

# Sarcomas de partes blandas. Tratamiento médico según histotipo

A. CASADO<sup>1</sup>, G. MARQUINA<sup>1</sup>, I. DE LA GÁNDARA<sup>2</sup>, H. HUERTAS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>2</sup>Clínica Moncloa. Madrid

## RESUMEN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo heterogéneo de lesiones poco comunes que, en la mayoría de los casos, se tratan de manera similar en un amplio sentido. Sin duda, una barrera para profundizar en tratamientos más individualizados ha sido lo poco frecuente que son estas enfermedades y las dificultades para la realización de ensayos clínicos en enfermedades poco comunes. Sin embargo, con el tiempo han ido observándose matices en el tratamiento para muchas de estas entidades con los tratamientos clásicos, que se describen en este capítulo, y en los últimos años ha venido disponiéndose de más estudios genómicos y biológicos que incorporan nuevos *targets* o dianas terapéuticas potenciales, de tal manera que tratamientos más específicos podrían ser los más adecuados. Incluso está observándose que en diferentes entidades histológicas pueden tener elementos comunes biológicos o similar tratamiento molecular.

En este capítulo se revisan los matices asociados a los tratamientos de quimioterapia, así como los tratamientos más recientemente aprobados, como la trabectedina, el pazopanib, la eribulina o, más recientemente, olaratumab. Como resultado de ese mayor conocimiento biológico y molecular, hay un número importante de ensayos clínicos y potencialmente nuevas terapias.

Por el momento, la elección de la secuencia del tratamiento más apropiado a lo largo de la evolución en el tiempo en cada subtipo de sarcoma es complejo. La terapia de primera línea continúa basándose en antraciclinas (con o sin ifosfamida en casos seleccionados). De confirmarse los resultados con doxorubicina y olaratumab en el estudio fase III, esta combinación puede considerarse estándar en primera línea. El uso de la trabectedina va mucho más allá de los liposarcomas y leiomiomas (L-sarcomas), ya que se ha observado una amplia actividad antitumoral con este fármaco que, sin duda, tiene un papel prominente en liposarcomas mixoides. La eribulina ha sido aprobada para liposarcomas recurrentes, pero debería estar disponible también para el tratamiento de los leiomiomas.

Pazopanib constituye una segunda o subsecuente línea en SPB y puede ser particularmente efectivo en un grupo de histologías poco comunes, como tumores fibrosos solitarios (SFT), sarcomas alveolares de partes blandas (ASPS) o angiosarcomas, por citar unos ejemplos.

## ABSTRACT

*Soft tissue sarcomas are a heterogeneous and uncommon group of diseases which have usually been treated, broadly speaking, in a similar way. Important barriers to achieve the objective of treating these patients in a more specific way, has been the rarity of these tumors and the difficulties associated with clinical research in rare tumors. However, many differences in traditional treatments have been observed over the years that will be described in this chapter and most importantly, a growing number of genomics and molecular studies have been incorporating newly potential targets for therapy. As a result of this, a more specific therapy could be the appropriate way to make progress in the different entities. Even recent genomic profiling studies suggest that some different tissue sarcomas may be closely related.*

*In this chapter, chemotherapy and most recently approved agents, such as trabectedin, pazopanib, eribulin and olaratumab will be thoroughly reviewed.*

*The correct selection and sequencing of the different treatments available in relation to each sarcoma subtype remains complex at present. In the first-line setting, anthracycline-based therapy, with or without ifosfamide in selected cases, continue to be standard of care. If confirmed in the currently maturing phase III trial, doxorubicin combined with olaratumab would be the standard of care for a wide range of soft tissue sarcomas subtypes. Trabectedin can be used beyond L-sarcomas, it has been observed valuable antitumor activity in a wide range of soft-tissue sarcomas, and in particular, in mixoid liposarcomas, in which trabectedin is particularly effective. Eribulin has recently been approved for advanced and recurrent liposarcomas, but eribulin should also be available for patients diagnosed with leiomyosarcomas.*

*Pazopanib is indicated as a second-line or subsequent line of treatment in the relapse setting, but it could be especially effective in a number of rare histologies such as solitary fibrous tumors (SFT), alveolar soft part sarcomas (ASPS) or angiosarcomas to name a few.*

*To make progress it is essential to continue clinical research with these new agents. There are still a number*

Para un progreso más inmediato, parece esencial continuar con la investigación clínica con estos nuevos agentes introducidos en los últimos años. Muchas preguntas están aún pendientes de ser contestadas con los nuevos tratamientos como posibles terapias de combinación entre ellas; por ejemplo, trabectedina y pazopanib, su actividad en una variedad de sarcomas, así como la identificación de los largos respondedores, en particular con pazopanib, o la identificación de subtipos moleculares que pudieran ser más susceptibles del tratamiento con olaratumab.

**PALABRAS CLAVE:** Sarcomas de partes blandas. Tratamiento según histotipo. Tratamiento personalizado de los sarcomas de partes blandas. Cambios moleculares.

## INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de partes blandas (SPB) son un grupo de neoplasias derivadas del mesodermo (tejido conectivo o de soporte del organismo) que pueden constituir hasta el 1,5% de todos los cánceres. Estas enfermedades poco comunes incluyen más de 50 entidades que se caracterizan por un amplio rango de comportamientos clínicos. Comprenden en torno al 1,5% de todos los cánceres, alrededor del 80% proviene de los tejidos blandos y aproximadamente un 20% de los huesos (1), que tienen diferentes sistemas de estudio de extensión y tratamiento. Agrupan un gran espectro de subtipos histológicos con un pronóstico muy variado. En la mayoría de los casos, se conoce poco sobre su etiología.

Los SPB pueden surgir en cualquier parte del organismo, aunque predominan en las extremidades o las cinturas escapular y pelviana. Tres importantes variables pronósticas incluyen el grado histológico, el tamaño y la localización. Con frecuencia los SPB adolecen de retrasos diagnósticos. Un diagnóstico más temprano permitiría diagnosticar estas enfermedades con un tamaño menor (2-4), y la mayoría de estos enfermos deberían ser trasladados a centros de referencia, lo que se traduciría en un incremento efectivo de la investigación sobre estos procesos y en un mejor resultado terapéutico, evolución y pronóstico de estos enfermos (5-7). Los correctos estudios histológicos, radiológicos y la planificación cuidadosa de una biopsia por un equipo multidisciplinario experto es esencial.

El enfoque diagnóstico y terapéutico ha ido cambiando en los últimos años paralelamente a nuestro mejor conocimiento de los tratamientos clásicos, de las bases patogénicas moleculares de las enfermedades y a una mayor implantación de los tratamientos multidisciplinarios. La información proveniente de la biología molecular hoy forma una parte importante del diagnóstico de estas enfermedades. Sin embargo, es evidente y ampliamente reconocida la necesidad urgente de tratamientos más efectivos.

