



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

**SOBREVIDA LIBRE DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON
SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS METASTÁSICO O
LOCALMENTE AVANZADOS IRRESECABLES TRATADOS CON
DOXORRUBICINA LIPOSOMAL PEGILADA COMO PRIMERA
LÍNEA DE TRATAMIENTO: EXPERIENCIA EN EL CENTRO
MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ANA KAREN LÓPEZ VILLEDA

TUTOR DE TESIS:

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE

ASESOR DE TESIS:

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS

CIUDAD DE MÉXICO

OCTUBRE, 2019



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.

AUTORIZACIONES

DR. MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
Jefe de Enseñanza e Investigación

DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS
Profesor titular del curso de Posgrado de Oncología Médica

DR. FERNANDO ALDACO SARVIDE
Tutor de tesis
Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

DR. EDUARDO CÁRDENAS CÁRDENAS
Asesor de tesis
Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

DRA. ANA KAREN LÓPEZ VILLEDA
Médico residente del servicio de Oncología Médica

DEDICATORIA

A mis papás y a mis hermanas
Por todo el apoyo que me han brindado.

ÍNDICE

• Resumen	5
• Introducción	6
• Marco teórico	9
• Planteamiento del problema.....	12
• Justificación	13
• Hipótesis	14
• Objetivos	14
• Metodología	14
• Consideraciones éticas.....	19
• Conflicto de intereses	20
• Resultados	20
• Discusión	24
• Conclusiones.....	26
• Bibliografía	26

RESUMEN

Introducción: Los sarcomas de tejidos blandos (STB) son grupo heterogéneo de neoplasias, los cuales presentan una baja incidencia la cual se estima cercana al 1%. A pesar de un tratamiento radical, aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores de grado intermedio o alto presentaran recurrencia de la enfermedad o enfermedad metastásica. El estándar de tratamiento con quimioterapia es doxorubicina.

Antecedentes: En los STB metastásicos, la primera línea de quimioterapia es con doxorubicina monodroga, sin embargo a pesar de ser un fármaco activo, la toxicidad cardíaca limita su uso. Otra opción de tratamiento con menor incidencia de cardiotoxicidad, es la doxorubicina liposomal pegilada o no pegilada. El estudio más importante evaluando la eficacia de la doxorubicina liposomal pegilada versus no pegilada es un ensayo clínico fase II de Judson y colaboradores en donde se encontró una sobrevida libre de progresión de 65 días con doxorubicina liposomal y 82 días con doxorubicina no pegilada. Nuestro objetivo fue determinar la sobrevida libre de progresión en pacientes con STB metastásicos o localmente avanzados irresecables que recibieron doxorubicina liposomal pegilada.

Metodología: Estudio de cohorte, retrolectivo, longitudinal, descriptivo. en pacientes derechohabientes del ISSSTE con diagnóstico de sarcoma de tejidos blandos metastásico, localmente avanzado o recurrente irresecable, que recibieron doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento con quimioterapia.

Resultados: Entre los 34 casos estudiados, 21 (61.7%) fueron mujeres y 13 (38.3%) hombres. El rango de edad fue de los 23 a 80 años; la edad promedio fue de 52 años. El subtipo histológico más común fue leiomioma (35.3%) y el sitio anatómico más frecuentemente afectado fue abdomen y pelvis (47%). La sobrevida libre de progresión en los pacientes que recibieron doxorubicina liposomal fue de 3 meses (IC 95% 1.8-7.9), calculada a 3 años de 23% y a 5 años de 17%.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células, que puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo⁽¹⁾. En 2018, se diagnosticaron 17 036 901 casos nuevos a nivel mundial, de los cuales el 7.9% se presentaron en América Latina y el 11.1% en América del Norte; la mortalidad fue de 7% y del 7.3%, respectivamente. En México, se diagnosticaron 190 667 casos en el 2018, siendo los cinco más comunes: Cáncer de mama, próstata, colorrectal, tiroides y cervicouterino⁽²⁾. Acorde al INEGI, es considerada la tercera causa de muerte, con el 12.9% de los casos; sin embargo se ha presentado un aumento sostenido de la tasa de mortalidad durante los últimos 15 años⁽³⁾.

Un tipo de cáncer poco frecuente son los sarcomas de tejidos blandos (STB), un grupo heterogéneo de tumores malignos que se originan de las células mesenquimales, que pueden diferenciarse en diversos tejidos por lo cual, hay más de 100 subtipos de sarcomas, de los cuales el sarcoma pleomórfico indiferenciado, el liposarcoma y el leiomiomasarcoma son los más comunes⁽⁴⁾. La incidencia de esta neoplasia en adultos, es de solamente el 1%. En Estados Unidos, se estima que 13 040 personas serán diagnosticadas, de los cuales aproximadamente 5150 fallecerán por esta enfermedad, con una tasa de mortalidad del 0.39/100 000 personas⁽⁵⁾. Los STB se presentan a lo largo de la vida; con un pico de incidencia en personas mayores de 50 años, sin embargo también son una causa importante de muerte en los pacientes entre 14-29 años. La sobrevivida global es de aproximadamente 55% a 5 años⁽⁶⁾. No existe información disponible acerca de la frecuencia y subtipo de STB en México.

El sitio anatómico más común para su presentación son: las extremidades (43%), seguido de tumores viscerales (19%), retroperitoneo (15%), tórax (10%) y cabeza y cuello (9%)⁽⁵⁾. El subtipo histológico más frecuente depende del sitio anatómico de presentación; los liposarcomas y sarcomas sinoviales son más comunes en extremidades, aunque los liposarcomas también se presentan en retroperitoneo; los leiomiomasarcomas se presentan comúnmente en retroperitoneo y a nivel uterino, aunque en este último, cuentan con una expresión génica distinta; los angiosarcomas, a pesar de

contar con una incidencia menor al compararse con el resto de los subtipos histológicos, son el grupo más frecuente de STB en cabeza y cuello⁽⁷⁾.

