

Cisplatino y doxorubicina en sarcomas avanzados de partes blandas: esquema de primera línea

Cisplatin plus doxorubicine in advanced soft tissue sarcoma: first line chemotherapy

Calderillo-Ruiz G¹, Juárez-Solís E¹, Gallardo-Rincón D¹, Padilla-Rosciano A², Domínguez-Parra L², Albarrán-García A⁴, Cano-Blanco C¹, Trejo-Durán GE³.

▷ RESUMEN

La quimioterapia estándar en sarcomas de partes blandas avanzada (SPB), debe incluir doxorubicina con otro fármaco, siendo la ifosfamida la más utilizada.

Objetivo: Evaluamos la eficacia y toxicidad de la combinación doxorubicina y cisplatino como tratamiento de primera línea en pacientes con SPB inoperables.

Material y métodos: Fueron incluidos 31 pacientes con el diagnóstico de SPB localmente avanzado o metastático irresecable sin quimioterapia previa. Recibieron cisplatino 100 mg/m² día 1 y doxorubicina 70 mg/m² día 1 cada 21 días.

Resultados: Fueron 20 mujeres y 11 hombres con edad media de 53 años (intervalo 21-74), de localización predominante en extremidades en 18 casos, seguido de tronco en 8 y retroperitoneo en 5. La enfermedad metastásica se presentó en 21 pacientes y el resto con enfermedad localmente avanzada. Los tipos histológicos más frecuentes fueron el sarcoma sinovial en 9 casos, histiocitoma fibroso maligno y liposarcoma en 5 cada uno y leiomyosarcoma en 4. El número promedio de ciclos por pacientes fue de 4 (intervalo 2-8), lográndose 35.5% de respuestas globales (1 respuesta completa y 10 respuestas parciales), 32.1% de enfermedad estable y 32.1% de enfermedad progresiva. Los sarcomas de

▷ ABSTRACT

The standard chemotherapy for soft tissue sarcoma (STS) must include doxorubicine with another drug, ifosfamide is the most used.

Objective: *To evaluate the efficacy and toxicity of the combination doxorubicine and cisplatin as first-line treatment in patients with irresectable soft tissue sarcoma.*

Material and methods: *Thirty one patients were included; they had STS diagnosis, locally advanced or irresectable metastatic, without previous chemotherapy. They received cisplatin 100 mg/m² (day one) and doxorubicine 70 mg/m² (day one), every 21 days.*

Results: *Twenty women and eleven men with median age of 53 years (interval 21-74), predominantly localized in limbs (18 cases); eight in trunk, and five in retroperitoneum. Twenty one patients had metastatic disease; the rest had locally advanced disease. The most frequent histological types were synovial sarcoma (9 cases); malignant fibrosis histiocytoma and liposarcoma (5 cases); and leiomyosarcoma (4 cases). The average cycle per patient was 4 (interval 2-8). It had 35.5% global outcomes (1 complete outcome and 10 partial outcomes); 32.1% stable disease, and 32.1% progressive disease. The sarcomas in the limbs had the highest global outcome with 59%, higher to 12% in the trunk, and 0% in retroperitoneum. The group median survival was 13 months. Surgical resection*

1 Oncólogo Médico. 2 Cirujano Oncólogo, 3Oncólogo Radioterapeuta, 4Médico General.

Correspondencia: Dr. Germán Calderillo. Sociedad Médica, Instituto Nacional de Cancerología. Av. Sn. Fernando núm. 22, Col. Sección

16, Del. Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F. Tel. 56-28-04-00, ext. 829 o 427

Correo electrónico: calderillo06@yahoo.com.mx

las extremidades fueron los de más alta respuesta global con 59%, superiores a 12% en el tronco y 0% en retroperitoneo. La supervivencia media del grupo fue de 13 meses. En 8 pacientes se logró resección quirúrgica posterior a la quimioterapia y en 3 casos se aplicó radioterapia. La toxicidad grado 3-4 más común fue neutropenia 71%, leucopenia 32%, náusea y vómito 32%, anemia 9%, trombocitopenia 6% y astenia 6%.

