La dosis máxima tolerada de este estudio no fue diferente de la usada en pacientes adultos. La dosis tóxica limitante en este fue similar a estudios previos realizados en pacientes adultos.³⁶

El propósito del presente estudio es el de analizar exhaustivamente la literatura disponible sobre la doxorubicina liposomal pegilada con el fin de afirmar las siguientes aseveraciones:

1. La doxorubicina liposomal pegilada tiene mayor eficacia terapéutica que la doxorubicina convencional (DC).
2. La doxorubicina liposomal pegilada tiene un perfil de toxicidad aguda que es drásticamente diferente de la DC.

Materiales y métodos

Para el desarrollo del presente meta-análisis seleccionamos los estudios que cumplieran con las siguientes características:

1. Incluimos únicamente ensayos clínicos aleatorizados (ECA), es decir estudios prospectivos, comparativos, aleatorizados, doble ciegos y estratificados. Estudios prospectivos que tienen la finalidad de comparar el efecto y el valor de una intervención experimental en contra de un control o testigo.

2. ECA que compararan la eficacia de la doxorubicina liposomal pegilada versus otros quimioterapeúticos.
3. ECA que compararan la toxicidad de la doxorubicina liposomal pegilada versus otros quimioterapeúticos.

Se excluyeron los ECA que reportaron resultados incompletos en las variables estipuladas.

Para la búsqueda de ensayos pertinentes, se adoptó la estrategia general de búsqueda del Collaborative Review Group para la búsqueda manual y electrónica en revistas y libros de resúmenes. Así mismo, se llevó a cabo una búsqueda informática en MEDLINE, base de datos de EMBASE, CINAHL, Current Contents y en el Cochrane Register of Controlled Trials.

Para esta búsqueda se utilizaron las siguientes palabras claves: *doxorubicin, pegylated, liposomal, randomized y trial.*

De los estudios que obtuvimos como resultado, analizamos el título, resumen, materiales, métodos y resultados con la finalidad de identificar los estudios que cumplieran con los criterios estipulados previamente. Además, revisamos la bibliografía de estos con la finalidad de tener una búsqueda exhaustiva.

Hubo un revisor que llevó a cabo toda la estrategia de búsqueda anteriormente mencionada, que utilizó un sistema de puntuación predeterminado. El revisor siempre conoció el nombre de los autores y la institución de la cual provenían los estudios en escrutinio.

Para evaluar el grado de encubrimiento de la asignación al azar de los participantes en cada estudio incluido se emplearon los criterios del Cochrane Handbook (1996), que los califica con los siguientes niveles:

- A. Si al parecer el tratamiento asignado se ocultó de forma adecuada antes de la asignación.
- B. Si la información no permite juzgar el encubrimiento.
- C. Si es claro que el tratamiento asignado no se ocultó antes de la asignación.

La validez interna del ensayo se calificó tomando en consideración tres elementos:

1. Riesgo de revelar la asignación antes de hacerla
2. Si se efectuó análisis del tipo "intención de tratar"
3. Si se ocultaron los resultados de la asignación a los evaluadores.

Haciendo estas tres consideraciones se desarrolló el siguiente sistema de puntuación:

Criterio	3 Puntos	2 Puntos	1 Punto
¿El tratamiento asignado se ocultó adecuadamente antes de la asignación?	El método evitó que se conociera la asignación	Revelación de la asignación poco probable, pero posible.	Dice ser aleatorizado, pero no hay descripción alguna o es cuasi-aleatorizado.

¿Los resultados de los pacientes que abandonaron los estudios fueron descritos e incluidos en el análisis (intención de tratar)?	El análisis "intención de tratar" se basó en todos los casos aleatorizados posibles o llevados a cabo.	Menciona el número y las razones del abandono, pero el análisis del tipo "intención de tratar" no fue posible.	Detalles inadecuados.
¿Se encubrió el estado de tratamiento a los evaluadores de los resultados?	Se tomaron medidas eficaces para cegar a los evaluadores.	Pocas o moderadas oportunidades de cegamiento de los evaluadores.	No lo menciona o no fue posible.
¿Los grupos de tratamiento y de control fueron equivalentes en el inicio?	Buena comparabilidad entre grupos o confusión ajustada en el análisis.	Pequeña confusión, la menciona pero no la ajusta.	Posible confusión grande o sin tratar.
¿Se ocultó a los sujetos su estado de asignación?	Se tomaron medidas eficaces para cegar a los participantes?	Pocas o moderadas oportunidades de cegarlos.	No fue posible o no se mencionó (salvo si el ensayo era doble ciego), o aunque era posible no se hizo.
¿Se ocultó a los proveedores del tratamiento el estado de las asignaciones?	Se tomaron medidas eficaces para cegarlos?	Pocas o moderadas oportunidades de cegarlos	No fue posible o no se mencionó, o aunque era posible no se hizo.
Los programas de atención, salvo las opciones de los ensayos, ¿fueron idénticos?	Programas de atención claramente idénticos.	Diferencias claras, pero poco importantes.	No lo menciona o hay claras e importantes diferencias entre los programas.
¿Se definieron con claridad los criterios de inclusión y exclusión?	Claramente definidos.	Mal definidos.	Sin definir.
¿Se definieron con claridad las medidas de resultados usadas?	Claramente definidos.	Mal definidos	Sin definir
¿Las averiguaciones de las caídas y los otros resultados eran confiables?	Registro diario o activo.	Citaciones a intervalos.	Citación del participante al final del