La etiología no es clara, sin embargo se han encontrado diversos factores de riesgo como la exposición previa a radioterapia o quimioterapia, exposición a pesticidas o arsénico, inflamación crónica, linfedema, infecciones virales (VIH), antecedente de retinoblastoma o predisposición genética como en pacientes con síndrome de Li-Fraumeni o neurofibromatosis tipo I⁽⁸⁾.

Dentro de los datos clínicos que se consideran “banderas rojas” para el diagnóstico de sarcoma, se encuentran: Tumoración mayor a 5 cm, con aumento de tamaño, menos obvia al momento de la contracción muscular, dolorosa o con recurrencia posterior a la excisión de una lesión. El riesgo de malignidad es mayor en las lesiones con aumento progresivo de tamaño, por lo cual es el mejor indicador⁽⁹⁾.

Para el diagnóstico, se requieren estudios de imagen de la zona en la que se encuentra la tumoración; se puede realizar de manera inicial un ultrasonido (USG), sin embargo la resonancia magnética (RM) o la tomografía computada (TC) son los métodos primarios para evaluar la extensión de la lesión y su relación con las estructuras circundantes⁽¹⁰⁾. Posterior a esto, se debe realizar una biopsia por aguja gruesa o incisional; esto, con el objetivo de contar con un diagnóstico específico de malignidad y determinar el grado histológico de la tumoración⁽⁵⁾. También, se pueden realizar biopsias excisionales en lesiones menores a 2 cm de diámetro⁽⁶⁾.

Por medio del estudio histopatológico, se clasifica al tumor acorde a la OMS. Esta clasificación se basa en el tejido de origen al que más se asemeja. También se determina el grado histológico, considerando el sistema de la French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group (FNCLCC); esta clasificación esta basada en tres parámetros: Diferenciación, actividad mitótica y necrosis. La importancia del grado histológico radica en que es un factor independiente acerca de la probabilidad de metástasis a distancia y muerte por sarcoma⁽⁷⁾.

La estadificación se realiza de acuerdo al sistema del American Joint Committee On Cancer (AJCC), la cual se basa en el grado histológico dado por la FNCLCC, tamaño tumoral, ganglios linfáticos y metástasis (mas comúnmente conocido como TNM).

Acorde a estos factores, se divide en cuatro etapas clínicas, siendo las etapas I a III consideradas como enfermedad local o localmente avanzada y la etapa IV como enfermedad avanzada o metastásica⁽⁵⁾.

El tratamiento estándar en los STB localizados es la cirugía. El procedimiento quirúrgico requiere una resección amplia con márgenes negativos (R0). En los tumores de alto grado, profundos, mayores de 5 cm o con márgenes menores a 1 cm, se brinda adyuvancia (tratamiento post-cirugía) con radioterapia⁽⁵⁾. En los casos en los que no se logran márgenes libres de neoplasia tanto microscópico (R1) como macroscópicos (R2), existe la opción de realizar una nueva resección, sobre todo en las cirugías con márgenes R2; sin embargo, si los pacientes no son aptos para una nueva resección, la radioterapia puede considerarse como una opción adecuada. En los casos de tumores no resecables o en los que se desea preservar la extremidad, se puede realizar perfusión hipertérmica aislada con factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) más melfalán, hipertermia regional o radioterapia definitiva a dosis de 70-80 Gy⁽¹¹⁾.

A pesar de un tratamiento radical, aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores de grado intermedio o alto presentarán recurrencia de la enfermedad o desarrollarán enfermedad metastásica y, en los casos no resecables se requiere de tratamiento con quimioterapia⁽⁶⁾. La vía más común de diseminación, es la hematógena, primordialmente a pulmón. Los pacientes con enfermedad metastásica, cuentan con una mediana de supervivencia global con tratamiento aproximadamente de 12 a 18 meses⁽¹²⁾. La quimioterapia con agentes únicos o con esquemas combinados basados en doxorubicina, son el estándar de tratamiento⁽⁵⁾. El tratamiento con doxorubicina liposomal es una opción, ya que presenta tasas de respuesta similar a doxorubicina monodroga⁽¹³⁾. Ambos fármacos son antraciclinas, las cuales ejercen su efecto antitumoral principalmente al inhibir a la topoisomerasa II⁽¹⁴⁾.

En el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre usamos de forma habitual doxorubicina liposomal pegilada en el tratamiento de primera línea de los pacientes con STB, sin embargo no contamos con datos estadísticos específicos al respecto y desconocemos la eficacia de este tratamiento en nuestra población derechohabiente. Debido a esto, planteamos el siguiente estudio

retrospectivo para conocer la sobrevida libre de progresión en pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásicos o localmente avanzados irresecables, tratados con doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento sistémico.

MARCO TEÓRICO

La doxorubicina es un fármaco antineoplásico del grupo de las antraciclinas, el cual es derivado del *Streptomyces peucetius* variedad *caesius*. Existen dos mecanismos de acción para que presente un efecto citotóxico: La interrupción de la topoisomerasa II que conlleva a la inhibición en la reparación del ADN y la generación de radicales libres por medio de su unión al hierro, con el consecuente daño a la membrana celular, al ADN y a las proteínas⁽¹⁵⁾.

Los efectos adversos que se presentan de manera más importante son mielosupresión (75%), alopecia (100%), náusea y vómito (hasta 55%). El efecto adverso más severo de este fármaco, es la cardiotoxicidad⁽¹⁶⁾. La doxorubicina, ocasiona alteraciones estructurales en el miocardio debido al efecto de los radicales libres. La toxicidad cardíaca puede presentarse de manera aguda o tardía, siendo esta última, dependiente de dosis⁽¹⁷⁾. La toxicidad aguda cuenta con una incidencia del 11%, se presenta dentro de los 2 a 3 días de su administración y se manifiesta por dolor torácico secundario a pericarditis y palpitaciones; el mecanismo para estos cambios agudos puede ser secundario a edema miocárdico, lo cual es reversible. En cambio, la toxicidad crónica, cuenta con una menor incidencia (1.7%), se presenta dentro de los 30 días de administración de la última dosis pero puede ocurrir años después de la aplicación del fármaco. Esta toxicidad se presenta como disminución de la FEVI o datos de insuficiencia cardíaca. Se considera que debe iniciarse la vigilancia de la función cardíaca con una dosis acumulada de 300 mg/m², aunque la incidencia aumenta con la dosis acumulada de 500 mg/m²⁽¹⁸⁾.