Conclusión: La combinación cisplatino-doxorubicina es un régimen activo con toxicidad tolerable, siendo la neutropenia, náusea y vómito los principales eventos adversos. En los pacientes con enfermedad resecable después de la quimioterapia se logró mayor supervivencia. Son necesarios más estudios para evaluar el papel del tratamiento combinado en el tratamiento de pacientes con SPB.

Palabras clave: cisplatino, doxorubicina, sarcomas partes blandas.

after chemotherapy was accomplished in 8 patients; radiotherapy was applied in 3 cases. The most common toxicity (grade 3-4) was neutropenia 71%, leukopenia 32%, nausea and vomiting 32%, anaemia 9%, thrombocytopenia 6%, and asthenia 6%.

Conclusion: *The combination cisplatin-doxorubicine is an active regime with tolerable toxicity; the main side effects were neutropenia, nausea and vomiting. In patients with resectable disease, after chemotherapy, higher survival was accomplished. It is necessary to assess the combined treatment role in the treatment for STS patients.*

Key words: *cisplatin, doxorubicine, soft tissue sarcoma.*

► INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas del adulto constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con poca incidencia. Su respuesta a quimioterapia es limitada, por lo que la cirugía es el abordaje óptimo para alcanzar tasas de supervivencia de largo plazo. Desafortunadamente, 40-60% de los pacientes con esta clase de neoplasias desarrollan metástasis después del tratamiento local, lo cual demanda una terapia adyuvante efectiva. En la enfermedad metastásica o recurrente no resecable la combinación de ifosfamida más doxorubicina se ha convertido en el manejo estándar. Las respuestas globales oscilan entre 34 y 68% con dosis altas, aunque con mayor toxicidad y requerimiento de apoyo con factores estimulantes de colonias.^{1,2}

Históricamente, el cisplatino ha demostrado causar bajas respuestas al indicarse en sarcomas avanzados de partes blandas. Desde 1979, Karakousis y cols. probaron este compuesto y observaron respuestas que variaban entre 18 y 28%; sin embargo, estos resultados no han sido corroborados en la literatura por otros autores, en el mejor de los casos sólo se reportaban tasas de respuesta de 6%.³⁻⁵ Otros investigadores han estudiado también el uso de cisplatino, pero en dosis mayores a 100 mg/m² por ciclo de tratamiento con respuestas de hasta 15%, aunque a expensas de una mayor toxicidad, por lo que cisplatino se ha considerado un fármaco de uso limitado en esta patología.⁶⁻⁹

La combinación de cisplatino con doxorubicina y mitomicina fue previamente evaluada en la Clínica Mayo, el porcentaje de respuesta fue 32%, con una tasa de supervivencia media de 8 meses, que no difiere significativamente de lo alcanzado con la combinación de ifosfamida + doxorubicina con dosis estándares, aunque con una toxicidad menor a la atribuida a este último esquema.¹ Un reporte reciente de Kalofonos y cols. nos habla del manejo con doxorubicina, a razón de 75 mg/m² en 3 días + cisplatino a razón de 100 mg/m² en el primer día en una población de 30 pacientes con enfermedad avanzada o metastásica, se obtuvo una tasa de respuesta global de 17%, así como una tasa de supervivencia media de 11.5 meses.¹⁰

Doxorubicina es un fármaco que, desde los reportes iniciales de eficacia, mostró un rango de respuesta de 20-25% (con 38% en la actualidad, administrada en dosis altas), por ello se perfiló como el medicamento de elección en sarcomas de partes blandas. En pacientes con osteosarcoma candidatos a quimioterapia una de las combinaciones de quimioterapia estándar es cisplatino + doxorubicina, por ello nosotros ensayamos esta combinación en sarcomas de partes blandas.

Este equipo de investigadores ensayó la combinación cisplatino + doxorubicina en pacientes con enfermedad avanzada o metastásica irresecable, con el objetivo de evaluar el porcentaje de respuesta, toxicidad, supervivencia y beneficio clínico.

Tabla 1.

Características de los pacientes.

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

▷ PACIENTES Y MÉTODOS

En total, 31 pacientes (once mujeres y veinte hombres) con diagnóstico de sarcoma de partes blandas de alto grado, avanzado o metastático y no resecable, recibieron la combinación cisplatino + doxorubicina entre noviembre del 2001 y junio del 2003. El estudio es de cohorte histórica retrospectiva.