¿La duración de la vigilancia fue clínicamente apropiada?	Un año o más (duración de la estancia para estudios en hospital)	Menos de 1 año.	estudio. Sin definir.
Calidad	Máxima 33/33 = 1.0		Minima 11/33 = 0.33

Se utilizó un formato prediseñado y probado para registrar los siguientes datos:

1. Categoría del estudio: ECA
2. Revisor
3. Ficha bibliográfica del estudio
4. Tipo de intervención de tratamiento (dosis, edad de participantes y duración de tratamiento)
5. Tipo de intervención de control (dosis, edad de participantes y duración de tratamiento)
6. Resultados (diferencia en los efectos)

En el análisis estadístico, para el caso de los datos dicotómicos nominales se calcularon las estadísticas individuales y fusionadas a través del modelo de efectos fijos y se informaron como razón de momios (RM) con intervalos de confianza del 95 %. Mediante la prueba estándar de chi cuadrada se probó la heterogeneidad entre ensayos equivalentes con $p < 0.05$.

Resultados

Se identificaron 6 estudios individuales publicados de enero de 1996 (primera publicación indexada de DLP) a agosto del 2004 (fecha de corte del presente estudio), los cuales reunieron los criterios de inclusión para el metanálisis. Los 6 estudios se llevaron a cabo en unidades hospitalarias, 5 de los 6 reportaron la edad promedio de los pacientes incluidos (aproximadamente 56 años rango de 25-85), el otro no reportó la edad. Los estudios incluidos fueron realizados exclusivamente en adultos. Existe únicamente un reporte en población pediátrica llevado a cabo por Neyssa y cols. reportado en el Clinical Cancer Research en febrero del 2002, el cual no cumplió con los criterios de inclusión establecidos.

La dosis de doxorubicina liposomal pegilada que se utilizó fue de 20 a 50mg/m² en infusión de 30 hasta 60 minutos. Con una duración del tratamiento de 21.2 hasta 60 semanas.

En el estudio de O'Brien los pacientes fueron estratificados basados en tres criterios:

1. Exposición previa a antraciclicos
2. Presencia de metástasis óseas como único sitio de enfermedad
3. Presencia de al menos un factor de riesgo cardiaco (radioterapia previa a mediastino, edad > 65 años, historia de cardiopatía o hipertensión o diabetes).

Se dio seguimiento de junio 1998 a agosto 2000, incluyendo 509 pacientes con cáncer de mama avanzado de 68 centros internacionales. De los 509 pacientes, 81% progresó la enfermedad en una media de 6.9 meses en el grupo de DLP y 7.8 meses en el grupo de DC. La razón de momios para supervivencia libre de progresión (SLP) fue 1.00 (IC 95% con una razón de momios [RM] de 0.82-1.22). El riesgo de desarrollar

cardiotoxicidad fue significativamente más alto para aquellos pacientes que recibieron DLP ($P < 0.001$, $RM=3.16$). En el grupo que recibió terapia previa con antracíclico el riesgo de desarrollar cardiotoxicidad fue 7 veces más alto con doxorubicina convencional que con DLP. La sobrevida global fue comparable con ambos tratamientos. Una media para DLP de 21 meses versus 22 meses con la DC, $OR=0.94$, $IC\ 95\% (0.74-1.19)$.

Noventa y nueve pacientes de los que entraron al estudio no tenían enfermedad medible, por lo que no fue posible evaluar la respuesta objetiva del tumor. De los 410 restantes el grado de respuesta fue similar. Hubo 30 muertes (DLP, 14; DC, 16) que ocurrieron durante el tratamiento o dentro los 30 días posteriores a terminado el tratamiento. Cinco de ellos fue por algún evento adverso (2 DLP y 3 DC). En los tres pacientes tratados con DC la muerte fue secundaria a sepsis neutropénica. De los pacientes con DLP uno de ellos murió debido a compresión cardíaca. El segundo caso se trató de un paciente con patología previa y no cumplía con los criterios de inclusión establecidos en el protocolo de tratamiento.

En el segundo estudio, Gordon estratificó a sus pacientes basado en dos criterios.

El primero la sensibilidad al platino y la presencia o ausencia de tumor mayor de 5 cm.