Dado el alto número de lesiones y su diversa presentación clínica, el estudio morfológico es amplio

*of questions to be answered such as possible combination therapies with these new agents, for instance trabectedin with pazopanib in leiomyosarcomas, their activity in a range of different sarcoma subtypes among others. The particular interest will be to identify long-term responders to pazopanib or to identify molecular subtypes which could be more effectively treated with olaratumab.*

**KEY WORDS:** *Soft-tissue sarcomas. Treatment by histological subtype. Personalized treatment of soft tissue sarcomas. Molecular changes.*

y complejo. Con frecuencia se usan paneles de marcadores inmuno-histoquímicos y alteraciones moleculares características de algunos tipos de sarcomas, pero la edad, la presentación, los aspectos radiológicos y el comportamiento clínico son elementos que deben tenerse en cuenta en la evaluación de los sarcomas de partes blandas. La citogenética y los análisis de genética molecular, tales como el cariotipo convencional, la hibridación de fluorescencia *in situ* (FISH) o la reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (PCR) pueden ser útiles. Las técnicas de secuenciación masiva (NGS) aún están en el terreno de la evaluación clínica. Aunque se han desarrollado estudios que pueden ser informativos, aún se adolece de ensayos rigurosos que permitan conocer su valor en la terapéutica. A pesar de que algunos reordenamientos genéticos pueden ser específicos de un determinado tipo de sarcoma, otros patrones de fusión (como el EWSR1, que no es específico) pueden detectarse en una variedad de tumores. Por tanto, es importante recordar que el diagnóstico de estos tumores sigue siendo un conjunto de información clínica, radiológica, morfológica, inmunohistoquímica y molecular. Para los SPB, existe una distribución específica por la edad, el sexo e incluso la raza que debe tenerse en cuenta (8).

## CLASIFICACIÓN HISTOPATOLÓGICA Y ALTERACIONES MOLECULARES

Los sarcomas muestran patrones histológicos característicos y amplios que incluyen desde células fusiformes, patrón epitelial o mixoide tipo epitelial o de células pequeñas redondas o morfología pleomórfica. El grupo de los tumores de células redondas es objeto de otro capítulo de esta monografía. Solo cabe decir aquí que aproximadamente el 85% de los sarcomas de Ewing comprende una translocación cromosómica somática, t(11; 22)(q24; q12), que fusiona los materiales genéticos EWSR1 con FLI1 para generar la proteína quimérica EWSR1-FLI1, que funciona como un factor de transcripción aberrante. Se han descrito otras translocaciones que fusionan

EWSR1 con otros materiales genéticos dando lugar a un número de reordenamientos genéticos observados en sarcoma de Ewing y “Ewing-like sarcomas” (9).

Los sarcomas de tejidos blandos se clasifican de acuerdo a sus características citogenéticas en dos grandes grupos:

1. Sarcomas con un cariotipo relativamente simple y con una única alteración genética, como un reordenamiento o fusión genética o una mutación puntual, que incluirían las translocaciones, las mutaciones con ganancia de función y la amplificación o la pérdida de expresión de gen supresor de tumor.
2. Sarcomas sin cambios específicos, con cariotipos y perfil genómico complejo (Tabla I). Menos del 30% de los SPB se caracterizan por translocaciones específicas. Estas translocaciones pueden representar el primer evento oncogénico y es probable que conduzcan el proceso transformante. La presencia de translocaciones puede ayudar al diagnóstico diferencial y en algunos casos puede tener valor pronóstico (10). Estas dos categorías

permiten a los clínicos distinguir entre tumores no solo con diferentes comportamientos clínicos, sino también tumores con posibles estrategias terapéuticas diferentes (11).

Los SPB más frecuentes en los adultos, además de los GIST, son los leiomiomas, los sarcomas pleomórficos poco diferenciados, sarcomas no clasificados, liposarcomas, dermatofibrosarcomas, rhabdomyosarcomas, angiosarcomas, sarcomas sinoviales y mixofibrosarcomas (12).

#### TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA DE ACUERDO A LOS SUBTIPOS HISTOLÓGICOS

La mayoría de los SPB en los adultos tiene un tratamiento similar, pero hay diferencias y matices dependiendo de los subtipos histológicos y de los planes y objetivos del tratamiento. En este capítulo se hará hincapié en los subtipos histológicos más comunes, como los leiomiomas, liposarcomas, los sarcomas pleo-

TABLA I  
TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS Y GENES DE FUSIÓN

<i>Tipo histológico</i>	<i>Translocación cromosómica</i>	<i>Gen/transcrito de fusión</i>
Sarcoma de Ewing	T (21; 22) (q22; q12) T (7; 22) (p22; q12)	EWS-ERG (10-15%) EWS-ETV1 (< 1%)
Sarcoma sinovial	T (X; 18) (p 11; q11)	SS18-SSX1 SS18-SSX2 SS18-SSX4
Liposarcoma mixoide / células redondas	T (12; 16) (q13; p11) T (12; 22) (q22; q12)	FUS-DDIT3 (> 90%) EWSR1-DDIT3
Sarcoma células claras	T (12; 22) (q13; q12)	EWS-ATF1 (94%)
Tumor desmoplásico células redondas	T (11; 22) (p13; q12)	EWS-WT1
Rhabdomyosarcoma alveolar	T (2; 13) (q35; q14) T (1; 13) (p36; q14)	PAX3-FKHR (55%) PAX7-FOXO1A
Condrosarcoma mixoide extraesquelético	T (9; 22) (q22; q12)	EWS-NR4A3 (67%)
Sarcoma alveolar p. blandas (ASPS)	T (X; 17) (p21; q25)	ASPL-TFE3
Dermatofibrosarcoma protuberans	T (17; 22) q (22; 13)	COL1A1-PFGB (74%)
T. miofibroblástico inflamatorio	T (2; 19) (p23; p13.1) T (1; 2) (q22-23; p23)	TPM3,4-ALK (38%)
Sarcoma de células claras	T (12; 22) (q13; q12) T (2; 22; q34; q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1
Sarcoma del estroma endometrial	T (7; 17) (p15; q11) T (6; 7) (p21; p15) T (6; 10) (p21; p11)	JAZF1-PHF1 JAZFF1-PHF1 EPC1-PHF1

Modificado de: Mertens F, Antonescu CR, Hohenberger P, et al. *Sem Oncol* 2009;36:312-23.

Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. C.R. Fourth Edition. Geneva: Press, World Health Organization; 2013. pp. 39-41.*

mórficos poco diferenciados, los sarcomas sinoviales y los sarcomas vasculares.

#### LEIOMIOSARCOMAS Y LIPOSARCOMAS (L-SARCOMAS)

##### *Leiomiomasarcomas*

Aunque los leiomiomasarcomas pueden ser diagnosticados en personas jóvenes, incluso en niños, lo más habitual es que el diagnóstico se realice en la edad media de la vida o en personas mayores. Los leiomiomasarcomas son aproximadamente el 24% de todos los SPB. Constituyen también un número importante de los sarcomas retroperitoneales; de hecho, el retroperitoneo, incluyendo la pelvis, es su localización más común. Los leiomiomasarcomas son el subtipo de sarcoma predominante que surge de los grandes vasos, más habitualmente de la vena cava. Los no retroperitoneales pueden surgir en cualquier localización de tejidos blandos, pero los miembros inferiores son una localización relativamente común. Aunque muy poco frecuentes, los leiomiomasarcomas pueden tener un origen óseo en pelvis, vértebras, huesos cráneo-faciales o huesos largos como el fémur (13). La mayoría de los leiomiomasarcomas de víscera hueca (intestinales) se ha reclasificado como GIST. En el momento actual es una entidad muy poco común, considerada de alto riesgo para la recurrencia y el desarrollo de metástasis (14).