▷ ESQUEMA TERAPÉUTICO

Se administró cisplatino en dosis de 100 mg/m² por vía IV/4 horas de infusión, más doxorubicina en dosis de 60 mg/m² por vía IV/60 minutos de infusión en el mismo día de tratamiento. Todos los pacientes recibieron hidratación previa y antieméticos (inhibidores de la 5-hidroxitriptamina), esteroides (dexametasona [16 mg]), además se forzó diuresis osmótica con manitol (250 mL, al 20%). Este esquema se repitió cada 21 días. En pacientes con toxicidad grado 2 o más (excepto alopecia) al momento de la siguiente aplicación de quimioterapia fueron diferidos una o dos semanas para su recuperación. En caso de mayor tiempo se suspendió definitivamente la quimioterapia.

Se utilizaron los criterios de toxicidad del Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos, así como criterios para ajuste de dosis. Previamente a cada ciclo, se evaluó con biometría hemática y química sanguínea con

Tabla 2.

Tipos histológicos

Tipo	No.	%
Sarcoma sinovial	9	29
Histiocitoma fibroso maligno	5	16.2
Liposarcoma	5	16.2
Leiomiomasarcoma	4	13
Sarcoma indiferenciado	2	6.5
Sarcoma fusocelular	2	6.5
Sarcoma pleomorfo	2	6.5
Sarcoma alveolar	1	3
Fibrosarcoma	1	3

cálculo de depuración de creatinina. La evaluación de la respuesta se llevó a cabo cada 2 ciclos de quimioterapia, de acuerdo con las guías de la Organización Mundial de la Salud y estudios de imagen (TC) de la región o regiones afectadas. Los pacientes eran considerados para medición de respuesta si ya habían recibido, por lo menos, 2 ciclos de quimioterapia.

▷ ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Por tratarse de un estudio retrospectivo, que no tuvo grupo control, se realizó solamente estadística descriptiva, los resultados fueron presentados en porcentajes, medias y medianas.

▷ RESULTADOS

Entre noviembre del 2001 y junio del 2003, se trataron un total de 31 pacientes con el esquema de quimioterapia cisplatino + doxorubicina. Las características demográficas se presentan en la **Tabla 1**. De los 31 pacientes, 20 fueron mujeres (65%) y 11 hombres (35%), con una edad media de 53 años (intervalo = 21-74 años). La localización predominante fue en extremidades, con 18 pacientes (58%), seguida del tronco, con 8 pacientes (25%), y retroperitoneo, con 5 pacientes (17%). La etapa clínica metastásica o recurrente se presentó en la mayor parte de pacientes, con 21 casos (67.5%), mientras que el cáncer localmente avanzado sólo en 10 pacientes (32.5%). Los tipos histológicos fueron diversos (**Tabla 2**), con el sarcoma sinovial como el más común, con nueve

Tabla 3.

Respuesta objetiva relacionada al sitio del tumor primario

Sitio	No. casos	RO	RC	RP	EE	EP
Extremidades	17	10	1	9	4	3
Tronco	9	1	0	1	4	4
Retroperitoneo	5	0	0	0	2	3

RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva.

Tabla 4.

Respuestas por tipo histológico

Tipo histológico	No. casos	RO	RC	RP	EE	EP
Sarcoma sinovial	9	5	0	5	2	2
Histiocitoma fibroso maligno	5	3	0	3	1	1
Liposarcoma	5	2	1	1	0	3
Leiomiocarcoma	4	0	0	0	2	2
Otros	8	1	0	1	5	2
Total	31	11	1	10	10	10

RO: respuesta objetiva, RC: respuesta completa, RP: respuesta parcial, EE: enfermedad estable, EP: enfermedad progresiva

casos (29%), seguido del histiocitoma fibroso maligno y del liposarcoma, con cinco casos cada uno (16.2%). Todos los tipos histológicos en esta población fueron de “alto grado”.

▷ QUIMIOTERAPIA

Se aplicaron un total de 126 ciclos de quimioterapia con un rango de 2-8, y una media de 4 ciclos. Se administraron a una intensidad de dosis de 83% para cisplatino y de 85% para doxorubicina. La modalidad de tratamiento principal fue la paliativa, en un total de 23 pacientes (74%), y la de inducción en 8 pacientes (26%).