En el caso de los sarcomas de tejidos blandos metastásicos, la primera línea de quimioterapia es con doxorubicina monodroga o la combinación de doxorubicina con ifosfamida⁽⁶⁾. En 1975, en un estudio de 36 pacientes con sarcoma metastásico, se

demonstró la utilidad de la doxorrubicina al lograr tasas de remisión completa de 9% y aumento de la sobrevida a 10 meses en pacientes que respondían a tratamiento; por esto, se consideró a la doxorrubicina un fármaco efectivo en el tratamiento de este grupo de pacientes⁽¹⁹⁾.

Posteriormente, se realizaron estudios con esquemas de combinación de fármacos comparados con doxorrubicina. Uno de ellos, el estudio de Schoenfeld y colaboradores, en el que incluyeron 200 pacientes, se compararon esquemas con múltiples fármacos como vincristina, ciclofosfamida y actinomicina D contra doxorrubicina monodroga. La tasa de respuesta con antraciclina monodroga fue del 27%, superior a los esquemas combinados (19% con VAdrC y 11% con VAC), sin diferencia en sobrevida. Con este estudio, se concluyó que la doxorrubicina brinda mejores tasas de respuesta objetiva que la combinación de vincristina, doxorrubicina y ciclofosfamida (VAdrC)⁽²⁰⁾. En el metaanálisis de Smith, en donde se estudió el efecto de la intensidad de dosis en pacientes con sarcoma de Ewing y sarcoma osteogénico, se determinó la importancia de la intensidad de dosis con doxorrubicina, considerándolo un factor determinante de buen pronóstico⁽²¹⁾. Acorde a estos resultados, actualmente, se utiliza la doxorrubicina en una dosis entre 75-90 mg/m² por ciclo⁽²²⁾.

A pesar de ser un fármaco activo en múltiples neoplasias, la toxicidad cardíaca limita su uso en algunas ocasiones. Debido a esto, se ha intentado utilizar otras antraciclina como epirrubicina, la cual requiere de una dosis acumulada mayor para aumentar el riesgo de cardiotoxicidad. En el análisis de dos estudios del EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) en donde se aleatorizó a los pacientes para recibir epirrubicina a diferentes dosis (75 mg/m², 150 mg/m² y 50 mg/m² en 3 días consecutivos) o doxorrubicina 75 mg/m², no se encontró que epirrubicina fuera superior a doxorrubicina en tasa de respuesta, sobrevida global o sobrevida libre de progresión; sin embargo, si se presentó mayor mielotoxicidad con epirrubicina en cualquier posología⁽²³⁾ por lo que no es considerada una opción en el tratamiento de STB.

Otra antraciclina estudiada es la aldodoxorrubicina, la cual es una prodroga de la doxorrubicina que se encuentra unida a albúmina. En el estudio fase 2b de Chawla y

colaboradores, se aleatorizaron 126 pacientes para recibir aloxorrubicina 350 mg/m² o doxorubicina 75 mg/m², cada 3 semanas por 6 ciclos. En los resultados, la sobrevida libre de progresión a 6 meses con aloxorrubicina fue de 46% comparado con 23% en el brazo de doxorubicina, siendo estadísticamente significativo. En cuanto a la toxicidad, se presentó mayor neutropenia con aloxorrubicina aunque sin diferencias en la tasa de neutropenia febril entre ambos brazos; también, de manera relevante, no se documentó disminución en la FEVI con este fármaco⁽²⁴⁾. Este estudio demostró aumento en la sobrevida libre de progresión con aloxorrubicina, con toxicidad hematológica manejable y mejor perfil de cardiotoxicidad. En el estudio fase III, en donde se comparó aloxorrubicina contra el fármaco que seleccionara el investigador (pazopanib, dacarbazina, doxorubicina, ifosfamida o gemcitabina/docetaxel), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en sobrevida libre de progresión en el grupo de intención a tratar (ITT) aunque con diferencia significativa en los pacientes con leiomiomasarcoma (5.32 meses vs 2.96 meses). En el momento actual, la aloxorrubicina no está disponible comercialmente en México⁽²⁵⁾.

Otra opción de tratamiento que cuenta con el mismo mecanismo de acción pero con menor incidencia de cardiotoxicidad, es la doxorubicina liposomal pegilada o no pegilada.

Las antraciclina encasuladas en liposomas fueron diseñadas para reducir la toxicidad y preservar la eficacia antitumoral. Los liposomas no pueden salir del espacio vascular en sitios con uniones capilares estrechas como en el corazón, sin embargo pueden salir de la circulación en sitios con fenestraciones, dejando al tumor expuesto⁽²⁶⁾. Las preparaciones de doxorubicina liposomal se pueden dividir en dos categorías: Doxorubicina liposomal pegilada (con una cubierta de polietilenglicol) y no pegilada. Las que son pegiladas cuentan con un mayor tiempo de circulación debido a que muestran menor tendencia a agregarse después de la aplicación intravenosa⁽²⁷⁾. La toxicidad asociada a estas preparaciones es debido a la concentración preferencial en la piel por la cobertura de polietilenglicol; posterior a la administración intravenosa cierta cantidad puede salir de los capilares en las palmas de plantas y pies. Los efectos

adversos asociados son la eritrodisestesia palmoplantar o síndrome mano pie, los cuales limitan la cantidad de dosis que se puede usar de doxorubicina⁽²⁸⁾.

En cuanto a la toxicidad cardiológica, se ha demostrado que la doxorubicina liposomal pegilada esta asociada a un mejor perfil de seguridad cardíaca comparado con doxorubicina. La dosis acumulada de doxorubicina liposomal pegilada >500 mg/m² esta asociada a un menor riesgo de cardiotoxicidad, por lo que se puede brindar tratamiento sistémico con mayor dosis acumulada y menor cardiotoxicidad⁽²⁶⁾.