Los leiomiomasarcomas uterinos son los sarcomas del útero más comunes: representan hasta el 80% de los sarcomas uterinos, excluyendo los carcinosarcomas o tumores mesodermes mixtos. Las pacientes con leiomiomasarcomas de alto grado del útero tienen de un 50 a 70% de posibilidades de recaída, que puede ser a distancia, local o ambas (15). Hasta el momento, la evolución y el pronóstico de los enfermos con leiomiomasarcomas no uterinos y uterinos parecen ser diferentes, aunque se dispone de manera muy limitada de datos de calidad en la bibliografía. En un reciente estudio multicéntrico retrospectivo, 95 enfermas (50 con leiomiomasarcomas no uterinos y 45 con leiomiomasarcomas uterinos) fueron analizadas en parámetros clínico-patológicos y de resultados terapéuticos a largo plazo. En el momento del diagnóstico, los leiomiomasarcomas uterinos fueron más grandes y presentaban metástasis con más frecuencia. Los leiomiomasarcomas uterinos presentaban una evolución desfavorable con relación a los leiomiomasarcomas no uterinos (16).

##### *Patología molecular de los leiomiomasarcomas*

Los leiomiomasarcomas presentan numerosas anomalías genéticas, pero no son sarcomas translocados. Los cariotipos de los leiomiomasarcomas son altamente complejos con inestabilidad genómica, y con frecuencia se asocian a defectos en la TP53 y en ocasiones también en FANCA

y ATM. Se han descrito también regiones cromosómicas frecuentes de pérdida y, de forma menos habitual, de ganancia. La pérdida de la región 10q que afecta a PTEN se observa con frecuencia en leiomiomasarcomas.

Es importante tener en consideración que las bases genómicas de datos no distinguen leiomiomasarcomas uterinos de los no uterinos, lo que podría explicar en parte las diferencias en las frecuencias de mutaciones de los diferentes genes descritos. En el Atlas Genómico del Cáncer (TCGA) se ha observado en 98 muestras de tumor que los genes más frecuentemente mutados fueron TP53 (51%), RB1 (15,3%) y ATRX (13,3%). En 84 casos de la base de datos COSMIC, TP53 fue el gen más comúnmente mutado (24%), seguido de MED12 (7%) y KRAS (7%) (15). El síndrome de Li-Fraumeni, que se asocia a mutaciones germinales en TP53, predispone a los pacientes a un número de tumores, entre ellos leiomiomasarcomas y liposarcomas. El grupo de Rosa R Cui y Y. Hou, de Nueva York, sobre el análisis de un extenso número de casos de leiomiomasarcomas (1.025 muestras), ha comunicado que la alteración genómica más común fue en TP53 (41%), seguido de BRCA-2 (6,3%) y RB1 (4,5%) (15). Los análisis de bases de datos de perfil de expresiones de genes sugieren múltiples subgrupos moleculares de leiomiomasarcomas, incluyendo un subtipo músculo-enriquecido y otros menos diferenciados que podrían tener diferentes frecuencias de cambios genómicos y pronóstico (10,17). En estos estudios ha podido observarse que algunos sarcomas pleomórficos poco diferenciados tienen un perfil de expresión de genes muy similar a los leiomiomasarcomas, lo que sugiere la posible existencia de leiomiomasarcomas desdiferenciados (17).

Basados en estudios retrospectivos, otros genes que podrían tener un papel en la carcinogénesis de los leiomiomasarcomas son MDM2, Bcl-2 (apoptosis) y p16 (regulación del ciclo celular), o en la angiogénesis (señalización de factores de crecimiento), como PDGFR, PDGF y VEGF (15). Bcl-2, un inhibidor de la apoptosis, se ha descrito expresado en el 42-57% de los leiomiomasarcomas y la expresión alta de Bcl-2 podría asociarse con una supervivencia libre de enfermedad más prolongada en leiomiomasarcomas uterinos (18). La regulación al alza de p16, una proteína supresora tumoral en la vía de retinoblastoma (Rb), podría asociarse con senescencia tumoral y mayores supervivencias respecto a los leiomiomasarcomas que no expresan p16 (19).

La angiogénesis tiene un papel crítico en el papel del crecimiento en los tumores humanos. Se sabe que numerosos factores de crecimiento y citoquinas regulan y modulan este proceso. En la angiogénesis, los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), así como el receptor tirosina quinasa específico para el endotelio Tie2 (miembro clave de la vía de las angiopoyetinas), son mediadores importantes en el proceso angiogénico. Ha podido observarse una importante expresión de VEGF y de factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)

en los leiomiomas (20). Se han llevado a cabo estudios dirigidos a estas dianas y en el momento actual aún están realizándose.

La expresión del receptor similar al de tirosina quinasa huérfano (ROR2) está implicada en la invasividad de los leiomiomas tanto ginecológicos como no ginecológicos en estudios *in vitro* y podría predecir una evolución desfavorable (21).

### Liposarcomas

Los liposarcomas presentan un pico de incidencia entre los 50 y los 65 años y representan entre el 15 y el 20% de todos los sarcomas del adulto. Se reconocen varios subtipos: liposarcomas bien diferenciados (WDLPS) o tumor lipomatoso atípico, liposarcoma desdiferenciado (DDLPS), liposarcoma mixoide (MLPS) y liposarcoma pleomórfico (PLPS) (Tabla II). Los liposarcomas mixoides y los bien diferenciados se consideran sarcomas de bajo grado.

El liposarcoma mixoide es un subtipo común que llega a constituir el 30% de todos los liposarcomas (en torno al 5% de todos los sarcomas del adulto), con tendencia a metastatizar en localizaciones de tejidos blandos, como el retroperitoneo, la axila o la pared torácica (22). Aunque raro, puede verse en niños y adolescentes. La localización más común es profunda en las extremidades. Muy rara vez puede aparecer en el retroperitoneo o en el tejido

celular subcutáneo. Un grupo de liposarcomas mixoides muestra una progresión histológica a una morfología hiper celular o de células redondas. Es una variante más celular que se considera un liposarcoma mixoide de alto grado y de peor pronóstico (23).

Los liposarcomas bien diferenciados y desdiferenciados son la mayoría de los liposarcomas y, con frecuencia, coexisten. Los liposarcomas bien diferenciados pueden presentarse como tumoraciones de lento crecimiento en el retroperitoneo y las extremidades proximales. Los liposarcomas bien diferenciados no tienen potencial metastásico y se asocian con una buena evolución clínica tras la cirugía de resección completa de la enfermedad, si bien pueden ser localmente agresivos. El hecho de que no tengan potencial metastásico, salvo que sufran una desdiferenciación, condujo a finales de los setenta a la introducción del término “tumor lipomatoso atípico”. Las recurrencias locales pueden observarse con más frecuencia en los casos que surgen en el retroperitoneo, el mediastino o en las regiones paratesticulares (24). En estas localizaciones, donde con frecuencia la cirugía no es completa y donde suelen observarse recurrencias que incluso pueden conducir a una morbilidad significativa y al fallecimiento de los pacientes, y aunque no pueda confirmarse presencia de áreas de liposarcoma desdiferenciado, el término “liposarcoma bien diferenciado” es más correcto y aplicable. Para las localizaciones somáticas, la denominación “tumor lipomatoso atípico” es más adecuada al excelente pronóstico de estas localizaciones.