▷ RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En general, se observaron respuestas objetivas en 11 pacientes (35.5%), una respuesta completa (3.4%) y diez parciales (32.1%). El caso de respuesta completa, fue en una mujer de 60 años con histiocitoma fibroso maligno de glúteo, lográndose resección después de 5 ciclos,

Tabla 5.

Supervivencia

	N	Mediana en meses	Intervalo
Global	31	13	2-32
Con respuesta	11	13	4-32
Completa	1	32	NA
Parcial	10	12.5	4-30
Enfermedad estable	10	14.5	2-30
Progresión	10	11.5	3-21

Tabla 6.

Supervivencia libre de progresión

	N	Mediana en meses	Intervalo
Con respuesta objetiva	11	5	2-24
Enfermedad estable	10	2	2-20

con confirmación histológica de respuesta completa. Se observó enfermedad estable en diez casos (32.1%) y los restantes diez (32.1%) cursaron con progresión. Las respuestas analizadas por localización del tumor se observan en la **Tabla 3**. El grupo de sarcomas de extremidades mostró el mayor porcentaje de respuestas objetivas (59%), seguido del grupo de tronco (12%), mientras que no se observó respuesta alguna entre los de retroperitoneo, quienes se mantuvieron con enfermedad estable en 40% y con progresión en 60%.

En la **Tabla 4** se observan los tipos histológicos que más respuestas globales presentaron, siendo el histiocitoma fibroso maligno y el sarcoma sinovial (con 60 y 56%, respectivamente), en tanto que ningún leiomiocarcoma mostró respuesta objetiva.

▷ SUPERVIVENCIA GLOBAL Y SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN

La supervivencia se calculó en medianas: la global para todos los pacientes fue de 13 meses. En este grupo de pacientes, aquellos con enfermedad estable lograron la mayor supervivencia, con 14.5 meses y con un intervalo de 2 a 30 meses (**Tabla 5**). La supervivencia libre de progresión observada en pacientes que respondieron fue de 5 meses, con un intervalo de 2 a 24 meses, mientras que en quienes tuvieron enfermedad estable fue de sólo 2 meses, con un intervalo de 2 a 20 meses (**Tabla 6**).

Tabla 7.

Pacientes que recibieron quimioterapia de inducción

Sitio	#	Respuesta	Tratamiento posterior	Recurrencia (meses)	Tratamiento posterior	Estado actual	SV Meses
E	P1	Progresión	Resección segmentaria + RT a residual	Progresión (12)	Soporte médico	MCAT	14
E	P2	Completa	Resección completa	Pleura (4)	Cirugía	VSAT	32
E	P3	Parcial	Resección completa + QT 2 ciclos	No	No	VSAT	32
E	P4	Parcial	QT/RT + Resección completa	No	No	VSAT	30
E	P5	Estable	Resección compartamental + RT	No	No	VSAT	25
E	P6	Progresión	Resección marginal	Cuello (2)	Cirugía + RT al residual	VCAT	21
E	P7	Parcial	Hemipelvectomía	Pulmón (6)	Soporte médico	VCAT	11
RP	P8	Progresión	Resección incompleta	–	Soporte médico	MCAT	15

RT: radioterapia, QT: quimioterapia, SV: sobrevida, E: extremidades, RP: retroperitoneo, VSAT: vivo sin actividad tumoral, VCAT: vivo con actividad tumoral, MCAT: murió con actividad tumoral.

Tabla 8.

Toxicidad hematológica

Toxicidad (OMS)	Número de casos (n)				
	0	1	2	3	4
Leucopenia	8	5	8	8	2
Neutropenia	5	2	2	13	9
Anemia	16	8	4	2	1
Trombocitopenia	27	0	2	0	2

De 10 pacientes con enfermedad localmente avanzada, recibieron quimioterapia de inducción, en ocho pudieron ser sometidos a tratamiento posterior, de los cuales siete fueron de extremidades y uno de retroperitoneo (**Tabla 7**). En ellos, se realizó el máximo esfuerzo terapéutico, complementándose con resección completa o parcial y en tres casos además radioterapia local. Se observó que cuatro pacientes se encuentran vivos y sin datos de actividad tumoral, con una supervivencia de 25, 30, 31 y 32 meses; otros dos pacientes vivos con actividad tumoral, con una supervivencia de 11 y 21 meses, y dos pacientes muertos por progresión tumoral, con una supervivencia de 14 y 15 meses. De los restantes 2 casos en quimioterapia de inducción, progresaron sin posibilidad quirúrgica.