Acorde a esto, se desarrolló el estudio fase II de Judson et al en donde se aleatorizaron pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásico para recibir doxorubicina liposomal 50 mg/m² cada 4 semanas o doxorubicina 75 mg/m² cada 3 semanas. Se encontraron tasas de respuesta similares entre ambos brazos, siendo del 10% con doxorubicina liposomal y 9% con doxorubicina sin diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, tampoco hubo diferencias significativas en sobrevida libre de progresión (65 días con doxorubicina liposomal y 82 días con doxorubicina) ni sobrevida global (320 días con doxorubicina liposomal y 246 días con doxorubicina). En cuestión de toxicidad, hubo menor alteración de la función ventricular y menor toxicidad hematológica con doxorubicina liposomal⁽¹³⁾. Debido a la evidencia demostrada en este estudio, la doxorubicina liposomal es considerada una opción de primera línea en pacientes con STB metastásico.

Debido a su mejor perfil de seguridad cardíaca y a que la doxorubicina liposomal pegilada se administra en una sola dosis cada 28 días (versus una dosis cada 21 días con la doxorubicina no pegilada), en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre desde hace varios años se utiliza la doxorubicina liposomal no pegilada monodroga como el estándar de tratamiento en pacientes con STB.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los sarcomas de tejidos blandos representan una neoplasia de baja incidencia a nivel mundial, con datos epidemiológicos limitados en el mundo y no documentados en nuestro país. Como fue referido previamente, aproximadamente la mitad de los

pacientes con tumores de grado moderado o alto, desarrollarán enfermedad metastásica o presentarán recurrencia de la enfermedad, requiriendo manejo con quimioterapia.

La piedra angular del tratamiento es la doxorubicina, sin embargo, sus efectos adversos, pueden limitar la intensidad de dosis administrada al paciente, disminuyendo su eficacia con impacto en la evolución y el pronóstico de las pacientes. Debido a esto, la doxorubicina liposomal pegilada es una opción con la misma eficacia en la supervivencia libre de progresión que la doxorubicina convencional, pero con un mejor perfil de toxicidad para estos pacientes.

Los estudios evaluando la eficacia de la doxorubicina liposomal en los pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásico o localmente avanzado irresecable son limitados. Por lo cual planteamos la siguiente pregunta de investigación, ¿Cuál es la supervivencia libre de progresión de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásico o localmente avanzado irresecable que recibieron tratamiento de primera línea con doxorubicina liposomal pegilada?

JUSTIFICACIÓN

Es importante conocer la sobrevida libre de progresión de los pacientes que reciben doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica o localmente avanzada debido a que no se cuenta con información en población de México o el ISSSTE. Los datos obtenidos de este estudio, nos permitirán conocer la eficacia de este fármaco en nuestra población, determinar que subgrupos se benefician más así como la toxicidad. Además, la información disponible en la literatura internacional está limitada a series de casos y pequeños estudios de cohorte o ensayos clínicos fase I-II, por lo que al repotar nuestra experiencia, agrega al conocimiento global sobre este raro grupo de neoplasias. Los resultados de este estudio servirán para el diseño de nuevos ensayos clínicos para probar nuevos tratamientos para estos pacientes al establecer un punto de comparación con el estándar de tratamiento actual que es la doxorubicina liposomal.

HIPÓTESIS

La sobrevida libre de progresión de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica o localmente avanzada que reciben doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento con quimioterapia en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre será similar a la reportada en la literatura internacional (65 días acorde al estudio de Judson y colaboradores).

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la sobrevida libre de progresión de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente tratados con doxorubicina liposomal pegilada en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Objetivos específicos

- Identificar a la población de pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente.
- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente.
- Determinar la sobrevida global (SG) en pacientes que recibieron doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento con quimioterapia en enfermedad metastásica, recurrente o localmente avanzada.

METODOLOGÍA

Diseño y tipo de estudio.

Estudio de cohorte, retrolectivo, longitudinal, descriptivo.

Población de estudio.

Pacientes derechohabientes del ISSSTE con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente irresecable que recibieron quimioterapia como primera línea de tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada del 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2018 en el servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Definición de caso.

Pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente irresecable que recibieron quimioterapia como primera línea de tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada.

Criterios de inclusión.

- Pacientes mayores de 18 años.
- Diagnóstico histológico de sarcoma de tejidos blandos.
- Diagnóstico de enfermedad metastásica, localmente avanzada o recurrente irresecable.
- Haber recibido doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de quimioterapia para enfermedad metastásica, localmente avanzada (definido como una etapa II o III) o recurrente irresecable.

Criterios de exclusión.

- Pacientes tratados fuera del servicio de Oncología Médica.
- Pacientes con enfermedad resecable.
- Pacientes tratados previamente con otro fármaco como primera línea de quimioterapia para enfermedad avanzada.

Criterios de eliminación.

- No tener expediente clínico completo.

Tipo de muestreo y tamaño de la muestra.

Muestreo no probabilístico. Como fue descrito por Etikan (2016) al considerar que el número de casos a investigar es pequeño, se realizó muestreo deliberado con el subtipo de muestreo con el total de la población.

Descripción operacional de variables.

Variable independiente: Sobrevida libre de progresión.

Variable dependiente: Tratamiento con doxorrubicina liposomal pegilada.

Tabla 1. Variables estudiadas.