TABLA II  
CLASIFICACIÓN DE LOS LIPOSARCOMAS (LPS)

<i>Subtipo LPS</i>	<i>WDLPS</i>	<i>DDLPS</i>	<i>MLPS</i>	<i>PLPS</i>
	– 15-20% de todos los SPB <ul style="list-style-type: none"> <li>• Liposarcoma bien diferenciado (WDLPS) (40-50%)</li> <li>• Liposarcoma desdiferenciado (DDLPS) (15-20%)</li> <li>• Liposarcoma mixoide (MLPS) (30%)</li> <li>• Liposarcoma pleomórfico (PLPS) (5-10%)</li> </ul>			
Patrón recidiva	Recurrencia local Escaso potencial Mts	Recurrencia local (40%) Mts (20-30%)	Local y/o mts (40%)	Local (30-50%) Mts (30-50%)
Respuesta a terapias	Limitada (doxo, ifos, eribulina, trabectedina)	Limitada (doxo, ifos, trabectedina, eribulina)	Sensible a quimioterapia (trabectedina) y radioterapia	Sensibilidad a la quimioterapia variable (doxo, ifos, trabectedina, eribulina)
Genómica	Amplificación 12q13-15	Amplificación 12q13-15 y otras alteraciones cromosómicas	T12; 16 con fusión FUS-DDIT3	Compleja, alta tasa mutacional, alteraciones cromosómicas

La desdiferenciación ocurre en un 10% de los liposarcomas bien diferenciados, aunque el riesgo es más elevado en las localizaciones profundas, en particular más en el retroperitoneo que en las extremidades. Posiblemente representa un fenómeno más relacionado con la evolución en el tiempo que en una localización específica. Se estima que la mayoría de los casos surgen *de novo*, mientras que el resto se desarrollarían en recurrencias de la enfermedad. El liposarcoma desdiferenciado suele presentarse como una lesión no dolorosa en el retroperitoneo o, más excepcionalmente, en las extremidades. El antecedente de una lesión estable durante mucho tiempo, que haya aumentado de tamaño recientemente, puede indicar desdiferenciación. El liposarcoma desdiferenciado se asocia con altas tasas de recurrencia local (40% de los casos) y metastásica (20% de los casos), con una alta tasa de mortalidad a los 10-20 años. A pesar de su morfología de alto grado, los liposarcomas desdiferenciados se asocian a un curso clínico menos agresivo que otros sarcomas pleomórficos de alto grado, con una evolución clínica rápida en una minoría de pacientes (25,26).

Los liposarcomas pleomórficos suponen alrededor del 5% de los liposarcomas y suelen tender a aparecer en edades algo más avanzadas, con un pico de incidencia en la séptima década de vida. Son sarcomas agresivos con recurrencia local y tasas de metástasis de un 30 al 50%. Pueden aparecer más frecuentemente en extremidades, aunque también pueden aparecer en el tronco, el retroperitoneo y el cordón espermático, así como en el mediastino y la pleura o calota. Presentan un crecimiento rápido y se estima que un 60% de los pacientes está vivos a los 5 años.

#### *Patología molecular de los liposarcomas*

Los tumores lipomatosos atípicos se caracterizan por cromosomas supernumerarios en anillos y gigantes, que también pueden encontrarse en los liposarcomas desdiferenciados. Estas estructuras se caracterizan por contener segmentos o secuencias amplificadas que se originan de la región 12q14-15, que contiene un número de genes implicados en la génesis tumoral. Los más estudiados son MDM2, una ligasa de la proteína ubiquitina que actúa como un regulador negativo de p53, y la ciclina dependiente de quinasa 4 (CDK4). En los liposarcomas desdiferenciados se ha observado coamplificación de 1p32 y 6q23, que incluyen JUN y su quinasa activadora ASK1. Además, en algunos estudios genómicos se han observado en liposarcomas deleciones cromosómicas de genes supresores de tumores con RB1 (13q14.2), ATM y CHEK1 (11q22-24) y ARID1 (1p36) (27).

Más del 90% de los liposarcomas mixoides contienen una translocación patognomónica t(12; 16)(q13; p11), translocación que da lugar a la expresión de la

proteína de fusión FUS-DDIT3, mientras que una proporción más pequeña se caracteriza por la fusión de los genes *EWSR1-DDIT3*. Al menos se han descrito 11 isoformas de *FUS-DDIT3* con sus respectivos transcritos de fusión y 4 transcritos de fusión de *EWSR1-DDIT3*. Estudios de expresión genética en liposarcomas mixoides han identificado la presencia de regulación al alza de MET, RET y PIK3CA, indicando que estos oncogenes pueden estar bajo control transcripcional de las proteínas de fusión (27).

Los liposarcomas pleomórficos contienen complejos cariotipos con múltiples pérdidas y ganancias de cromosomas, así como deleciones (la deleción de 13q14.2-5 que contiene RB1 se ha descrito hasta en un 50% de los enfermos). Se han descrito las mutaciones o pérdidas de p53, así como mutaciones en NF1. En general, los cambios citogenéticos de los liposarcomas pleomórficos se parecen más a los sarcomas pleomórficos en general que a los de los liposarcomas bien diferenciados/desdiferenciados o de los mixoides. Se ha observado que los perfiles genómicos de los liposarcomas pleomórficos, los mixofibrosarcomas y los sarcomas pleomórficos indiferenciados son similares (28).

#### *SARCOMAS PLEOMÓRFICOS INDIFERENCIADOS*

Anteriormente se incluían como histiocitomas fibrosos malignos, descrito en los años sesenta. Hoy esta denominación es obsoleta. Se sabe que representaba un número de tumores con una diferenciación específica lipogénica, miogénica, neurogénica, etc., lo que demostró que los histiocitomas fibrosos malignos representaban varios tumores que compartían similitudes morfológicas. El término ha sido reemplazado por "sarcomas pleomórficos indiferenciados", que constituyen el 10% de los sarcomas en el adulto. La mayoría son diagnosticados en enfermos de entre 50 y 70 años y algunos de ellos se dan en territorio irradiado previamente.

Actualmente, los sarcomas pleomórficos indiferenciados representan un diagnóstico de exclusión incluido en el apartado de los sarcomas indiferenciados o no clasificados, ya que no muestran ninguna línea de diferenciación con los estudios histológicos disponibles en la actualidad. Estos tumores deben diferenciarse principalmente de los mixofibrosarcomas, de los liposarcomas pleomórficos, de los rhabdomyosarcomas pleomórficos y de los sarcomas malignos de las vainas nerviosas periféricas (MPNST). Todos ellos se caracterizan por tener alteraciones cariotípicas o perfiles genómicos complejos, con ganancias y pérdidas de cromosomas (29). Estos sarcomas se han asociado a la inactivación del gen *RB1* y a una frecuente pérdida de la función de p53 (30). Los sarcomas pleomórficos poco diferenciados pueden localizarse en múltiples zonas anatómicas, aunque aparecen con más frecuencia en localizaciones somáticas.

