



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
“CENTRO MEDICO NACIONAL ISSSTE 20 DE NOVIEMBRE”**

“SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOSIS DENSAS DE PACLITAXEL EN PRIMERA LÍNEA DE
TRATAMIENTO PARA SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS METASTASICOS”

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ONCOLOGIA MEDICA

PRESENTA:

DR JOSUE MORA PEREZ

ASESOR: DR FERNANDO ALDACO SARVIDE



MEXICO

D.F JULIO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



“CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE”

“SEGURIDAD Y EFICACIA DE DOSIS DENSAS DE PACLITAXEL EN PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO PARA SARCOMAS DE TEJIDOS BLANDOS METASTASICOS”

**DR JOSUE MORA PEREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL**

**DR FERNANDO ALDACO SARVIDE
ONCOLOGIA MEDICA
ASESOR DE TESIS**

**DRA. AURA ERAZO ARGENTINA VALLE SOLIS
TITULAR CURSO ONCOLOGIA MEDICA**

**DRA GUADALUPE CERVANTES SANCHEZ
JEFE SERVICIO ONCOLOGIA MEDICA**

**DR. ARNOLDO RAUL ESPARZA AVILA
JEFE DE ENSEÑANZA**



DEDICATORIA:

A mis Padres por ser apoyo incondicional, A mi hermana Elda, Gabriela, Adriana y Jeremías por tenerme paciencia, a mis sobrinos Jonathan, Yael, Héctor, Sofíay Valeria por siempre tratar de sacarme una sonrisa. A ellos son los que dedico este trabajo.

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por darme siempre lo que necesito, conservar mi salud, mis valores y no permitirme claudicar para lograr mis metas

Al servicio de Oncologia Medica del CMN 20 de noviembre, al personal de Enfermería, por escucharme y apoyarme.

Dra Guadalupe Cervantes, Dra Laura Torrecillas, Dra Aura Erazo, Dra Patricia Cortes, Dra Guadalupe Diaz, Dr Alejandro Juarez, Dr Fernando Aldaco, Dra Perla Perez, por haberse convertido en mis maestros y enseñarme que la oncologia medica no es solo numeros, ni efectos adversos, es una lucha constante para ganar tiempo, en donde nosotros proporcionamos las herramientas para que nuestro paciente salga a la guerra, aunque no siempre se gane

A mis compañeros de Oncologia Medica y Quirurgica por todas las experiencias, a mis hermanos del Hospital Fernando Quiroz, Rosaura Benitez, Andrea Nuñez, Elizabeth Leon, Yocelyn Cruz, David Acosta, Enrique Torres, Raquel Curiel, Nuri, porque ellos me conocieron desde que desea convertirme en oncologo y me propocionaron momentos inolvidables



INDICE

Título	1
Firmas	2
Dedicatoria y Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
Marco Teórico	6
Justificación de Estudio	20
Hipótesis	21
Objetivos	21
Materiales y Métodos	21
Resultados	22
Discusión	26
Conclusiones	28
Bibliografía	29



RESUMEN

Objetivos:

Material y Métodos:

Resultados:

Conclusiones:

Palabras clave:

MARCO TEORICO

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores que en su mayoría se derivan de tejidos derivados del mesoderma embrionario, para su estudio y clasificación se dividen en: sarcomas óseos (osteosarcomas y condrosarcomas), tumores neuroectodermicos primitivos y sarcomas de tejidos blandos.¹⁻⁶

Hay alrededor de 11,410 nuevos casos de sarcoma de tejidos blandos diagnosticados cada año en los Estados Unidos, con 4,400 muertes¹, para México el reporte histopatológico de neoplasias del 2003, reporto 1804 casos (1.64/100000 habitantes) y 493 defunciones.⁷⁻¹¹ La edad de presentación es para menores de 40 años en un 20% y el resto en la 5ta y 6ta década de la vida. La edad media de diagnóstico es 65 años. Aproximadamente el 40% de los pacientes diagnosticados con sarcoma desarrollarán metástasis y morirán por esta causa, por lo que la supervivencia global (SG) a 5 años es del 50-60% para etapas I y II, mientras que para enfermedad metastásica es de 50% al año, aún con tratamiento.¹²