Entre mayo 1997 y marzo de 1999 se aleatorizaron 474 pacientes de 104 sitios de Estados Unidos y Europa. La SLP para los dos grupos de tratamiento mostró una tendencia a favorecer a la DLP, pero sin alcanzar significancia estadística ($P= .095$). No hubo diferencia significativa entre los dos grupos para una respuesta objetiva ($P= .390$): 19.7% DLP y 17% de topotecan. La sobrevida global fue similar ($P= .341$) con una media de 60 semanas para DLP y 56.7 semanas para topotecan.

Sesenta y un pacientes recibieron dosis total acumulada de DLP $>300\ mg/m^2$, y 14 excedieron $450\ mg/m^2$. Tres de los 61 demostraron una disminución $>20\%$ de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Ninguno de estos pacientes demostró signos o síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Tampoco hubo evidencia de una relación entre la dosis acumulada de DLP y los cambios en la FEVI.

El tercer estudio a cargo de Judson estudió pacientes con sarcoma de tejidos blandos vírgenes a tratamiento. En este estudio se incluyeron pacientes con metástasis, excepto que fueran cerebrales. Los pacientes que hubiesen recibido quimioterapia previa fueron inelegibles. Adecuada función hepática, cardíaca, renal y medular. Así como un tumor con dimensiones mayor a 2.5 cm de diámetro.

Los pacientes se aleatorizaron en dos brazos, el primero recibía DLP una dosis de $50\ mg/m^2$ cada 4 semanas. En el segundo grupo recibieron doxorubicina convencional a $75\ mg/m^2$ cada 3 semanas. Ambos por un total de 6 ciclos.

La respuesta del tumor fue definida por valorada antes de empezar el tratamiento y después de cada dos cursos. El grado de respuesta observado fue menor que el esperado. Hubo 5 respuestas confirmadas con DLP, uno completa y cuatro parcial. Para DC fueron 4 pacientes con respuesta, uno completa y tres parcial.

La media estimada para la sobrevida global fue 320 días para DLP y 246 para doxorubicina. No hubo diferencia significativa en ninguno de los dos brazos.

La toxicidad cardíaca fue significativamente mas común en el brazo de DC comparado con el brazo de DLP (prueba exacta de Fisher: $P= 0.04$).

El cuarto estudio realizado es el primer ensayo clínico aleatorizado de doxorubicina liposomal pegilada en pacientes con cáncer de mama avanzado refractario a taxanes. Refractario se definió como progresión de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la última dosis de taxan, no más de dos regímenes de quimioterapia para enfermedad avanzada. El último régimen debió de haber incluido un taxan. Karnofsky >60% y sin cardiopatía. Un total de 301 mujeres con cáncer de mama metastásico fueron enroladas de 52 centros hospitalarios (DLP, n=150; vinorelbina, n=129; mitomicina C + vinblastina, n=22).

La SLP fue similar para el grupo DLP y el comparado (OR, 1.26; IC 95%, 0.98-1.62; P=.11, media de SLP, 2.9 meses vs 2.5 meses respectivamente). La sobrevida global fue comparable (media SG 10.4 meses DLP vs 9.0 meses el grupo comparable). Veintidós pacientes desarrollaron cambios en la FEVI, sin embargo no se correlacionó con la dosis total acumulada y ninguno desarrollo insuficiencia cardiaca congestiva.

Los últimos dos estudios realizados en pacientes con sarcoma de Kaposi de al menos 15-25 lesiones mucocutáneas o haber desarrollado 5-10 lesiones nuevas en el último mes, lesiones viscerales secundarias al sarcoma de Kaposi, con Karnofsky >30% y no cardiopatas.

Doscientos cuarenta y un pacientes fueron incluidos en el quinto estudio (120 DLP: 121 bleomicina y vincristina [BV]). El grado de respuesta tanto completa como parcial fue del 58.7% para DLP comparada con 23.3% en aquellos que recibieron BV (P= <.001). Sin embargo, la media de duración fue similar en ambos grupos (160 días para DLP y 157 días para BV). Se registraron 36 muertes cuando el estudio fue analizado. La progresión del SIDA fue la causa. Ningún deceso fue atribuido al fármaco en estudio.

En el sexto estudio se incluyeron 258 pacientes con sarcoma de Kaposi relacionado a VIH (133 DLP y 122 DC, bleomicina y vincristina [DBV]). El grado de respuesta fue 45.9% (IC 95%, 37-54%) para los pacientes con DLP y 24.8% (IC 95%, 17-32%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa (P= <.001). El tiempo requerido para alcanzar el aplanamiento de las lesiones fue significativo estadísticamente (P=<.001), 64 días DLP y 115 días DBV. Cinco pacientes (2 DLP y 3 DBV) experimentaron alteración en la FEVI.

Los tamaños de las muestras y las puntuaciones de calidad según la guía del Cochrane Handbook fueron las que se muestran en la tabla 4:

Tabla 4. Tamaños de las muestras y calificaciones de calidad

Estudio evaluado	DLP	Control	Calificación obtenida
1. O'Brien 2004	254	255	0.66
2. Gordon 2001	239	235	0.66
3. Judson 2001	50	45	0.60
4. Keller 2004	150	151	0.66
5. Northfelt 1998	133	122	0.60
6. Stewart 1998	121	120	0.78
Totales	947	928	0.66

Las variables de desenlace (outcomes) que fueron posibles de comparar se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 5. Datos extraídos de cada estudio.