*SARCOMAS SINOVIALES*

Los sarcomas sinoviales comprenden aproximadamente de un 8% a un 10% de todos los sarcomas. Afectan a las extremidades inferiores con mayor frecuencia que a otras localizaciones, si bien pueden presentarse en cualquiera. La mediana de edad al diagnóstico es de 25 a 35 años y suele afectar sobre todo a adultos jóvenes y adolescentes. Se han descrito diferentes subtipos histológicos, como el monofásico (células fusiformes), bifásico (células fusiformes y epiteliales) y los subtipos pobremente diferenciados. En más de un 95% de los casos los sarcomas sinoviales se caracterizan por la translocación entre el cromosoma X y el 18, la translocación t(X; 18) (p 11.2; q11.2), lo que conlleva la expresión de varias proteínas quiméricas de fusión SS18:SSX, de las que las más comunes son SS18:SSX1 y SS18:SSX2 o, más raramente, SS18:SSX4. El papel de estas proteínas de fusión en la iniciación y en la progresión de la enfermedad es un área de intensa investigación en la actualidad (31,32). Los niños y adultos jóvenes tienen aparentemente un mejor pronóstico. Es importante tener en cuenta que los sarcomas sinoviales con metástasis sincrónicas son lesiones agresivas, con una tasa de supervivencia descrita a 5 años de entre un 10% y un 25%. En los enfermos con enfermedad recurrente, la supervivencia tras la recidiva es pobre, con un 20% a un 30% de supervivencia global a los 5 años tras la recurrencia pulmonar. En caso de recaídas múltiples, pocos pacientes sobreviven más allá de los 3 años (31), aunque los tratamientos multidisciplinarios y las nuevas terapias podrían mejorar estos resultados terapéuticos, como se discutirá más adelante en el capítulo dedicado a nuevos avances. A pesar de que este subtipo de sarcoma de partes blandas se considera más sensible a la quimioterapia que otros subtipos de sarcomas del adulto, se requieren mejoras terapéuticas urgentes, al igual que en muchas áreas de la patología de partes blandas malignas.

## TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

*TRATAMIENTO CON FÁRMACOS CLÁSICOS Y AUTORIZADOS POR LAS AGENCIAS*

Se sabe que el tratamiento sistémico tiene un papel limitado en el tratamiento primario, adyuvante y rutinario de los sarcomas de partes blandas, si bien el tratamiento neoadyuvante, que aún está en estudio, podría consolidarse como una opción terapéutica en sarcomas de alto riesgo de extremidades y tronco, aunque el papel de la quimioterapia y de los tratamientos sistémicos como terapia adyuvante o neoadyuvante está fuera de los objetivos de este capítulo, centrado en la enfermedad avanzada y de acuerdo a los diferentes subtipos histológicos.

Una vez que se ha desarrollado la enfermedad metastásica, son pocos los enfermos que pueden curarse, aunque se han comunicado supervivencias a largo plazo en una modesta proporción de pacientes, bien porque el tratamiento quimioterápico sistémico ha resultado en una remisión prolongada o como resultado de una cirugía de resección de metástasis pulmonares y/u oligometastásica exitosas, o por ambos tratamientos (33). Conviene tener siempre presente que la enfermedad oligometastásica puede ofrecer una oportunidad de cura o remisión a largo plazo en un contexto de equipos multidisciplinarios con experiencia y dedicación a sarcomas (34,35).

Tradicionalmente se ha observado que las antraclicinas, como la doxorubicina o la epidoxorubicina y la ifosfamida, han constituido –y todavía constituyen– los tratamientos clásicos para los sarcomas de partes blandas, pero, afortunadamente, en las últimas décadas se han testado diferentes compuestos que, en algunos casos, han conducido a autorizaciones de comercialización por parte de las agencias, como es el caso de la trabectedina (2007, subtipos comunes), pazopanib (2012, subtipos comunes, no para liposarcomas), eribulina (2016, liposarcomas) u olaratumab (2016, subtipos comunes), así como a la introducción de regímenes terapéuticos orientados a diferentes subtipos histológicos.

El uso de doxorubicina como agente único en enfermos sin tratamiento previo sigue siendo, en la mayoría de los pacientes avanzados, el tratamiento estándar, usada a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> administrada cada 21 días, si bien hoy existen matices a tener en cuenta, como se verá, dado que el tratamiento de combinación con ifosfamida o con dacarbacina (leiomiomasarcomas) puede tener interés en algunos pacientes. La reciente introducción de olaratumab en combinación con doxorubicina también debe tenerse presente cuando se contempla la opción de tratamiento con doxorubicina para la enfermedad avanzada.

La combinación de doxorubicina y de ifosfamida no ha demostrado superioridad estadísticamente significativa frente a la doxorubicina administrada como agente único en términos de supervivencia global (SG). En el estudio fase III EORTC 62012, en el que en 455 enfermos se comparó doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> administrada en bolus o en infusión de 72 horas frente a doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup>, días 1, 2 y 3, e ifosfamida 10 g/m<sup>2</sup> en infusión de 4 días con mesna y soporte con factores de crecimiento hematopoyéticos en enfermos jóvenes con una edad inferior a 60 años, se demostró un incremento significativo en la supervivencia libre de progresión (SLP): 7,4 meses (IC 95%; 6,6-8,3) frente a 4,6 meses (IC 95%; 2,9-5,6). La tasa de respuestas fue del 26% para la combinación frente a un 14% para la doxorubicina como agente único, lo que supone una diferencia significativa (p < 0,0006) (36). Los leiomiomasarcomas fueron el 24% y el 26% en cada brazo (doxorubicina frente a doxorubicina e ifosfamida, respectivamente), y los liposarcomas y los sarcomas sinoviales fueron 11% y 14% y 17% y 11%, respectivamente.

Este estudio estaba correctamente diseñado para analizar la SG –su objetivo primario–, y cuyo resultado fue similar en ambos brazos del estudio: 12,8 meses en el grupo de doxorubicina frente a 14,3 meses en el grupo de tratamiento combinado (HR 0,83;  $p = 0,076$ ). Estos datos apoyan el uso de la combinación en el contexto de la enfermedad metastásica cuando uno de los objetivos en la estrategia de tratamiento es la reducción del tamaño y de la carga tumoral para aliviar síntomas o retrasar el daño a una estructura adyacente crítica, como tejido nervioso o el tracto digestivo, así como en circunstancias en las que se considere un tratamiento quirúrgico o radioterápico posterior.

La toxicidad fue superior para el tratamiento combinado: neutropenia grado 3-4 del 42% frente al 37%, neutropenia febril (46% frente al 13%, respectivamente), así como anemia grados 3-4 (35% frente a 4%, respectivamente) y trombocitopenia (33% frente a < 1%, respectivamente).

Respecto a las terapias administradas en segunda línea tras la progresión en este estudio, es interesante resaltar que en el brazo de las pacientes asignadas a doxorubicina como agente único, solo el 46% de los pacientes recibió ifosfamida, probablemente reflejando la diversificación e individualización del actual tratamiento de los diferentes subtipos de sarcomas, en el que la ifosfamida se considera con más frecuencia en el plan terapéutico de los sarcomas sinoviales y menos en el de los leiomiomas, en los que las combinaciones de gemcitabina, especialmente de gemcitabina y taxotere, y de manera más minoritaria combinada con dacarbacina, se prescribe con frecuencia por los especialistas dedicados a sarcomas, como se discutirá brevemente más adelante.

El problema de si la supervivencia global (SG) es un correcto objetivo en estos estudios es debatible, ya que el análisis de SG puede estar influenciado por subsecuentes líneas de tratamiento.