Se han descrito más de 50 subtipos histológicos de sarcomas de tejidos blandos. Los más comunes incluyen al leiomioma (12%), liposarcoma (15%) y sarcoma pleomórfico indiferenciado (28%). Otras histologías incluyen histiocitoma fibroso maligno, sarcomas sinoviales, fibrosarcoma, angiosarcoma; entre otros.² Comparten además de su origen embrionario, un comportamiento biológico agresivo y baja sensibilidad a tratamiento con quimio y radioterapia.



El sistema de estadificación más usado es el de AJCC/UICC actualizado en su séptima edición 2010.³ El tratamiento en etapas I, II y III es quirúrgico, considerando la radioterapia y quimioterapia postquirúrgica (adyuvante) en casos seleccionados para disminuir el riesgo de recurrencia. A pesar de ello las recurrencias locorregionales se presentan en el 13% de los pacientes y el 43% presentan recurrencia a distancia.⁴

En etapas clínicas IV o recurrencias el tratamiento tiene objetivo paliativo y está orientado al control de síntomas por la enfermedad y prolongación de la supervivencia global (SG); siendo la principal opción terapéutica la quimioterapia.^{5,6}

El estándar de manejo para el tratamiento de sarcomas metastásicos en el contexto de primera línea de quimioterapia es la doxorubicina. A pesar de ello las guías norteamericanas (NCCN) y las españolas, recomiendan que en enfermedad metastásica la elección del tratamiento es a criterio del Oncólogo tratante ya que la doxorubicina no ha demostrado impacto en SG.^{5,6} Se ha comparado ifosfamida contra doxorubicina, demostrando similar eficacia, y con menor toxicidad, por lo que este medicamento permanece como el tratamiento de elección en primera línea en Sarcoma de Tejidos Blandos metastásico.⁷

Hay pocos estudios que evalúen el uso de paclitaxel en sarcomas dado la baja incidencia de esta patología. Se ha evaluado paclitaxel con carboplatino en pacientes con sarcomas uterinos recurrentes pero sólo ha sido en estudios Fase 2 con 13 pacientes las cuales estaban con enfermedad avanzada, sin ser candidatos a cirugía o radioterapia, se administró el paclitaxel a una dosis de 135mg/m² cada 3 semanas junto con el carboplatino, encontrándose respuesta parcial en un 15%, así como una mediana libre de progresión de 2.3 meses. Los principales efectos secundarios fueron neuropatía y toxicidad hematológica, principalmente relacionados al carboplatino.⁸

Existen también reportes de casos sobre el uso de paclitaxel/cisplatino/ifosfamida con respuesta parcial, con una enfermedad libre de progresión de 14 meses, pero sólo son 3 casos.⁹ Otros estudios comparan paclitaxel contra doxorubicina, en el contexto de angiosarcomas, encontrando que los pacientes que recibieron paclitaxel 80mg/m² los días 1,8 y 15 en ciclos de 28 días, tuvieron mejores respuestas parciales comparadas con aquellos pacientes que recibieron doxorubicina, con una supervivencia libre de progresión de 12.9 meses, sin embargo, sólo se incluyó 25 pacientes por la baja incidencia de esta enfermedad.¹⁰



Se ha demostrado que los taxanos tienen efectos antiangiogénicos, en particular el paclitaxel inhibe la proliferación de células endoteliales, la motilidad y la invasión de células cancerígenas, debido a la afección de quimiotaxis de las células endoteliales, aunque esto ha sido mostrado únicamente *in vitro*.¹³ El mecanismo de acción de paclitaxel implica la estabilización de los microtúbulos a través de la inhibición del proceso de despolimerización. Esta inhibición de despolimerización se observa durante la metafase/anafase durante el ciclo celular que tiene un amplio espectro de actividad antitumoral, incluyendo los cánceres de mama (incluso aquellos refractarios a antraciclinas), cánceres de pulmón, carcinomas epidermoides de cabeza y cuello, adenocarcinomas gástricos, linfomas, tumores germinales, carcinomas uroteliales de vejiga y sarcoma de Kaposi¹³⁻¹⁷.