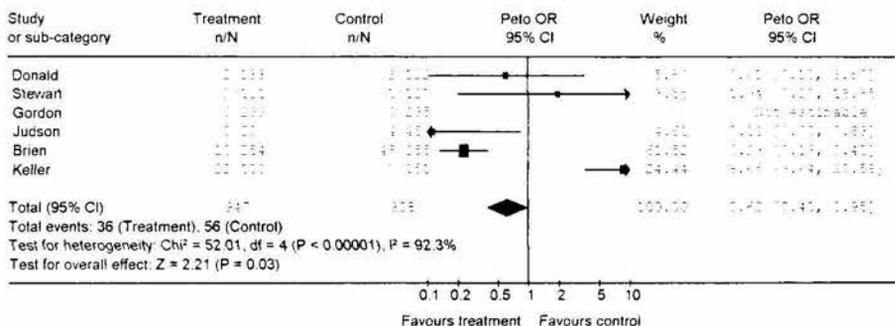
Estudio	Cardiotoxicidad		Eficacia		EPP		Leucopenia	
	DLP(n)	Control(n)	DLP(%)	Control(%)	DLP(n)	Control(n)	DLP(n)	Control(n)
O'Brien	10	48	33	38	122	5	5	27
Gordon	0	NR	19.7	17	117	2	87	148
Judson	0	04	10	09	25	0	30	43
Keller	22	NR	10	12	56	1	30	63
Northfelt	02	03	45.9	24.8	3	1	48	52
Stewart	02	01	58.7	23.3	NR	NR	87	61

NR: No reportado

La fusión de medias en cardiotoxicidad incorporando 6 estudios finales, con el método de Peto fue 0.62, es decir a favor de doxorubicina liposomal pegilada con un IC del 95 % 0.40, 0.95; no obstante, los estudios mostraron una homogeneidad aceptable con una chi cuadrada de 52.01 para 4 grados de libertad con $p < 0.00001$ y un tamaño del efecto con $Z = 2.21$, $p = 0.03$. Esta relación significativa de causa (DLP) – efecto (cardiotoxicidad) estadísticamente relevante traduce un riesgo menor de desarrollar cardiotoxicidad en el grupo que uso DLP. Grafica 1

Grafica 1

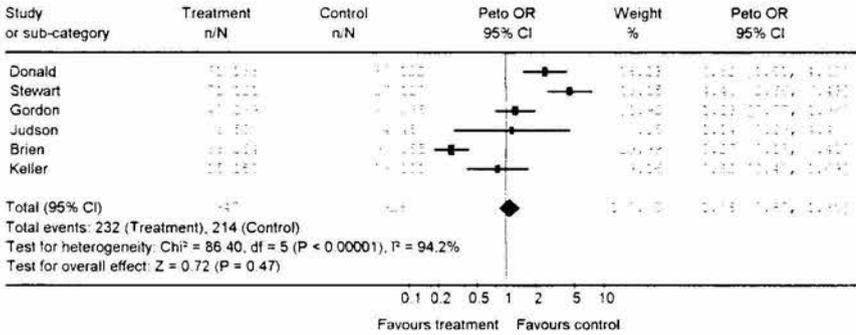
Review: caelyx
Comparison 01 CAELYX Vs otros
Outcome: 01 cardiotoxicidad



En la eficacia de DLP, con 6 estudios finales, hubo una variación a favor de DC con una diferencia de 1.08 (IC del 95 % de 0.87 a 1.35); pero, en este caso, la heterogeneidad de los estudios fue (chi cuadrada 86.40 para 5 grados de libertad y $p < 0.00001$); sin embargo, el tamaño del efecto a favor de la técnica convencional no fue significativo ($Z = 0.72$, $p < 0.47$). Es decir, a pesar del hecho que la DLP demuestra mejores resultados clínicos en cuanto a la respuesta del tumor al fármaco, estos resultados no demostraron ser mejor que el control. Grafica 2

Grafica 2

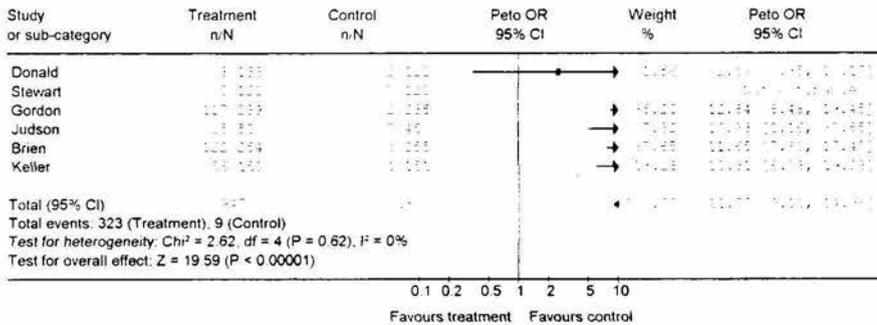
Review: caelyx
 Comparison01 CAELYX Vs otros
 Outcome: 02 eficacia