▷ TOXICIDAD

Los 31 pacientes fueron incluidos en la evaluación de toxicidad. De la toxicidad hematológica grado 3-4, se observó leucopenia en 10 pacientes (32%), neutropenia

Tabla 9.

Causas de hospitalización

Toxicidad	N
Náuseas y vómitos	5
Anemia y transfusión sanguínea	3
Neutropenia y fiebre	2
Oclusión intestinal	2
Malestar general	2
Neumotórax espontáneo	2
Neutropenia y herpes labial	1
Bacteriemia asociada a catéter	1
Trombosis venosa profunda	1
Neumonía	1

en 22 (71%), anemia en 3 (9%) y trombocitopenia en 2 pacientes (6%) (**Tabla 8**). En 7 pacientes hubo necesidad de hospitalización, 3 para transfusión sanguínea por anemia, 2 por neutropenia más fiebre, 1 por neutropenia más herpes labial y 1 por pancitopenia. De la toxicidad no hematológica grado 3-4, la náusea y vómito fue lo más frecuente (32%) seguido por astenia (6%). Otros internamientos fueron realizados en 14 pacientes por deshidratación por vómitos en 5, suboclusión intestinal en 2 (pacientes con tumor retroperitoneal), malestar general en 2 casos, trombosis venosa profunda de pierna en 1 caso, bacteriemia asociada a catéter central en un caso, neumotórax asociado a actividad tumoral en 2 y neumonía sin alteraciones hematológica en 1 caso (**Tabla 9**).

▷ DISCUSIÓN

Evaluamos en 31 pacientes la eficacia clínica y toxicidad de la combinación doxorubicina y cisplatino como tratamiento de primera línea en sarcomas de partes blandas. El régimen es de fácil administración y generalmente en nuestro centro se aplicó de forma ambulatoria. El principal sitio de afección fueron las extremidades, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura mundial para este tipo de tumores.¹¹ Considerando lo diverso de los tipos histológicos y lo variable en la sensibilidad a quimioterapia con pronósticos diferentes,¹² sólo se incluyeron casos de alto grado siendo el sarcoma sinovial el más común.

En nuestro estudio sólo un paciente presentó respuesta patológica completa y en 10 casos fue parcial. Una variedad de diferentes agentes citotóxicos han sido evaluados en sarcomas de partes blandas por varias décadas. En la mayoría de ellos, se ha demostrado actividad marginal al orden del 10% (doxorubicina, epirubicina, ifosfamida, DTIC, cisplatino, taxanos, gemcitabine).^{13,14} Se han ensayado varias combinaciones, siendo la de doxorubicina e ifosfamida las más aceptadas con rangos de respuesta entre 20 y 30% a dosis convencionales.^{15,17} En nuestro grupo se logró respuesta objetiva del 36%, siendo superior al promedio del esquema más utilizado. Éste puede explicarse por varios factores, entre ellos, que 55% de los pacientes fueron sarcomas de localización primaria en extremidades y 52% comprendió a sarcoma sinovial, histiocitoma fibroso maligno y sarcoma indiferenciado. Datos observados en dos reportes de Patel^{18,19} de 33 y 79 pacientes evaluados sometidos a altas dosis de doxorubicina e ifosfamida encontró altos porcentajes de respuesta hasta del 80% cuando cumplían 2 requisitos: sitio primario en extremidades y sarcoma de alto grado (arriba referidos). Existe poca información de resultados con combinaciones de quimioterapia que incluyen cisplatino con alguna antraciclina, Edmonson en 1985,²⁰ publicó la combinación de doxorubicina, mitomicina y cisplatino en sarcomas de partes blandas con respuesta global del 43%. Posteriormente, Jelic en 1997 con dosis altas de epirubicina y cisplatino (100 mg/m²) con respuesta del 54%.²¹ Kalofonos en el 2004 presenta la combinación doxorubicina a 25 mg/m² días 1-3 y cisplatino 100 mg/m² en 30 pacientes con sarcomas de partes blandas con 16.7% de respuesta objetiva;¹⁰ a diferencia de nuestro estudio, ellos incluyeron pacientes con tipos histológicos malos respondedores a quimioterapia y 75% con enfermedad metastásica.