El paclitaxel se distribuye en prácticamente todos los tejidos y fluidos del cuerpo, esto se afecta directamente por la dosis y la duración de la infusión, se une a proteínas del cuerpo de un 89 a 98%, el metabolismo es principalmente hepático a través de CYP 2C8, CYP 3A4, con una vida media de 6 horas, y una excreción en las heces en un 70%. Los efectos adversos más comunes informados en la literatura se encuentran la reacción alérgica a los componentes, edema, hipotensión, alopecia, náusea y vómito grado I, y diarrea grado 2-3.¹⁶

Algunos estudios fase 2 han evaluado el uso de Paclitaxel en angiosarcomas.^{8-10,14} Uno de los más relevantes es el del Dr Penel que utilizó paclitaxel semanal en 30 pacientes con angiosarcoma metastásico o irreseccable que habían recibido quimioterapia sistémica, se usó una dosis de 80mg/m² los días 1,8 y 15 con ciclos de 4 semanas, el objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión (SLP) después de dos ciclos, encontrándose una tasa de SLP a los 2 meses de 74%, con una mediana de SLP de 4 meses, demostrando beneficio clínico el uso de paclitaxel en angiosarcomas, siendo superior a los resultados obtenidos con doxorubicina (2.5 meses).¹⁵

Se han realizado estudios en donde se compara paclitaxel semanal a dosis de 80mg/m² días 1,8,15 comparados con docetaxel a 60-75 mg/m² día 1 cada 21 días, en pacientes con angiosarcoma metastásico, encontrándose que en el grupo de paclitaxel semanal, se encontraron 13% de respuestas completas, 40% respuesta parcial, 30% enfermedad estable y 16% progresaron a la enfermedad de un total de 75 pacientes, la mediana de supervivencia libre de enfermedad de 5.8 meses comparado con docetaxel de 3 meses, la supervivencia global para los pacientes con paclitaxel fue de 10.8 meses, comparados con los de docetaxel de 5.5 meses.¹⁸



En otras patologías como el cáncer de mama se ha mostrado incremento en la supervivencia libre de enfermedad (82 vs 75% a 4 años); al reducir el periodo entre los ciclos de administración del paclitaxel manteniendo la dosis trisemanal (lo que se conoce como dosis densas).¹⁹ No ha sido evaluado el uso de dosis densas de paclitaxel (175mg/m²) cada 2 semanas en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos metastásico.

DEFINICION DEL PROBLEMA

Los sarcomas son un grupo heterogéneo de tumores que en su mayoría se derivan de tejidos derivados del mesodermo embrionario, los cuales para su estudio y clasificación se dividen en sarcomas óseos (osteosarcomas y condrosarcomas), tumores neuroectodermicos primitivos y sarcomas de tejidos blandos.¹

La quimioterapia estándar para este tipo de tumores, en el caso de enfermedad metastásica, es la doxorubicina o ifosfamida como monodroga ya que la combinación de fármacos no ha demostrado impacto en la Supervivencia Global (SG)¹⁻⁶ El tratamiento con doxorubicina ha mostrado supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP) de 2.5 meses y una Sobrevida Global de 12 meses, considerándose en la actualidad como estándar de oro para el tratamiento de sarcomas, ya que además ha mostrado mejor perfil de toxicidad que la ifosfamida.⁷

El Paclitaxel en dosis densas ha sido utilizado para el tratamiento de diferentes tipos de tumores metastásicos, mostrando niveles bajos de toxicidad y eficacia en el control de la progresión de la enfermedad alrededor de 3 meses y en el incremento de la sobrevida hasta por 6 meses.^{15, 18} Dados los pobres resultados con el tratamiento considerado como estándar de oro en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos metastásicos, consideramos necesaria la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas, en donde el Paclitaxel administrado en dosis densas podría ocupar un lugar sobresaliente en el tratamiento de esta patología oncológica, por lo que planteamos la siguiente pregunta:

¿Cuál es la seguridad y eficacia de dosis densas de paclitaxel en primera línea de tratamiento para sarcoma de tejidos blandos metastásico?