El efecto tóxico más frecuentemente presentado en los estudios fue la EPP, con una RM de 11.70, es decir a favor del grupo control; mostrando una homogeneidad con una X^2 de 2.62 para 4 grados de libertad con una p 0.62 y un tamaño de $Z = 19.59$, $p = < 0.00001$. Por lo tanto, demostraron una relación causa (DLP) – efecto (EPP) estadísticamente significativo en contra de DLP, es decir existe una relación directa de desarrollar EPP más frecuentemente con el uso de DLP que con el uso de otros fármacos relacionados al desarrollo de EPP. Grafica 3

Grafica 3

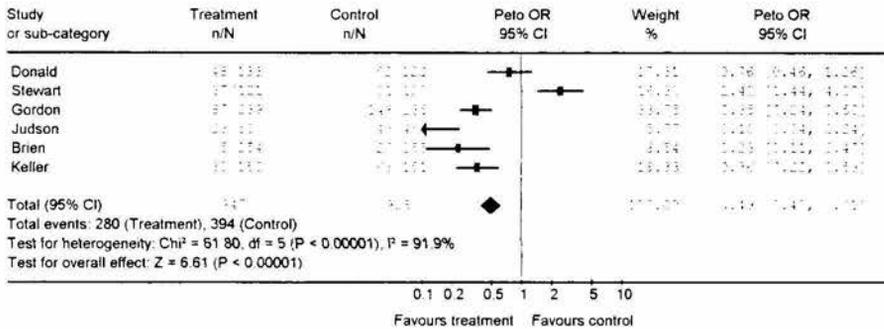
Review: caelyx
 Comparison01 CAELYX Vs otros
 Outcome: 03 EPP



La fusión de medias de la leucopenia al incorporar los 6 estudios con el método de Peto fue 0.49, es decir a favor de DLP con un IC 95% (0.40, 0.61); la heterogeneidad de los estudios con X^2 de 61.80 para 5 grados de libertad con $p < 0.00001$; el tamaño del efecto a favor de DLP fue significativo $Z = 6.61$, $p < 0.00001$. Por lo que, la relación causa (DLP) – efecto (leucopenia) fue estadísticamente relevante, es decir que el grupo de pacientes que utilizó DLP tiene una tendencia menor de desarrollar leucopenia. Grafica 4

Grafica 4

Review: caelyx
 Comparison 01 CAELYX Vs otros
 Outcome: 04 LEUCOPENIA



De los 6 ensayos admitidos resulta evidente que la mayoría se clasificaron en dos categorías amplias: los que evaluaban alguna forma de eficacia y aquellos con toxicidad^{31, 37-41}.

Se fusionaron los datos de seis estudios en los que se comparaba una intervención de fármacos (doxorubicina liposomal pegilada contra tratamientos convencionales). Las intervenciones no estaban dirigidas a un objetivo, ya que no se basaban en evaluaciones individuales. Stewart (1998) comparó toxicidad y eficacia de DLP vs. bleomicina y vincristina en pacientes con sarcoma de Kaposi. Northfelt (1998) evaluó un programa similar agregando doxorubicina convencional. Gordon (2001) reclutó pacientes con diagnóstico de carcinoma de ovario recurrente. Keller (2004) estudió mujeres con cáncer de mama refractario a taxones, a diferencia de lo realizado por O'Brien (2004) quien toma a pacientes con cáncer de mama y les da tratamiento de primera línea así como Judson (2001) en pacientes con sarcoma de tejidos blandos. La fusión realizada, utilizando un modelo de efectos fijos, dio una razón de momios (RM) cercano a la unidad para el número de participantes que presentaron respuesta completa o parcial (RM 1.08; IC del 95 % 0.87 a 1.35). A pesar de las diferencias en las poblaciones de la fuente, no surgió evidencia alguna de heterogeneidad estadística tras fusionar los estudios comunitarios con los basados en instituciones [chi cuadrada 86.40 ($df = 5$); no significativo (NS)]. Es decir, a pesar del hecho que la DLP demuestra mejores resultados clínicos en cuanto a la eficacia, éstos no demostraron ser mejor que el control. Al diferir las variables en forma importante de un estudio a otro, es difícil creer que los tratamientos en realidad son similares en los estudios y la combinación de éstos es cuestionable.

Discusión

Sólo se obtuvieron de 6 ECA las pruebas sobre la eficacia y cardiotoxicidad de doxorubicina liposomal pegilada que incluían una variedad de entornos, participantes, intervenciones y medidas de resultado. Cuando fue conveniente intentamos agruparlos y fusionar los datos para responder a preguntas generales en lugar de preguntas detalladas.