La dacarbazina (DTIC) puede alcanzar una tasa de remisiones del 17%, de acuerdo con los estudios iniciales, si bien ha demostrado un valor limitado en estas enfermedades, aunque podría ser más activa en leiomiomas (37). La dacarbacina se ha usado con cierta frecuencia asociada a doxorubicina para el tratamiento de sarcomas de partes blandas y, en especial, de los leiomiomas metastásicos, si bien varios estudios clínicos no han demostrado la superioridad de la combinación de doxorubicina y dacarbacina en sarcomas metastásicos. Un estudio retrospectivo del grupo francés de sarcomas llevado a cabo sobre 147 pacientes diagnosticados de leiomiomas metastásicos ha sugerido que el tratamiento fundamental de estos pacientes continúa siendo la doxorubicina administrada a una correcta intensidad de dosis, y que el uso de regímenes combinados añadiendo a la doxorubicina dacarbacina o ifosfamida no mejoraron los resultados sobre doxorubicina como agente único (38). Estos resultados, no obstante, deben ser interpretados con precaución, dada la naturale-

za retrospectiva de este estudio. De hecho, otros análisis retrospectivos de grupos expertos, como el grupo de sarcomas de la EORTC, sugieren que, en enfermos con leiomiomas metastásicos, la combinación de doxorubicina y dacarbacina podría tener ventajas en supervivencia libre de progresión y en tasa de remisiones en comparación con doxorubicina como agente único o en combinación con ifosfamida (39), hallazgos concordantes con la experiencia de pequeñas series de algunos centros especializados.

En septiembre de 2007, la trabectedina (previamente ET-743) fue aprobada por la EMA para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas en Europa, después de muchos años de falta de aprobación de licencias para uso de nuevos agentes para el tratamiento de sarcomas de partes blandas, si dejamos aparte el caso del mesilato de imatinib o sunitinib (y, posteriormente, regorafenib) en GIST. La trabectedina tiene un mecanismo único de acción que interfiere con la transcripción. La trabectedina como agente único ha demostrado actividad en una amplia variedad de sarcomas, entre los que se incluyen leiomiomas, liposarcomas, sarcomas sinoviales, tumores fibrosos solitarios, sarcomas uterinos, sarcomas pleomórficos indiferenciados y, en series más pequeñas de casos, en subtipos muy poco comunes, como tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas o los sarcomas alveolares de partes blandas (40-42). Al contrario de otros agentes antineoplásicos, la trabectedina como agente único no se asocia a neurotoxicidad, carditotoxicidad o mucositis significativa, y la alopecia es rara. La trabectedina está aprobada por las autoridades sanitarias en enfermos que han sido tratados con doxorubicina e ifosfamida, o que no pueden recibir estos fármacos, a dosis de 1.500  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  mediante perfusión intravenosa en infusión de 24 horas cada 3 semanas. Aunque la tasa de respuestas objetivas en enfermos con resistencia a antraciclinas en la enfermedad avanzada no es alta (aproximadamente hay un 10% de remisiones objetivas en los estudios fase I y II en enfermos pretratados), la trabectedina puede conducir a un valioso control de la enfermedad con supervivencias libres de progresión que superan el 24% a los seis meses y se asocia a enfermedades estables prolongadas, especialmente en los subtipos de leiomiomas y liposarcomas, sobre todo en el subtipo de liposarcoma mixoide. En este subtipo de liposarcoma, la trabectedina es particularmente efectiva.

En un estudio retrospectivo multicéntrico con 51 pacientes avanzados con liposarcoma mixoide, la tasa de respuestas a trabectedina alcanzó el 51% (IC 95%; 36-65%), con una media de supervivencia libre de progresión de 14 meses (rango, 13,1 a 21,0) y una supervivencia libre de progresión a los 6 meses del 88% (43). Una comunicación posterior sobre resultados a largo plazo sobre 32 pacientes tratados en un único centro demostró una tasa de remisiones del 50% (IC 95%; 32-68%), con una tasa de control tumoral del 90%. Con una mediana de seguimiento de 24 meses, la

supervivencia libre de progresión fue de 17 meses (IC 95%; 13,5-30,1). Las tasas de supervivencia libre de progresión a los 3 y a los 6 meses fueron del 96% y del 90%, respectivamente (44). Además, en un estudio fase III en el que se comparó trabectedina frente a doxorubicina o doxorubicina combinado con ifosfamida en primera línea en pacientes con sarcomas translocados, la quimioterapia basada en antraciclinas no mostró superioridad sobre trabectedina con relación a la supervivencia libre de progresión, si bien la tasa de remisiones fue mayor para la doxorubicina o su combinación con ifosfamida comparada con trabectedina (27% frente 5,9% por RECIST, 45,9% frente a 37,3% por criterios CHOI), con una mayor incidencia de neutropenia severa, alopecia y mucositis en la rama de doxorubicina con o sin ifosfamida en comparación con trabectedina (45).

Varios estudios han demostrado una mayor actividad de la trabectedina en los subtipos de liposarcomas y leiomiomasarcomas (L-sarcomas) en comparación con otros tipos de sarcomas. En el estudio pivotal fase II aleatorizado llevado a cabo por Demetri y cols., se evaluó la seguridad y la eficacia de la trabectedina en 277 enfermos con leiomiomasarcomas o liposarcomas irresecables o metastásicos, previamente tratados con antraciclinas e ifosfamida. Los enfermos fueron asignados a dos regímenes diferentes de trabectedina: 1,5 mg/m<sup>2</sup> en 24 horas de infusión una vez cada 3 semanas o trabectedina 0,58 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 3 horas tres semanas seguidas cada 28 días. El tiempo a la progresión (TTP) fue el objetivo primario del estudio. La mediana de TTP fue de 3,7 meses frente a 2,3 a favor del régimen en infusión de 24 horas (HR 0,734; p = 0,032). La media de supervivencia libre de progresión fue también favorable para el régimen de infusión de 24 horas (46).

Recientemente se han publicado los resultados del estudio pivotal fase III llevado a cabo sobre 518 enfermos diagnosticados con liposarcomas o leiomiomasarcomas localmente avanzados, irresecables o metastásicos, en el que la trabectedina, a dosis de 1,5 mg/m<sup>2</sup> en infusión de 24 horas, se comparó con dacarbazina a dosis de 1 g/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa de 20 a 120 minutos, ambas administradas cada 21 días. Todos los enfermos habían recibido una, dos o más terapias previas (el 89% había recibido dos líneas previas), como doxorubicina (90% de los pacientes), ifosfamida (59%), pazopanib (10%), o fármacos no aprobados para la indicación de sarcomas como gemcitabina (81%) o docetaxel (74%). El 73% de los enfermos fueron leiomiomasarcomas, de los que el 39% (es decir, más de la mitad de los leiomiomasarcomas –no uterinos fueron el 34%–) fueron de origen uterino y el 27%, liposarcomas.