JUSTIFICACION

La quimioterapia con dexorrubicina considerada estándar de oro para el tratamiento para enfermedad metastásica en sarcomas de tejidos blandos tiene una Sobrevida Libre de Progresión de 2.5meses y una Sobrevida Global de 12 meses.⁷

En el centro Médico Nacional 20 de Noviembre, la experiencia en el servicio de Oncología médica en dos años con el uso de dexorrubicina ha mostrado pobres resultados con 16 pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásicos, obteniéndose un periodo libre de enfermedad máximo de 3 meses y una sobrevida global de 10 meses.

Debido a los pobres resultados alcanzado con las opciones terapéuticas actuales en el tratamiento de sarcomas de tejidos blandos metastásicos y a los buenos resultados observados con el uso de Paclitaxel en angiosarcomas consideramos necesario valorar su uso en dosis densa para identificar su eficacia y seguridad en pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos, esperando mejorar la sobrevida global y el periodo libre de progresión de la enfermedad y de acuerdo a resultados identificarlo como una nueva alternativa de tratamiento de este tipo de enfermedad

HIPOTESIS

La terapia con paclitaxel a dosis densas en sarcomas de tejidos blandos metastásico es segura y eficaz en el control de la progresión de la enfermedad y en el incremento de la supervivencia.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia y seguridad de la terapia con paclitaxel a dosis densas para incrementar la supervivencia y el control de la progresión de la enfermedad en pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásico.

OBJETIVOS PARTICULARES

En pacientes con sarcoma de tejidos blandos metastásicos tratados con Paclitaxel en dosis densas: Conocer la supervivencia libre de progresión. Conocer la supervivencia global

OPERALIZACION DE VARIABLES

INDEPENDIENTES:

Sarcomas de tejidos blandos, estadio clinico, estado funcional

DEPENDIENTES:

Seguridad, eficacia



METODOLOGÍA

Estudio prospectivo, cuasi experimental

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Considerando que no se ha probado la terapia con dosis densas de paclitaxel en pacientes con sarcomas de tejidos blandos metastásicos, proponemos un escrutinio exploratorio tipo piloto con 10 pacientes. Todos los pacientes serán del CMN 20 de noviembre del 2015, estos pacientes, serán reclutados durante el periodo 01 de noviembre del 2013 al 30 de Julio del 2015

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio prospectivo, a todos aquellos pacientes que cumplan con los siguientes criterios de inclusion: Pacientes mayores de 18 años, cualquier tipo de sarcoma de tejidos blandos, confirmado por estudio histopatológico, Pacientes que no hayan recibido quimioterapia para enfermedad metastásica, ECOG 0-2, consentimiento informado firmado, así como Hb >10g/dl, con ALT, AST dentro de límites normales o un Grado 1 por CTCAE versión 4.0, con plaquetas >120000, a estos pacientes se les propondrá quimioterapia sistémica con paclitaxel 175mg/m² cada 2 semanas con apoyo de factor estimulante de colonias por 5 días, se realizarán estudios de imagen cada 4 semanas, estudios de gabinete se realizan antes de cada ciclo de quimioterapia, el paclitaxel se llevará a 10 ciclos, o progresión de la enfermedad, se obtendrá la supervivencia libre de progresión, y supervivencia global

RESULTADOS

Se incluyeron 9 pacientes, encontrándose los siguientes datos, 20% eran hombres, 80 % mujeres, con una media de edad de 48 años con un intervalo de 34 años a 67 años, 45% fueron liposarcomas, 30% fueron leiomiomas, y el 15% restante fueron otros tipos de sarcomas de tejidos blandos (Tabla 1). El 80% de los pacientes tenía un ECOG de 1 y solamente 20% tenía un ECOG de 2.