Como se puede ver en la tabla 6, la diferencia en la cardiotoxicidad, a propósito de lo anterior, la pregunta central es: ¿por qué existe una heterogeneidad tan grande entre los diversos estudios publicados? Muchos factores pueden estar implicados en este problema: la diversidad de pacientes, como se mencionó previamente algunos eran pacientes refractarios y otros vírgenes al tratamiento; la forma de medir la cardiotoxicidad, los diferentes esquemas de quimioterapia para el grupo control, la variedad en las dosis de DLP que aunado a la variedad en el diagnóstico de los pacientes la toxicidad aumentara o disminuirá, ya que no todos fueron tratamientos de primera línea. Lo que es un hecho es que en los trabajos publicados en 1998, la experiencia con este nuevo fármaco era pobre y la dosis comenzó con 20 mgm², a diferencia de los últimos estudios de 2004 en el que manejan dosis al doble o triple con efectos de toxicidad que no ponen en peligro la vida, mejor controlados. Es decir, que ha medida que se ha logrado el dominio de la DLP y su conocimiento (curva de aprendizaje histórico), mayor ha sido la diferencia a favor de esta última. Este factor de curva de aprendizaje por si solo puede explicar la heterogeneidad de los estudios fusionados en el metanálisis. Por las razones anteriormente expuestas consideramos prematuro concluir acerca de los efectos cardiotoxicos del fármaco en estudio.

Tabla 6. Resultados del metanálisis en cardiotoxicidad.

Estudio	OR	IC del 95 %
Northfelt 1998	0.61	0.10, 3.57
Stewart 1998	1.94	0.20, 18.85
Gordon 2001	NR	NR
O'Brien 2004	0.23	0.13, 0.40
Judson 2001	0.11	0.02, 0.83
Keller 2004	8.65	3.64, 20.58

Respecto a eficacia (Tabla 7), nosotros no observamos ninguna diferencia entre DLP vs otra quimioterapia (grupo control) y tales resultados son similares al referido por O'Brien (2004) y por Keller (2001). Sin embargo, difiere significativamente de Northfelt (1998) y Stewart (1998) que si encontraron mayor respuesta ya sea completa o parcial de casos en las pacientes tratadas con doxorubicina liposomal pegilada. La homogeneidad aceptable de los estudios advierte que muy probable que este signo sea medido con mayor rigor por los diversos autores y que, en efecto, la DLP sea un tratamiento más efectivo con menos efectos colaterales.

Es importante recalcar que el efecto colateral que pone en peligro la vida como lo es la cardiotoxicidad debe continuar en estudio para ver efectos a mediano y largo plazo. O'Brien y cols., así como Judson y cols. compararon DLP vs DC demostrando lo mencionado anteriormente, que en cuanto a la eficacia son comparables pero en cuanto a cardiotoxicidad significativamente menor.

Tabla 7. Resultados del metanálisis en eficacia.

Estudio		OR	IC del 95 %
Northfelt	1998	2.52	1.51, 4.20
Stewart	1998	4.45	2.66, 7.43
Gordon	2001	1.23	0.77, 1.96
O'Brien	2004	0.27	0.18, 0.41
Judson	2001	1.14	0.29, 4.46
Keller	2004	0.82	0.40, 1.69

La EPP mostró ser el efecto tóxico más frecuente secundario al uso de DLP, un evento reversible que no pone en riesgo la vida del paciente. La EPP, también llamada síndrome mano-pie, es una reacción cutánea que típicamente involucra palmas de las manos y plantas de los pies. El paciente experimenta parestesias de las extremidades, seguido de edema y eritema que puede complicarse con dolor severo. En los casos severos, la modificación de la dosis permite continuar el tratamiento. Existen estudios doble ciego en animales, que han demostrado que la premedicación con piridoxina, así como continuarlo por todo el curso de cada ciclo de tratamiento es efectiva, además de dexametasona reducen la severidad de éstos efectos colaterales dermatológicos.

Un estudio llevado cabo por el Pediatric Oncology Group³⁶ desarrollando dosis escaladas de DLP en población pediátrica con tumores sólidos recurrentes o refractarios determinó la dosis máxima tolerada (60 mgm² cada cuatro semanas), la cual no difirió de la de pacientes adultos.

Conclusión

La doxorubicina convencional tiene una actividad significativa en contra de múltiples tumores malignos pediátricos. Esta droga ha llegado a ser un componente fundamental en el tratamiento. Su principal evento adverso secundario, la cardiotoxicidad, puede limitar su uso continuado e impide escalar la dosis en busca de un mejor efecto antitumoral o evitar el mecanismo de resistencia. La dosis total acumulada condiciona la presencia y severidad de la cardiotoxicidad. En aras de mejorar los resultados de pacientes pediátricos con tumores malignos que resultarían beneficiados con el uso de DC reduciendo principalmente la toxicidad cardíaca y aumentando la respuesta antitumoral. Nuevas fórmulas de antracíclicos con similar actividad antitumoral y que reducen la cardiotoxicidad han sido desarrollados.