La mediana de supervivencia global para nuestros pacientes fue de 13 meses. De los diversos reportes para pacientes con sarcomas avanzados la supervivencia media oscila entre 9 y 14 meses, siendo en el grupo que

presentamos dentro de lo esperado. Del reporte con cisplatino y doxorubicina publicado en el 2004,¹⁰ la supervivencia media fue de 11.5 meses. Nosotros observamos en el grupo de pacientes con enfermedad estable posquimioterapia, una supervivencia media de 14.5 meses, esto puede justificarse por el número pequeño de pacientes que tenemos. El único paciente que tuvo respuesta patológica completa ha permanecido vivo a 32 meses del término del tratamiento.

El 67% de nuestros casos se presentó con enfermedad metastásica, siendo 10 con enfermedad localmente avanzada. En ellos se intentó quimioterapia de inducción, que con un manejo combinado de cirugía y radioterapia fue el grupo con mayor supervivencia. En el 2000 Patel y cols. reportaron el uso de quimioterapia a base de doxorubicina e ifosfamida en pacientes con sarcomas de extremidades, con beneficio en resecabilidad y supervivencia, años después Pisters y Patel publican el uso de tratamiento neoadyuvante con doxorubicina con radioterapia concomitante.²² Datos recientes apoyan el cambio de estrategia en este grupo de enfermos, donde habrá que considerar el manejo multimodal con quimioterapia, radioterapia y cirugía.

El perfil de toxicidad observado en nuestros enfermos fue aceptable, siendo la toxicidad hematológica la más común. Tuvimos alto porcentaje de neutropenia grado 3-4 (71%) y 13% de neutropenia febril. Comparativamente con la combinación doxorubicina-ifosfamida o altas dosis de ifosfamida, han reportado neutropenia grado 3-4 del 60 al 100% con neutropenia febril hasta 39%.^{19,23,24} La trombocitopenia grado 3-4 ha sido referida hasta 30%,²³ siendo en nuestro grupo significativamente menor del 6%. De eventos de anemia grado 3-4, se observó en 5 casos siendo en 3 de ellos motivo de hospitalización. Tuvimos 21 hospitalizaciones, 12 directamente relacionadas al tratamiento citotóxico y 9 secundarias a la actividad tumoral. Estos internamientos similares a lo informado por otros autores.

Han sido evaluadas una gran variedad de combinaciones con quimioterapia en ensayos fase II-III que incluyen doxorubicina e ifosfamida. Actualmente, se han utilizado los taxanos (principalmente docetaxel), gemcitabine e incluso terapias blanco como un inhibidor de tirosin cinasa²⁵ sin lograr superar a la doxorubicina a dosis de 75 mg/m² cada 3 semanas. Se ha tenido una variabilidad en los resultados tanto de eficacia como de tolerancia, ya que en diversos estudios se han incorporado los factores estimulantes de colonias. Los agentes alquilantes son el segundo grupo de medicamentos más utilizados en esta enfermedad, con la ifosfamida como la más activa. La combinación doxorubicina e ifosfamida ha sido utilizada

extensamente.²⁶ El cisplatino derivado de los platinos ha sido promisorio con actividad demostrada en sarcomas de hueso y pediátricos. Nuestros resultados confirman actividad aceptable y comparable con la combinación estándar con toxicidad moderada, pero manejable. En caso de indicar esta combinación habrá que considerar el uso de factores estimulantes de colonias y agregar al manejo profiláctico con antieméticos del tipo de aprepitant, ya que este fármaco no existía en el mercado cuando administramos cisplatino en nuestros enfermos de esta revisión retrospectiva.

▷ CONCLUSIÓN

La combinación cisplatino-doxorrubicina es activo y tolerable. Llamando la atención la mayor supervivencia en pacientes con enfermedad resecable después de la quimioterapia e incluso de algunos con radioterapia. Futuros estudios deberán evaluar el papel del tratamiento multimodal en el manejo de pacientes con sarcomas de partes blandas avanzados.