Variable a estudiar	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicadores
Edad	Tiempo que ha vivido una persona en años desde su nacimiento.	Con base a ficha de identificación del paciente en el expediente.	Cuantitativa continua.	Número de años.
Doxorrubicina liposomal pegilada en enfermedad metastásica.	Tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad metastásica.	Doxorrubicina liposomal pegilada 50 mg/m ² cada cuatro semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión.	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.
Doxorrubicina liposomal pegilada en enfermedad recurrente irresecable.	Tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con sarcomas de tejidos blandos con enfermedad recurrente irresecable.	Doxorrubicina liposomal pegilada 50 mg/m ² cada cuatro semanas hasta toxicidad inaceptable o progresión.	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.
Doxorrubicina liposomal pegilada en enfermedad localmente	Tratamiento sistémico paliativo que se administra en pacientes con	Doxorrubicina liposomal pegilada 50 mg/m ² cada cuatro semanas	Cuantitativa continua.	Número de ciclos administrados.

avanzada irresecable.	sarcomas de tejidos blandos con enfermedad localmente avanzada irresecable.	hasta toxicidad inaceptable o progresión.		
Estadio clínico al momento del diagnóstico.	Extensión de la enfermedad obtenida de los estudios diagnósticos.	Extensión de la enfermedad con base en TNM del AJCC.	Cualitativa ordinal.	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV
Sobrevida libre de progresión	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta que se presenta progresión de la enfermedad.	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada hasta que se presenta progresión de la enfermedad, con base a lo referido en el expediente clínico.	Cuantitativa continua.	Número de meses.
Sobrevida global.	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta que el paciente fallece por cualquier causa.	Tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada hasta que el paciente fallece por cualquier causa, con base a lo referido en el expediente clínico.	Cuantitativa continua.	Número de meses.
Género	Conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.	Definido al momento del nacimiento, de acuerdo al documentado en el expediente	Cualitativa nominal.	Femenino Masculino.

		clínico.		
Sitio anatómico del tumor primario.	Parte del cuerpo en donde se presentó inicialmente la neoplasia.	Parte del cuerpo en donde se presentó inicialmente la neoplasia de acuerdo a lo referido en el expediente clínico	Cualitativa nominal.	Extremidad superior. Extremidad inferior. Cabeza y cuello. Tórax. Abdominopélvico.
Subtipo histológico	Diferenciación histológica que determina el tejido del que probablemente se originó la neoplasia.	Definido en el reporte histopatológico que se encuentra en el expediente clínico.	Cualitativa nominal.	Liposarcoma. Leiomiomasarcoma. Sarcoma sinovial. Angiosarcoma. Sarcoma pleomórfico indiferenciado.

PROCEDIMIENTOS

Se revisaron los expedientes de las pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásico, localmente avanzado o recurrente irresecable que recibieron tratamiento con doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de quimioterapia del Enero 2010 a Diciembre 2018, y se obtuvo información de las variables de estudio la cual se incluyó en una base de datos en formato Excel codificada para mantener la confidencialidad de los datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaron estadísticos descriptivos para describir las variables y características de los pacientes. Se utilizó media y desviación estándar para variables continuas con distribución normal, mediana y rango para aquellas con distribución no normal. Para variables nominales se utilizaron proporciones y porcentajes. Para el análisis de supervivencia se empleó el estadístico de Kaplan y Meier. Los datos fueron analizados mediante el paquete estadístico SPSS versión 16.0.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este protocolo fue diseñado con base en los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en base al reglamento de la Ley General de Salud en relación en materia de investigación para la salud, que se encuentra en vigencia actualmente en el territorio de los Estados Unidos Mexicanos. Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Capítulo 1, disposiciones generales. En los artículos 13 al 27. Título tercero: De la investigación de nuevos recursos profilácticos, diagnósticos, terapéuticos, y de rehabilitación. Capítulo I: Disposiciones comunes, contenido en los artículos 61 al 64. Capítulo III: De la investigación de otros nuevos recursos, contenido en los artículos 72 al 74. Título sexto: De la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud. Capítulo único, contenido en los artículos 113 al 120. Así mismo por las disposiciones internacionales adoptadas por la 18^a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendadas por la 29^a Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en octubre 1975; 35^a Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia en octubre de 1983; 41^a Asamblea Médica Mundial de Hong Kong en septiembre de 1989; 48^a Asamblea General Somerset West, Sudáfrica en octubre de 1996 y la 52^a Asamblea General de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000. Nota de clarificación del párrafo 29, agregada por la asamblea general de la AMM Washington 2002, nota de clarificación del párrafo 30, agregada por la asamblea general de la AMM, Tokio 2004.

La confidencialidad de los registros de cada paciente se resguardó al utilizar para su registro en la base de datos un número de folio no identificable codificado para cada paciente en archivo excel encriptado y con acceso al mismo solo por los investigadores responsables. Ningún dato identificable del paciente será publicado.

CONFLICTO DE INTERESES

Es un estudio realizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre por médicos del servicio de Oncología Médica y no hay conflicto de intereses. No tiene patrocinio de alguna institución externa, se realizó con los recursos de este hospital.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 233 expedientes de pacientes con sarcomas de tejidos blandos, los cuales fueron valorados en la consulta del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el período comprendido entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2018. De los expedientes analizados, 199 fueron excluidos por contar con enfermedad local, sin requerimiento de quimioterapia, por lo que la población total incluida en este estudio fue de 34 pacientes.

Características clínicas (Tabla 1).

Entre los 34 casos estudiados, 21 (61.7%) fueron mujeres y 13 (38.3%) hombres. El rango de edad fue de los 23 a 80 años; la edad promedio al momento del diagnóstico fue de 52 años. El subtipo histológico más común fue leiomioma (35.3%), seguido de liposarcoma (17.6%), sarcoma pleomorfo, fibrosarcoma y sarcoma sinovial (8.8% cada uno); el 20.7% restante se conforma de otros subtipos histológicos menos frecuentes.

El sitio anatómico más frecuentemente afectado fue abdomen y pelvis (47%), extremidades inferiores (26.5%), extremidades superiores (14.7%) y cabeza y cuello (5.9%); hubo dos casos (5.9%) en los cuales no se logró identificar sitio de origen, siendo diagnosticados como enfermedad metastásica desde el inicio.

Tabla 1. Características de la población.