La DLP parece reunir los dos objetivos anteriormente mencionados y ha sido estudiada en diferentes tumores malignos principalmente en pacientes adultos. Los resultados preliminares de diversos estudios han mostrado su eficacia han mostrado eficacia con dosis mayores a 40 mg/m² administrado cada 3 o 4 semanas, con un efecto cardiotóxico aparentemente menor.

Los resultados del presente metanálisis pueden concluir que la DLP parece ser tan eficaz como la DC, con una tendencia menor de desarrollar cardiotoxicidad aguda. El evento adverso más frecuentemente reportado fue la EPP un efecto secundario que no pone en peligro la vida, aunque se presente el grado 4; siendo esta reversible y controlada con las medidas preventivas ya comentadas.

Hasta el momento, no existen estudios clínicos pediátricos fase III que demuestren la eficacia y seguridad reales de DLP. Por esto, la DLP es un fármaco que debe continuar en estudio, ya que es clave para el tratamiento de tumores, que podría ser tan eficaz con menos efectos colaterales, en especial aquel que pone en peligro la vida y que es dosis-limitante –cardiotoxicidad-.

BIBLIOGRAFIA

1. Tan C, Etcubanas E, Wollner N, et al: Adriamycin-An antitumor antibiotic in the treatment of neoplastic diseases. *Cancer* 52:9-17,1973
2. O'Bryan R, Luce J, Talley R, et al: Phase II evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 32:1-8, 1973
3. Wang J, Cortes E, Sinks L, Holland J. Therapeutic effect and toxicity of adriamycin in patients with neoplastic disease. *Cancer* 28:837-843, 1971
4. Ostro MJ, Cullis PR. Use of liposomes as injectable-drug delivery systems. *Am J Hosp Pharm.* 1989; 46: 1576-1587.
5. Bangham A, Horn R. Negative staining of phospholipids and their structural modification by surface active agents as observed in the electron microscope. *J Mol Biol.* 1964; 8: 660-668.
6. Martin FJ. Pegylated liposomal doxorubicin: scientific rationale and preclinical pharmacology. *Oncology.* 1997; 11: 11-20.
7. Gabizon A, Chisin R, Amselem S, et al. Pharmacokinetic and imaging studies in patients receiving a formulation of liposome-associated adriamycin. *Br J Cancer.* 1991; 64: 1125-1132.
8. Conley BA, Egorin MJ, Whitacre MY, Carter DC, Zuhowski EG, Van Echo DA. Phase I and pharmacokinetic trial of liposome-encapsulated doxorubicin. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1993. 33: 107-112.
9. Lasic DD. Doxorubicin in sterically stabilized liposomes. *Nature.* 1996. 1996; 380: 561-562.
10. Martin F. STEALTH[®] liposome technology: an overview. Paper presented at: DOXIL Clinical Series, 1996; Califon, NJ.
11. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumors. *Drugs,* 1997; 54: 15-21.
12. Coukell A, Spencer CM. Polyethylene glycol-liposomal doxorubicin: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the management of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs* 1997 Mar; 53 (3): 520-8.
13. Balmer C, Valley AW. Basic principles of cancer treatment and cancer chemotherapy. In DiPiro JT, Talbert RL, Hayes PE, et al., editors. *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach*, 2nd ed. Norwalk Connecticut, USA: Appleton & Lange, 1993: 1879- 929.

14. Meriwether WD, Bachur NR. Inhibition of DNA and RNA metabolism by daunorubicin and adriamycin in L1210 mouse leukemia. *Cancer Res Jun*; 32 (6): 1137-42.
15. Reinert KE. Anthracycline-binding induced DNA stiffening, bending and elongation, stereochemical implications from viscometric investigations. *Nucleic Acids Res* 1983 May 25; 11 (10): 3411-30.
16. Hortobágyi GN. Anthracyclines in the treatment of cancer. *Drugs* 1997; Suppl. 4: 1-7.
17. Speyer J, Wasserheit C. Strategies for reduction of anthracyclines cardiac toxicity. *Semin Oncol* 1998; 25 (5): 525-537.
18. Olson RD, Mushclin PS. Doxorubicin cardiotoxicity: analysis of prevailing hypotheses. *FASEB J* 1990 Oct; 4 (13): 3076-86.
19. Green M. Anthracycline cardiotoxicity, no longer an issue? *Ann Oncol* 1998; 9: 691-3.
20. Wiles ME, Bell C, Landfair D, et al. Anthracycline efficacy in vitro: cytotoxicity of liposomal/nonliposomal daunorubicin and doxorubicin for multiple tumor cell types [in English] *Drug Delivery: Journal of Delivery and Targeting of Therapeutic Agents* 1997; 4 (4): 255-62.
21. Stürzl M, Zietz C, Eisenburg B, et al. Liposomal doxorubicin in the treatment of AIDS-associated Kaposi's sarcoma: clinical, histological and cell biological evaluation. *Res Virol* 1994 May-Aug; 145 (3-4): 261-9.
22. Gabizon A, Smeeda H, Barenholz Y. Pharmacokinetics of pegylated liposomal Doxorubicin: a review of animal and human studies. *Clin Pharmacokinet* 42 (5):419-36, 2003.
23. Gabizon A, Martin F. Polyethylene glycol-coated (pegylated) liposomal doxorubicin. Rationale for use in solid tumors. *Drugs* 54 suppl 4:15-21, 1997.
24. Amantea MA, Forrest A, Northfelt DW, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of pegylated-liposomal doxorubicin in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Clin Pharmacol Ther* 1997 Mar; 61: 301-11.
25. Northfelt DW, Martin FJ, Working P, et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene-glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Pharmacol* 1996 Jan; 36 (1): 55-63.
26. ALZA Pharmaceuticals Inc. Doxil® prescribing information. Mountain View, California, USA. Jul 2000.