Todos los pacientes cumplían con los criterios de inclusion, se administró la dosis al 100% en todos los pacientes, con una media de dosis de 290mg de paclitaxel bisemanal, no hubo retrasos en la administración de los ciclos programados



Los eventos adversos grado 1 o grado 2, se muestran en la table 2

Tabla 1 Características de la población

Características	Casos (9 casos)
Sexo	
Masculino	2
Femenino	7
Edad	
30-40 años	2
41-50 años	3
51-60 años	2
>61 años	2
ECOG	
0	
1	7
2	2
Tipo Histologico	
Liposarcoma	4
Leiomiomasarcoma	3
Otros	2
Cirugía al tumor primario	
Si	7
No	2
Radioterapia adyuvante	
Si	4
No	5
Quimioterapia adyuvante	
Si	1
No	8
Sitio de metastasis	
Hueso	
Pulmon	7
Hepatico	
Locorregional	2



Tabla 2 Eventos adversos

Evento Adverso	Casos
	9 pacientes
Alopecia	
Grado 1	
Grado 2	9 pacientes
Mucositis	
Grado 1	9 pacientes
Grado 2	
Parestesias	
Grado 1	7 pacientes
Grado 2	2 pacientes
Elevación de enzimas hepáticas	
Grado 1	1 Pacientes
Grado 2	

Se realizó un medio de seguimiento de 16 meses encontrándose una supervivencia libre de progresión de 1.4 meses para toda la población, sin embargo, al poner por tipo histológico encontramos con el liposarcoma se encuentra con una supervivencia libre de progresión de 2.4 meses, leiomiomasarcoma 1 mes, los otros 2 pacientes tuvieron un Schwannoma de mano izquierda, con una supervivencia libre de progresión de 15 días, el otro paciente tenía un sarcoma sinovial monofásico epitelial de pulmón, este paciente tuvo una supervivencia libre de progresión de 1.5 meses. Solo una paciente terminó los 10 ciclos de paclitaxel bisemanal al momento del corte del estudio que fue el 15 de Julio del 2015, la media de ciclos para los pacientes fue de 3 ciclos, sin embargo, 2 pacientes solo recibieron 1 ciclo de tratamiento y en la siguiente cita se documentó progresión clínica, ante la progresión de la enfermedad, todos los pacientes recibieron una segunda línea con doxorubicina liposomal.

30% de los pacientes lograron enfermedad estable, ningún paciente tuvo respuesta parcial o respuesta completa definida por recítes

La media de supervivencia global fue de 27 meses, con un intervalo de 4 meses a 105 meses, definiéndose como el momento del diagnóstico hasta la muerte, hay 5 pacientes que se encuentran vivos al momento del cierre del análisis



Discusión

Los primeros estudios que demostraron que el uso de Doxorubicina en primera línea tiene un beneficio en supervivencia libre de progresión son de 1982^{20,21}, con una ganancia de 17 semanas en SLP con una $p=0.03$, comparado con poliquimioterapia, con una tasa de respuestas de 18-27% (respuesta parcial y respuesta completa) sin embargo, estos estudios carecían de un método cuantitativo de medir respuesta, anteriormente se realizaba con clínica.

El estándar de tratamiento en sarcomas de tejidos blandos continúa siendo la doxorubicina, al existir diferentes tipos de sarcomas de tejidos blandos, se está buscando una quimioterapia específica para cada subtipo de sarcoma, sin embargo, debido a la incidencia de esta patología se necesitan varios años de reclutamiento. En los estudios de Dr Rosenbaum^{20,21}, la mayoría de los subtipos histológicos era leiomioma, y en quinto lugar liposarcomas.