Características	Pacientes (n=34)
Edad	52 años (23-80)
Subtipo histológico	
Leiomioma.	35.3% (12)
Liposarcoma	17.6% (6)
Sarcoma pleomorfo	8.8% (3)
Fibrosarcoma	8.8% (3)
Sarcoma sinovial	8.8% (3)
Mixofibrosarcoma	5.9% (2)
Angiosarcoma	5.9% (2)
Tumor desmoide	2.9% (1)
Sarcoma histiocítico	2.9% (1)
Sarcoma de células claras	2.9% (1)
Sitio anatómico	
Abdominopélvico	47% (16)
Extremidades inferiores	26.5% (9)
Extremidades superiores	14.7% (5)
Cabeza y cuello	5.9% (2)
No identificado	5.9% (2)
Etapa clínica	
I	14.8% (5)
II	17.6% (6)
III	29.4% (10)
IV	17.6% (6)
No etapificado	20.6% (7)

Diez pacientes fueron diagnosticados en etapa clínica III (29.4%), 6 pacientes en etapa clínica II (17.6%) al igual que en etapa IV (17.6%) y solamente 5 pacientes contaron con etapa clínica I de manera inicial (14.8%). Hubo 7 pacientes (20.6%) que no fueron etapificados de manera adecuada por no contar con los datos necesarios para poder realizarlo.

Tratamiento con doxorubicina liposomal. (Tabla 2)

Al iniciar el tratamiento con doxorubicina liposomal, 17 pacientes contaban con un estado funcional ECOG 1 (50%) y solo 3 pacientes contaban con ECOG 3 (8.8%). El 55.9% contaban con actividad tumoral a nivel pulmonar, 47% con actividad retroperitoneal y 35.3% con actividad hepática. El 53% solamente tenía actividad

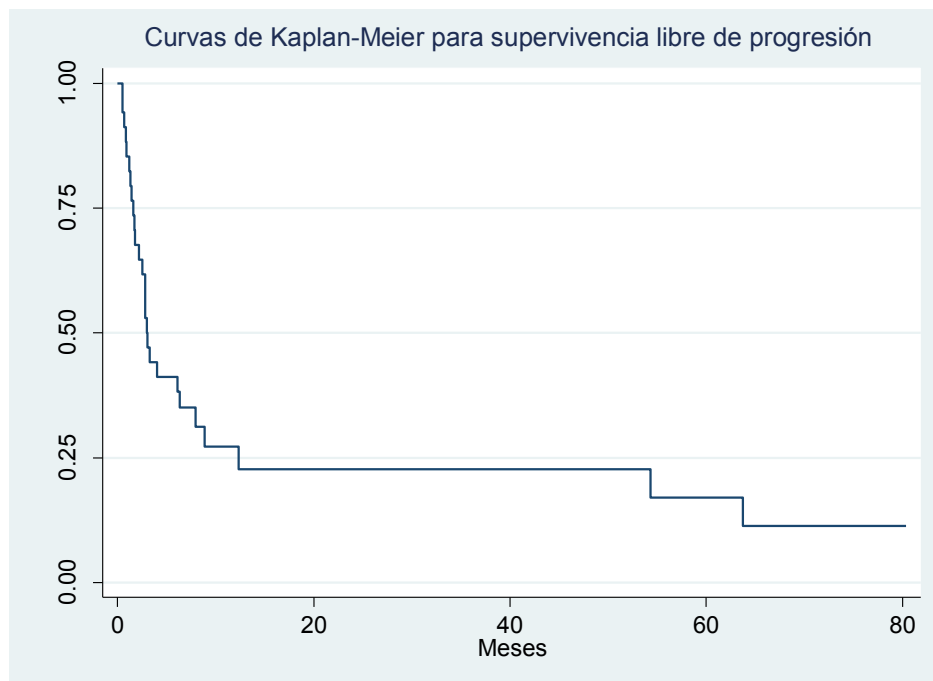
metastásica en un sitio y el 20.6% en dos sitios. La mediana de número de ciclos con doxorubicina liposomal fue de 3.

Tabla 2. Características al inicio de quimioterapia.

Inicio doxorubicina liposomal		Pacientes (n=34)
ECOG		
	0	17.7% (6)
	1	50.0% (17)
	2	23.5% (8)
	3	8.8% (3)
Sitios de metástasis		
	Pulmonares	55.9% (19)
	Hepáticas	35.3% (12)
	Retroperitoneales	47.0% (16)
	Óseas	11.8% (4)
Número de sitios metastásicos		
	1	53% (18)
	2	20.6% (7)
	3	17.6% (6)
	Enfermedad local irresecable	8.8% (3)
Número ciclos de DLP		3 (1-8)

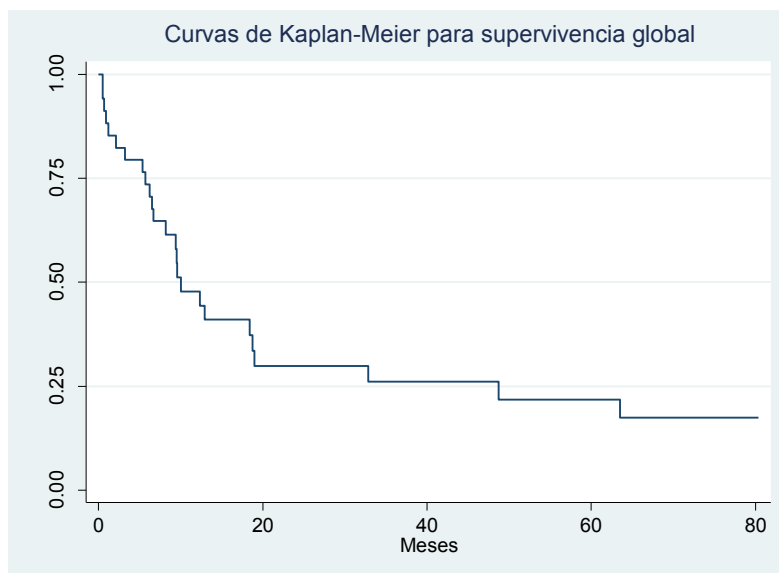
Sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Gráfica 1. Kaplan-Meier sobrevida libre de progresión.



La sobrevida libre de progresión en los pacientes que recibieron doxorubicina liposomal fue de 3 meses (IC 95% 1.8-7.9), calculada a 3 años de 23% y a 5 años de 17%.