27. Gabizon A, Catane R, Uziely B, et al. Prolonged circulation time and enhanced accumulation in malignant exudates of doxorubicin encapsulated in polyethylene-glycol coated liposomes. *Cancer Res* 1994 Feb 15; 54: 987-92
28. Northfelt DW. Stealth[®] liposomal doxorubicin (SLD) delivers more doxorubicin (DOX) to AIDS-Kaposi's sarcoma (AIDS-KS) lesions than to normal skin [abstract no. 5]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994 Mar; 13: 51.
29. Lyass O, Uziely B, Ben-Yosef R, et al. Correlation of toxicity with pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (Doxil) in metastatic breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89 (5): 1037-47.
30. Gordon AN, Fleagle JT, Guthrie D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001 Jul 15; 19 (14): 3312-22.
31. Gordon AN, Granai CO, Rose PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000 Sep; 18 (17): 3093-100.
32. Ranson MR, Carmichael J, O'Bryne K, et al. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 1997 Oct; 15: 3185-91.
33. Sharpe M, Easthope SG, Keating GM, Lamb HM. Polyethylene Glycol-Liposomal Doxorubicin. A review of its use in the management of solid and haematological malignancies and AIDS-related Kaposi's sarcoma. *Drugs* 62 (14): 2090-2126, 2002
34. Skubitz KM, Skubitz AP. Mechanism of transient dyspnea induced by pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil). *Anticancer Drugs* 9(1):45-50, 1998
35. Lipshultz SE, Lipsitz SR, Mone SM, Goorin AM, Sallan SE, Sanders SP, Orav J, Gelber R, Colan SD. Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. *N Eng J Med* 332.1738-43, 1995
36. Marina NM, Cochrane D, Harney E, Zomorodi K, Blaney S, Winick N, Bernstein M, Link MP. Dose escalation and pharmacokinetics of pegylated liposomal doxorubicin (doxil) in children with solid tumors: a Pediatric Oncology Group Study. *Clin Cancer Res* 8:413-18, 2002
37. O'Brien M.E.R, Wigler N., Inbar M, Rosso R, Grischke E, Santoro A, Catane R, Kieback D.G., Tomczak P, Ackland S.P., Orlando F, Mellars L, Alland L, Tendler C. Reduced cardiotoxicity and comparable efficacy in a phase III trial of pegylated liposomal doxorubicin HCl (CAELYX/Doxil) versus conventional doxorubicin for first-line treatment of metastatic breast cancer. *Annals of Oncology* 15:440-449, 2004

38. Northfelt D., Dezube B., Thommes J., Miller B., Fischl M., Friedman-Kien A., Kaplan L., Du Mond C., Mamelok R., Henry D. Pegylated-Liposomal Doxorubicin versus Doxorubicin, Bleomycin and vincristina in the treatment of AIDS-Related Kaposi's Sarcoma: Results of a Randomized phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol* 16: 2445-2451, 1998.
39. Judson I., Radford J., Harris M., Blay J., van Hoesel Q., le Cesne A., van Oosterom A., Clemons M., Kamby C., Hermans C., Whittaker J., Donato di Paola E., Verweij J., Nielsen S. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *European Journal of Cancer* 37: 870-877, 2001.
40. Keller A., Mennel R., Georgoulas V., Nabholz J., Erazo A., Lluch A., Vogel C., Kaufmann M., von Minckwitz G., Henderson I., Mellars L., Alland L., Tendler C. Randomized phase III trial of pegylated doxorubicin versus vinorelbine or mitomycin C plus vinblastine in women with taxane-refractory advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 22: 3893-3901, 2004.
41. Stewart S., Jablonowski H., Goebel F., Arasteh K., Spittle M., Rios A., Aboulafia D., Galleshaw J., Dezube B. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristina in the treatment of AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 16: 683-691, 1998.