Existe una ganancia en supervivencia libre de recurrencia, sin impacto en supervivencia global con el uso de doxorubicina

Dos metanálisis evalúan doxorubicina monodroga vs combinaciones concluyendo incremento marginal de tasas de respuesta con las combinaciones, sin diferencia en SG^{22,23}. Con una SLP de 2.1 meses, con una TR de un 20% sin realizar diferencias por subtipo histológico de sarcomas, nuestro estudio reporta una supervivencia libre de progresión de 1.4 meses el cual es inferior a lo reportado en la literatura, se puede explicar debido al tamaño de la muestra, sin embargo, al analizar por subtipo histológico encontramos que en los liposarcomas la supervivencia libre de progresión es similar a lo reportado en los artículos, pudiendo considerarse una opción de tratamiento en los liposarcomas, sin embargo, se necesitan estudios prospectivos con este tipo de tumores.

Al ser diferentes tipos de tumores, es difícil encontrar algún biomarcador que oriente sobre qué terapia de quimioterapia es más eficaz para cada tipo de sarcomas de tejidos blandos en primera línea. El uso de paclitaxel a dosis altas demostró un perfil de seguridad aceptable, con efectos adversos manejables. La eficacia del paclitaxel en sarcomas de tejidos blandos es inferior al uso de doxorubicina, sin embargo, en los liposarcomas la supervivencia libre de progresión es similar al uso de doxorubicina.



Conclusiones

Este es el primer estudio en población Mexicana que describe la seguridad y eficacia de un esquema con dosis densas en una patología con poca incidencia como lo son los sarcomas de tejidos blandos, con un perfil de toxicidad aceptable.

El uso de paclitaxel dosis densas es inferior en supervivencia libre de progresión comparado con doxorubicina, sin embargo, en los liposarcomas la supervivencia libre de progresión es similar al uso de doxorubicina. Se necesita un estudio prospectivo que solo incluya liposarcomas y que demuestre que el uso de paclitaxel dosis densas es eficaz.



BIBLIOGRAFIA

- 1.- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29
- 2.- Gilbeau L, Kantor G, Stoeckle E, Lagarde P, Thomas L, Kind M, Richaud P, Coindre JM, Bonichon F, Bui BN. Surgical resection and radiotherapy for primary retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Radiother Oncol* 2002;65:137-143.
- 3.- Cancer Staging Handbook, American Joint committee on cancer (AJCC), seven edition, Ed Springer, 2010: 345.
- 4.- Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, Bonetti M, Azzarelli A, Comandone A, Olmi P, Buonadonna A, Pignatti G, Barbieri A, Apice G, Zmerly H, Serraino D, Picci P. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1238-1247).
- 5.- García Del Muro X, Martín J, Maurel J, Cubedo R, Bagué S, de Álava E, Pousa AL, Narváez JA, Ortiz E, Pomés J, Poveda A, Romasanta LP, Tendero O, Viñals JM; Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS)., Guía de práctica clínica en los sarcomas de partes blandas (por el GEIS). *Med Clin* 2011; 136(9):408
- 6.- Guías NCCN 2013. Version 1.2013, Soft Tissue Sarcoma
- 7.- Lorigan P, Verweij J, Papai Z, Rodenhuis S, Le Cesne A, Leahy MG, Radford JA, Van Glabbeke MM, Kirkpatrick A, Hogendoorn PC, Blay JY; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. Phase III Trial of two investigational schedules of ifosfamide compared with standar dose Doxorubicin in advanced or metastasic soft tissue sarcoma; A European Organisation for research and Treatment for cancer soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study, *J Clin Oncol* 2007: 25;3144-3150.
- 8.- Heon Jong Yoo, Myong Cheol Lim, Soyi Lim. Phase II study of paclitaxel in combination with carboplatin for patients with recurrent or persistent uterine sarcoma, *Arch Gynecol Obstet* 2012; 286:1529–1535.