Gráfica 2. Kaplan Meier sobrevida global.



La mediana de sobrevida global en la población estudiada fue de 10 meses (IC 95% 6.5-19.0), calculada a 3 años de 26% y a 5 años de 21%

En el análisis multivariado, la única variable asociada al aumento en sobrevida libre de progresión fue el número de ciclos de doxorubicina liposomal pegilada. Esta misma variable, también mostró significancia en sobrevida global, asociada a aumento de la misma. En cambio, el ECOG al inicio del tratamiento y la presencia de metástasis pulmonares y retroperitoneales, se asociaron a menor sobrevida global (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis multivariado.

Variable	Supervivencia libre de progresión			Supervivencia global		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo	0.82	0.16-4.28	0.813	0.44	0.11-1.79	0.251
Edad	0.96	0.90-1.02	0.191	0.94	0.88-0.99	0.046
Sitio primario	1.13	0.58-2.19	0.708	0.83	0.46-1.51	0.548
Etapa clínica	0.94	0.61-1.45	0.792	0.84	0.53-1.33	0.466
ECOG	1.39	0.59-3.30	0.454	4.10	1.62-10.41	0.003
Histología	0.77	0.49-1.22	0.268	0.64	0.35-1.16	0.142
Metástasis						

Pulmonares	2.51	0.66-9.54	0.174	15.06	1.65-137.5	0.016
Hepáticas	2.30	0.51-10.36	0.279	1.17	0.39-3.52	0.779
Oseas	0.46	0.06-3.68	0.463	0.92	0.06-14.33	0.953
Retroperitoneales	1.68	0.33-8.61	0.536	6.95	1.44-33.52	0.016
Ciclos de DLP	0.31	0.17-0.59	0.001	0.60	0.41-0.89	0.011

Dentro de la toxicidad en todos los grados asociada al tratamiento, la más frecuente fue astenia (66.9%) y mucositis (44.1%); sin embargo, la toxicidad grado 3 más frecuente fue neutropenia en 14.7%. Debido a esto, 8 pacientes (23.5%) requirieron ajuste de dosis (Tabla 4).

Tabla 4. Toxicidad asociada a doxorubicina liposomal pegilada.

Toxicidad	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Total
Neutropenia	2 (5.9)	3 (8.8)	5 (14.7)	-	10 (29.4)
SMP	4 (11.8)	3 (8.8)	-	-	7 (20.6)
Mucositis	10 (29.4)	4 (11.8)	1 (2.9)	-	15 (44.1)
Anemia	6 (17.7)	6 (17.7)	1 (2.9)	-	13 (38.3)
Astenia	15 (44.1)	5 (14.7)	3 (8.8)	-	23 (66.9)
Nausea	12 (35.3)	4 (11.8)	-	-	16 (17.7)

DISCUSIÓN

La utilidad de doxorubicina liposomal ha sido demostrada en el estudio de Judson et al (2001)¹³ en donde al comparar este medicamento contra doxorubicina, se definió la no inferioridad de doxorubicina liposomal pegilada al lograr una mediana de sobrevida libre de progresión de 65 días (un promedio de dos meses).

Este estudio tenía el objetivo de identificar cual era la sobrevida libre de progresión en nuestra población, al recibir doxorubicina liposomal pegilada como primera línea de tratamiento sistémico; siendo el resultado de 3 meses, lo cual es ligeramente mayor a lo reportado en el estudio de Judson. En el análisis por subgrupos, no se encontró alguna variable que se asociara al aumento de la sobrevida en los pacientes, solamente el número de ciclos de quimioterapia.

En cuanto a la población, en dicho estudio también incluyeron pacientes con tumores del estroma gastrointestinal, diagnóstico el cual actualmente ya no es considerado

dentro de los estudios de sarcomas de tejidos blandos. A pesar de esto, creemos que la población es similar a la de nuestra Unidad; con la mayor proporción de pacientes con diagnóstico histológico de leiomiomasarcoma y sitio anatómico del primario en abdomen y pelvis; estos resultados son concordantes con lo descrito en la literatura acerca del subtipo histológico y sitio anatómico⁷.

La sobrevida global reportada en los estudios en donde se utilizó doxorubicina convencional, fue de aproximadamente 12 meses²². En nuestro estudio, la sobrevida global fue menor, calculada de 10 meses. Esto puede ser secundario a que se incluyeron pacientes con ECOG 3 que iniciaron quimioterapia, recibiendo máximo 2 ciclos, con posterior progresión de la enfermedad o deterioro de sus condiciones generales que no permitieron continuar con el tratamiento. La variable del estado funcional se encontró con significancia estadística para la sobrevida global.

El número de ciclos aplicados de tratamiento es otra variable que se estudió. Basados en el estudio de Savina et al (2017)²⁹, en donde se analizaron los patrones de tratamiento en la vida diaria; se encontró que los pacientes que tenían tratamiento con quimioterapia de cualquier tipo, recibían un promedio de 3 ciclos; esto mismo es igual a lo encontrado en nuestros pacientes, quienes también recibieron en promedio 3 ciclos, previo a documentarse progresión.

En cuanto a la toxicidad grado 3 reportada en este estudio, la más frecuente fue neutropenia, la cual fue mayor a la referida en la bibliografía (14.7% vs 4%); esto fue más frecuente en los pacientes con mayor deterioro funcional.

Dentro de las limitantes de nuestro estudio, se encuentra la dificultad para aplicar de manera consistente doxorubicina liposomal pegilada. Debido a episodios de desabasto de medicamento, dos pacientes recibieron, cada uno, un ciclo de quimioterapia con doxorubicina convencional, lo cual pudiera ocasionar sesgo. Otro punto a considerar es la inclusión de pacientes con estado funcional menor a 2, lo cual también puede modificar los resultados de sobrevida, debido a que estos mismos, fueron pacientes que recibieron menor número de ciclos. Aunado a esto, se requiere contar con una mayor población para poder brindar información más concluyente.