Bibliografía

1. Edmonton JH, Ryan LM, Blue RH *et al.* Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1993;11:1269-1275.
2. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
3. Karakousis CP, Holtermann OA, and Holyoke ED. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in metastatic soft tissue sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2071-2075.
4. Samson MK, Baker LH, Benjamin RS, Lane M, Plager C. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) in advanced soft tissue sarcomas: A southwest oncology group study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:2027-2029.
5. Sarna G, Skinner DG, Smith RB, Zigelboim J, Goodnight JE, Feig S. Cis Dichlorodiammineplatinum (II) alone and combination in the treatment of testicular and other malignancies. *Cancer Treat Rep* 1980;64:1077-1082.
6. Bramwell VHC, Brugarolas A, Mouridsen HT *et al.* EORTC phase II study of cisplatin in CYVADIC resistant soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer* 1979;15:1511-1513.
7. Brenner J, Magill GB, Sordillo PP, Cheng EW, Yagoda A. A phase II trial of cisplatin (CDDP) in previously treated patients with advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 1982;50:2031-2033.
8. Sordillo PP, Magill GB, Brenner J, Cheng EW, Dosik M, Yagoda A. Cisplatin: A phase II evaluation in previously untreated patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 1987;59:884-886.
9. Thomas Budd, Barbara Metch, Stanley P. Balcerzak *et al.* High dose Cisplatin for metastatic soft tissue sarcoma. *Cancer* 1990;65:866-869.
10. Kalofonos HP, Bafaloukos D, Kourelis TG *et al.* Adriamycin and Cisplatin as first-line treatment in unresectable locally advanced or metastatic adult soft tissue sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2004;27(3):307-311.
11. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:1841-1891.
12. Coindre JM, Terrier P, Guillou L *et al.* Predictive value of grade for metastasis development in the main histological types of adult soft tissue sarcomas: a study of 1240 patients from the French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group. *Cancer* 2001;91:1914-1926.
13. Maki RG, Wathen JK, Patel SR *et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002. *J Clin Oncol* 2007;22:2755-2763.
14. Maki RG. Gemcitabine and docetaxel in metastatic sarcoma: past, present and future. *Oncologist* 2007;12:999-1006.
15. O'Bryan R, Baker L, Gottlieb J *et al.* Dose response evaluation of Adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977;39:1940-1948.
16. Benjamin RS, Legha SS, Patel SR *et al.* single agent ifosfamide studies in sarcomas of soft tissue and bone: the MD Anderson experience. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;31(Suppl 2):S174-S179.
17. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H *et al.* doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: A randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1537-1545.
18. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Results of two consecutive trials of dose-intensive chemotherapy with doxorubicin and ifosfamide in patients with sarcomas. *Am J Clin Oncol* 1998;21:317-321.
19. Patel SR, Vadhan-Raj S, Burgess MA *et al.* Dose intensive chemotherapy with Adriamycin, ifosfamide and growth factors in chemotherapy naive patients with sarcomas. *Sarcoma* 1997;1:198 (abstr).
20. Edmonson JH, Long HJ, Richardson RL. Phase II study of a combination of mitomycin, doxorubicin and cisplatin in advanced sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:400-5.
21. Jelic S, Kovcin V, Milanovic N *et al.* Randomised Study of High-Dose Epirubicin versus High-Dose Epirubicin-Cisplatin Chemotherapy for Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Eur J Cancer* 1997;33:220-225.
22. Pisters PW, Patel SR, Prieto VG *et al.* Phase I trial of preoperative doxorubicin based concurrent chemoradiation and surgical resection for localized extremity and body wall soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2004;22:3375-3380.
23. Patel SR, Vadhan-Raj S, Papadopolous N *et al.* High-dose ifosfamide in bone and soft tissue sarcomas: results of phase II and pilot studies—dose-response and schedule dependence. *J Clin Oncol* 1997;15:2378-2384.
24. Nielsen OS, Judson I, van Hoesel Q *et al.* Effect of high-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. A multicentre phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer* 2000;36:61-67.
25. Ray-Coguard I, Le Cesne A, Whelan JS *et al.* A phase II study of gefitinib for patients with advanced HER-1-expressing synovial sarcoma refractory to doxorubicin containing regimens. *Oncologist* 2008;13:467-473.
26. Spira AI, Ettinger DS. The use of chemotherapy in soft tissue sarcomas. *Oncologist* 2002;7:348-59.