- 9.- Asmane I, Litique V, Heymann S. Adriamycin, Cisplatin, Ifosfamide and Paclitaxel Combination as Front-line Chemotherapy for Locally Advanced and Metastatic Angiosarcoma. Analysis of Three Case Reports and Review of the Literature, *ANTICANCER RESEARCH* 2008; 28: 3041-3046.
- 10.- Hirata T, Yonemori K, Ando M, Hirakawa A, Tsuda H, Hasegawa T, Chuman H, Namikawa K, Yamazaki N, Fujiwara Y. Efficacy of taxane regimens in patients with metastatic angiosarcoma, *Eur J Dermatol* 2011; 21(4): 539-45.
- 11.- Dirección general de Epidemiología, Compendio de cáncer mortalidad/morbilidad. México, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2003.
- 12.- Ángel Herrera Gómez, Martín Granados García. Manual de Oncología Médica, Procedimientos Médico Quirúrgicos, 5ta Edición 2012, Pagina 871-895
- 13.- Bocci G, Di Paolo A, Danesi R. The pharmacological bases of the antiangiogenic activity of paclitaxel. *Angiogenesis* 2013; 16:481–492.
- 14.- Liu R, Wolinsky JB, Catalano PJ, Chirieac LR, Wagner AJ, Grinstaff MW, Colson YL, Raut CP. Paclitaxel-Eluting Polymer Film Reduces Locoregional Recurrence and Improves Survival in a Recurrent Sarcoma Model: A Novel Investigational Therapy, *Ann Surg Oncol* 2012; 19:199–206
- 15.- Penel N, Bui BN, Bay JO, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, Kerbrat P, Fournier C, Taieb S, Jimenez M, Isambert N, Peyrade F, Chevreau C, Bompas E, Brain EG, Blay JY, Phase II Trial of Weekly Paclitaxel for Unresectable Angiosarcoma: The ANGIOTAX Study, *J Clin Oncol* 2008;26 (32):5269-5274.
- 16.- Sonnichsen DS and Relling MV, "Clinical Pharmacokinetics of Paclitaxel," *Clin Pharmacokinet*, 1994, 27(4):256-69
- 17.- Holmes FA, "Paclitaxel Combination Therapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer: A Review," *Semin Oncol*, 1996, 23(5 Suppl 11):46-56.
- 18.- Italiano A, Cioffi A, Pene N, Levra MG, Delcambre C, Kalbacher E, Chevreau C, Bertucci F, Isambert N, Blay JY, Bui B, Antonescu C, D'Adamo DR, Maki RG, Keohan ML. Comparison of



Doxorubicin and Weekly Paclitaxel Efficacy in Metastatic Angiosarcomas, Cancer. 2012 Jul 1;118(13):3330-6.

19.- Citron M, Berry D, Cirrincione C, Hudis C, Winer E, Gradishar W, Davidson N, Martino S, Livingston R, Ingle J, Perez E, Carpenter J, Hurd D, Holland J, Smith B, Sartor C, Leung E, Abrams J, Schilsky R, Muss H, Norton L. Randomized Trial of Dose-Dense Versus Conventionally Scheduled and Sequential Versus Concurrent Combination Chemotherapy as Postoperative Adjuvant Treatment of Node- Positive Primary Breast Cancer: First Report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21(8):1431-9.

20.-David A. Schoenfeld, Charles Rosenbaum, John Horton, Janet M. Wolter, George Falkson, A comparison of Adriamycin versus vincristine and Adriamycin, and Cyclophosphamide versus Vincristine, Actinomycin-D and Cyclophosphamide for advancer sarcoma, Cancer 1982;50:2757-2762

21.-Ernest C.Borden, David A. Amato, Charles Rosenbaum, Haratio T. Enterline, Masanori J. Shiraki, Randomized comparison of tree adryamycin regimens for metastatic soft tissue sarcomas, JCO 1987;5:840-850

22.- Bramwell VHC, Anderson D, Charete ML and the sarcoma disease site group, Quimioterapia basada en doxorubicina para el tratamiento palitivo de pacientes adultos con sarcoma de partes blandas localmente avanzadas o metastasico, La Biblioteca Cochare Plus 2008, Numero 3

23.-Shaelendra Verma, Jawaid Younus, Denise Stys.Norman, Adam E.Haynes, Meta-analysis of ifosfamide-based combination chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma, Cancer Treatment Reviews 2008,34,339-347