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia global (SG). El análisis interino de la SG se realizó al alcanzar el 50% del total de eventos requeridos para el análisis final de la SG. El análisis interino de la SG demostró una reducción no estadísticamente significativa del 13% en el riesgo de muerte a favor de la trabec-

tedina. La media de supervivencia libre de progresión para la trabectedina fue de 4,2 meses respecto a los 1,5 meses para la dacarbazina (HR 0,55; p < 0,001) (47). El beneficio de la trabectedina frente a la dacarbazina se acompañó también en otros objetivos secundarios, como la tasa de respuestas (9,9% para la trabectedina frente al 6,9% para la dacarbazina), la media de duración de respuesta (6,5 frente a 4,2 meses a favor de la trabectedina) o la tasa de enfermedad estable (51% frente a 35%, respectivamente). Es interesante reseñar que los tratamientos subsecuentes fueron menos usados en el brazo de la trabectedina (47%) en comparación con la dacarbazina (56%), y que las terapias usadas con más frecuencia en ambos brazos fueron pazopanib (18% en los enfermos que recibieron trabectedina frente al 28% de los que recibieron dacarbazina), radioterapia (10% frente a 15%, respectivamente), gemcitabina (9% frente a 15%, respectivamente), y dacarbazina (17% frente a 6%, respectivamente). Conviene tener en cuenta que la SG de la dacarbazina fue estadísticamente equivalente a la obtenida con la trabectedina, y excedió la estimación del diseño del estudio de 10 meses, quizá debido a un mayor uso de terapias subsecuentes, incluyendo pazopanib. Basados en los resultados del estudio fase III, la FDA americana concedió los derechos de comercialización de trabectedina en Estados Unidos para leiomiomasarcomas y liposarcomas el 23 de octubre de 2015.

Los resultados de este estudio fase III están en línea con estudios previos no controlados que han evidenciado una reseñable actividad de trabectedina en leiomiomasarcomas uterinos y en enfermos con sarcomas muy pretratados (48,49). Con relación a los leiomiomasarcomas uterinos, en un análisis retrospectivo del tratamiento con trabectedina en 66 enfermas, en el que la media de tratamientos previos de quimioterapia fueron 3 (rango 1-5), la mayoría de las enfermas habían recibido doxorubicina con o sin ifosfamida (100%) o gemcitabina y docetaxel (87%), la tasa de respuestas a la trabectedina fue del 16%, y un 35% de las enfermas alcanzó una enfermedad estable, con una supervivencia libre de progresión de 33 meses.

La trabectedina puede combinarse con doxorubicina, y el grupo francés de sarcomas ha evaluado esta combinación específicamente en leiomiomasarcomas en un estudio fase II amplio, con 109 pacientes (47 leiomiomasarcomas uterinos y 61 leiomiomasarcomas de partes blandas). La combinación obtuvo una tasa de remisiones del 59,6% en leiomiomasarcomas uterinos y de un 39,4% para los leiomiomasarcomas de partes blandas. La toxicidad fue manejable, pero la tasa de fiebre neutropénica fue del 24% y astenia grado 3-4 en el 19% (50). A pesar de la toxicidad, esta combinación debería evaluarse en un estudio fase III frente a la terapia estándar en primera línea.

La eribulina es un agente no taxano antitubulina, sintético y análogo a la halicondrina B, con un complejo mecanismo de acción sobre la polimerización de micro-

túbulos y la remodelación vascular, supresión de la emigración e invasión de las células tumorales, reversión de la transición de epitelio-mesénquima en líneas celulares y, sobre todo, inhibe el crecimiento de los microtúbulos (51). La eribulina ha sido testada en estudios fase I, en dos estudios fase II en una variedad de sarcomas y en un estudio fase III en comparación con dacarbazina.

Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio fase III en el que se aleatorizaron 452 enfermos diagnosticados de liposarcomas o leiomiomasarcomas, de grado intermedio o alto, localmente avanzados, recurrentes o metastásicos, previamente tratados con al menos dos regímenes de quimioterapia estándar a mesilato de eribulina (1,4 mg/m<sup>2</sup>) administrado en 2-5 minutos, días 1 y 8, cada 21 días, o dacarbazina, 850 mg/m<sup>2</sup>, 1.000 mg/m<sup>2</sup> o 1.200 mg/m<sup>2</sup> administrada en 15-60 minutos cada 21 días (52). El objetivo principal del estudio fase III fue la supervivencia global (SG). La mayoría de los enfermos incluidos fueron de histología leiomiomasarcoma (65%-67% del total de pacientes; no uterinos, 36%-37%, y uterinos, 28%-30%). Los resultados mostraron que la supervivencia global fue significativamente mayor en los enfermos tratados con eribulina en comparación con los que recibieron dacarbazina (media de 13,5 meses frente a 11,5 meses; HR 0,77; IC 95% de 0,62-0,95; p = 0,0169). La supervivencia libre de progresión, un objetivo secundario del estudio, fue similar en ambos grupos: 2,6 meses para los enfermos tratados con eribulina y 2,6 meses para los enfermos tratados con dacarbazina. La tasa de remisiones fue similar: del 4% en el grupo de eribulina y de un 5% en el grupo de la dacarbazina, así como la tasa de enfermedad estable: 52% frente a 48%, respectivamente. A pesar de ello, eribulina fue superior a dacarbazina en SG, quizá debido, en parte, a su complejo mecanismo de acción (53). Tampoco el análisis de calidad de vida fue significativamente diferente entre ambos grupos durante el tratamiento. El beneficio, de acuerdo a un análisis estadístico preplanificado, fue superior para los enfermos con liposarcomas (media de supervivencia global de 15,6 meses frente a 8,4), mientras que fue menor para los enfermos con leiomiomasarcomas (12,7 meses frente a 13). Sin embargo, es importante tener en cuenta que el estudio no tenía un número suficiente de enfermos que permitiera obtener una conclusión firme sobre el análisis por subgrupos. En un análisis *post hoc*, se observó que los tratamientos administrados posestudio fueron similares entre ambos grupos de tratamiento (69% en el grupo de eribulina frente al 63% en el grupo de dacarbazina), excepto para la mayor proporción de pacientes tratados en el grupo de eribulina, que recibieron posteriormente dacarbazina (34% de los pacientes).

Como resultado de este estudio fase III, la eribulina fue aprobada por la FDA el 28 de enero de 2016 para el tratamiento de los liposarcomas previamente tratados y en mayo de 2016 en Europa, también para los enfermos con liposarcomas metastásicos, pero ambas agencias no

aprobaron su uso para enfermos con leiomiomasarcomas metastásicos. Sin embargo, es evidente que la eribulina no parece inferior a la dacarbazina, un agente particularmente activo en leiomiomasarcomas, por lo que debería ser una opción disponible para el tratamiento de pacientes con leiomiomasarcomas metastásicos.

#### AGENTES BIOLÓGICOS APROBADOS POR LAS AGENCIAS

##### *Pazopanib*

El mayor conocimiento biológico y molecular de los sarcomas de partes blandas en los últimos años está conduciendo a un tratamiento más específico de los diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas en la enfermedad avanzada.