Consideramos que este estudio puede continuar con su seguimiento debido a que contamos con pacientes que iniciaron quimioterapia y quienes no fueron analizados en este estudio; asimismo se encontraron pacientes con sobrevida libre de progresión prolongada, lo cual no fue estudiado de manera exhaustiva. El estudio de Grenader et al (2009)³⁰ encontró pacientes con tiempo a la progresión prolongado posterior a recibir quimioterapia con doxorubicina liposomal pegilada; esta variable puede ser considerada en próximos protocolos de investigación.

Este estudio demuestra la utilidad de doxorubicina liposomal pegilada en este grupo de pacientes, logrando una sobrevida libre de progresión similar a la alcanzada con doxorubicina convencional, con un adecuado perfil de toxicidad.

CONCLUSIONES

La sobrevida libre de progresión en pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos o localmente avanzados irreseccables tratados con doxorubicina liposomal pegilada en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre fue de 3 meses; ligeramente superior a lo reportado en la bibliografía. Se requieren más estudios comparativos para continuar brindando evidencia del uso de doxorubicina liposomal pegilada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nota descriptiva sobre el cáncer (Internet). Organización Mundial de la Salud; c2019 (cited 2019 March 15). Disponible en: <https://www.who.int/topics/cancer/es/>.
2. The Global Cancer Observatory. Febrero 2019.
3. Aldaco-Sarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, Torrecillas-Torres L, Erazo-Valle-Solis AA, Cabrera-Galeana P et al. Mortalidad por cáncer en México: Actualización 2015. *Gac Mex Oncol* 2018; 17:28-34.
4. Seetharam M, Kolla KR, Chawla SP. Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Review of Treatments and New Pharmacotherapies. *Clin Oncol* 2018; 3 (1426): 1-10.
5. National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma. Guidelines Version 2.2019.

6. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res* 2016; 6: 20.
7. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. World Health Organization Classification of tumours of soft tissue and bone, 4th ed, IARC Press, Lyon 2013.
8. Sinha S, Peach AH. Diagnosis and management of soft tissue sarcoma. *BMJ* 2010; 341: c7170.
9. Eastley N, Green PN, Ashford RU. Soft tissue sarcoma. *BMJ* 2016; 352: i436.
10. Scoggins CR, Pisters PW. Diagnosis and management of soft tissue sarcomas. *Advances in Surgery* 2008; 42: 219-228.
11. Casali PG, Abecassis N, Bauer S, Biagini R, Bielack S, Bonvalot S et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (suppl 4): iv51-iv67.
12. Seetharam M, Kolla KR, Chawla SP. Metastatic soft tissue sarcomas: A review of treatments and new pharmacotherapies. *Clin Oncol* 2018; 3:1426.
13. Judson I, Radford JA, Harris M, Blay JY, van Hoesel Q, le Cesne A et al. 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. *Eur J Cancer* 2001; 37: 870-877.
14. Doroshow JH. Topoisomerase II Inhibitors: Anthracyclines. En: Chabner BA, Longo DL (eds). *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*. 5th ed, Estados Unidos: Lippincott Williams & Wilkins, 2011; pp: 356-391.
15. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernández-Boussard T, McLeod H, Klein TE et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21(7): 440-446.
16. Doxorubicin. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. 2017.
17. Tacar O, Sriamornsak P, Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular actio, toxicity and novel drug delivery systems. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2012. 65: 157-170.
18. Chatterjee K, Zhang J, Honbo N, Karliner JS. Doxorubicin cardiomyopathy. *Cardiology* 2010. 115: 155-162.
19. Benjamin RS, Wiernik PH, Bachur NR. Adriamycin: a new effective agent in the therapy of disseminated sarcomas. *Med Pediatr Oncol* 1975; 1(1): 63-76.

20. Schoenfeld DA, Rosenbaum C, Horton J, Wolter JM, Falkson G, DeConti RC. A comparison of adriamycin versus vincristine and adriamycin, and cyclophosphamide versus vincristine, actinomycin-D, and cyclophosphamide for advanced sarcoma. *Cancer* 1982; 50: 2757-2762.
21. Smith MA, Ungerleider RS, Horowitz ME, Simon R. Influence of doxorubicin dose intensity on response and outcome for patients with osteogenic sarcoma and Ewing's sarcoma. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(20): 1460-70.
22. Pang A, Carhini M, Maki RG. Contemporary therapy for advanced soft-tissue sarcomas in adults. A review. *JAMA Oncol* 2016; 2(7): 941-947.
23. Nielsen OS, Dombernowsky P, Mouridsen H, Daugaard S, van Glabbeke M, Kirkpatrick A et al. Epirubicin is not superior to doxorubicin in the treatment of advanced soft tissue sarcomas. The experience of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Sarcoma* 2000; 4: 31-35.
24. Chawla SP, Papai Z, Mukhametshina G, Sankhala K, Vasylyev L, Fedenko A et al. First-line idoxorubicin vs doxorubicin in metastatic or locally advanced unresectable soft-tissue sarcoma. A phase 2b randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2015; 1(9): 1272-1280.
25. Chawla SP, Ganjoo KN, Schuetze S, et al. Phase III study of idoxorubicin vs investigators' choice as treatment for relapsed/refractory soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl; abstr 11000).
26. Safra T. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Oncologist* 2003; 8(suppl 2): 17-24.
27. Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H et al. Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS ONE* 2017; 9: 1-11.
28. Rafiyath SM, Rasul M, Lee B, Wei G, Lamba G, Liu D. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs conventional anthracyclines: a meta-analysis. *Experimental Hematology & Oncology* 2012; 1:10.
29. Savina M, Le Cesne A, Blay JY, Ray-Coquard I, Mir O, Toulmonde M et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARcoma in a real-life setting: the METASARC observational study. *BMC Medicine* 2017; 15(78): 1-11.
30. Grenader T, Goldberg A, Hadas-Halperin I, Gabizon A. Long-term response to pegylated liposomal doxorubicin in patients with metastatic soft tissue sarcomas. *Anticancer Drugs* 2009; 20(1): 15-20.