Uno de los enfoques más prometedores para el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es la inhibición de la angiogénesis. Se sabe que altos niveles de expresión de VEGF pueden correlacionar con el tamaño tumoral, estadio y grado, así como anunciar una recidiva o progresión. Altos niveles de VEGF se han descrito también específicamente en varios subtipos de sarcomas, como leiomiomasarcomas. El aumento de actividad del eje VEGF-VEGFR puede diferir entre diferentes subtipos tumorales. Mecanismos que pueden aumentar la actividad de este eje son: el aumento de la expresión del factor inducible por hipoxia (HIF-1alfa) o la acción de proteínas de fusión descritos en los sarcomas translocados, que podrían regular al alza el eje VEGF/VEGFR (54). Varios agentes antiangiogénicos han sido testados o se encuentran en estudios clínicos en sarcomas de partes blandas, entre ellos, pazopanib, el más ampliamente estudiado, así como sorafenib, sunitinib, cediranib, VEGF Trap, sema-xanib, bevacizumab, vitaxin, dasatinib o TNP470. Un inhibidor de tirosina-quinazas, vandetanib, solo o administrado con quimioterapia, es capaz de inhibir significativamente el crecimiento local de leiomiomasarcomas (55).

Pazopanib (previamente GW786034), un inhibidor de múltiples tirosina quinazas, como VEGFR 1, 2 y 3, PDGFR-alfa/beta y receptores c-Kit, ha demostrado un significativo nivel de estabilización de la enfermedad, así como respuestas parciales. En estudios fase I, la dosis máxima que se alcanzó fue de 2.000 mg cada 24 horas, pero se observó que se alcanzaba un *plateau* en exposición en estado estacionario a dosis de 800 mg diarios. Se evidenció beneficio clínico con las dosis iguales o superiores a 800 mg diarios o con 300 mg cada 12 horas (56). En este estudio, 4 pacientes diagnosticados de sarcomas obtuvieron enfermedad estable por encima de 6 meses.

Un estudio fase II del grupo de sarcomas de la EORTC, en el que se incluyeron 142 enfermos, demostró que el tratamiento con pazopanib fue bien tolerado en enfermos con sarcomas avanzados de intermedio a alto grado que no eran elegibles para tratamientos subsecuen-

tes con quimioterapia o que ya habían recibido no más de dos agentes citotóxicos para la enfermedad avanzada (57). El objetivo primario fue la tasa libre de progresión a las 12 semanas. Objetivos secundarios fueron la tasa de respuestas, la seguridad y la supervivencia global.

En este ensayo se estudiaron cuatro diferentes estratos terapéuticos: liposarcomas, leiomiomas, sarcomas sinoviales y otros sarcomas. En cada estrato se planificó la inclusión de 17 pacientes. Si había cuatro éxitos o más (es decir, si cuatro o más pacientes se encontraban libres de progresión a las 12 semanas en un estrato particular), entonces debía continuarse el reclutamiento hasta un total de 37 enfermos. Desafortunadamente, la cohorte de liposarcomas se cerró en el primer estadio debido a una insuficiente actividad observada, aunque más tarde se verá que hubo un problema de clasificación histológica en dos casos, lo que hubiera permitido proseguir la expansión de la cohorte en este estudio. La tasa libre de progresión a las 12 semanas fue de un 44% en los pacientes con leiomiomas, de un 49% de los sarcomas sinoviales y de un 39% de otros subtipos tumorales. Las remisiones, de acuerdo con los criterios RECIST, fueron poco frecuentes y se observaron principalmente en el grupo de sarcomas sinoviales (5 de 37 pacientes).

Los resultados de este estudio fueron la base para la puesta en marcha del estudio fase III, en el que se comparó pazopanib 800 mg diarios en una sola toma fuera de las comidas frente a placebo en enfermos previamente tratados (estudio PALETTE, Pazopanib expLorEd in Soft-Tissue Sarcoma-a phase 3 study, NCT00753688) (58). Los enfermos debían presentar enfermedad tumoral metastásica progresiva en los seis meses previos a la entrada en el estudio o en los 12 meses previos tras un tratamiento adyuvante. Además, debían haber recibido al menos un régimen con antraciclinas y un máximo de 4 líneas previas de tratamiento sistémico para la enfermedad metastásica, si bien no se permitieron más de dos líneas de quimioterapia combinada. Debido al problema descrito anteriormente en el estudio fase II previo, los liposarcomas fueron excluidos de este estudio fase III.

En el estudio PALETTE se incluyeron 372 pacientes, de los que el 99% (364 enfermos) había recibido antraciclinas (301 pacientes, es decir, el 82%, para la enfermedad avanzada); 263 (71%), ifosfamida o sus análogos; 127 (34%), gemcitabina; 104 (28%), docetaxel; 60 (16%), trabectedina, y 57 pacientes (15%), dacarbazina. La tasa de remisiones de acuerdo con una evaluación externa fue del 0% para el grupo placebo y del 6% de remisiones parciales para pazopanib (14 pacientes de 246; de acuerdo con los investigadores, la tasa de remisión de pazopanib fue del 9%). La tasa de enfermedad estable fue del 67% para pazopanib y del 38% para placebo. La mediana de SLP fue mayor para los enfermos que recibieron pazopanib (4,6 meses) que para los que recibieron placebo (1,6 meses): HR 0,31; IC 95%, 0,24-0,40;  $p < 0,0001$ . El beneficio pudo observarse para todos

los subtipos de sarcomas estudiados. La SG, sin embargo, no difirió significativamente entre ambos grupos. Es importante reseñar, no obstante, que para detectar una diferencia de 3 meses en la SG se hubieran necesitado más de 750 pacientes, un número de enfermos que se consideró muy difícil de alcanzar al planificar este estudio. Además, la media de SG del grupo placebo fue de 10,7 meses, 2,7 meses superior a la estimada en el diseño del estudio.

Con relación a la terapia posprogresión, no se permitió el cruzamiento, aunque se administró tratamiento frecuentemente después de la progresión. El 62% de pacientes en el grupo placebo recibió tratamiento antitumoral frente al 45% en el grupo de enfermos que recibió pazopanib. Además, el tratamiento fue variable debido a las diferentes políticas de reembolso de los distintos países participantes.

Los efectos adversos más comunes fueron cansancio (65% en el grupo de pazopanib frente al 49% en el grupo placebo), diarrea (58% frente a 16%), náuseas (54% frente a 28%), pérdida de peso (48% frente a 20%), hipertensión (41% frente a 7%), anorexia (40% frente a 20%), vómitos (33% frente a 11%), disgeusia (27% frente a 4%), *rash* o descamación (18% frente a 11%) y mucositis (12% frente a 3%). La anomalía más relevante en los análisis de sangre fue el incremento de las concentraciones de enzimas hepáticas, con elevaciones de ALAT y ASAT en el 10% y en el 8% de los casos, respectivamente.

Un análisis de factores pronóstico para la supervivencia libre de progresión de acuerdo con el análisis multivariable de Cox demostró que los factores pronósticos favorables para el tratamiento con pazopanib fueron un buen estado general (HR para ECOG 0 frente a 1 fue del 0,73; IC del 95%, 0,54-0,99;  $p = 0,045$ ), un grado tumoral intermedio o bajo (HR para I y II frente a III fue de 0,63, 0,45-0,87;  $p = 0,006$ ) y 0-1 frente a 2-4 líneas de terapia previas (HR 0,72; IC 95%, 0,53-0,99;  $p = 0,0404$ ).

Los análisis globales de calidad de vida y de salud no difirieron significativamente entre ambos grupos, aunque el cuestionario de la EORTC QLQ-C30 mostró una diferencia significativa en el grupo tratado con pazopanib para la diarrea, la pérdida de apetito, las náuseas, los vómitos o el cansancio. Sin embargo, dado que el análisis de salud y de calidad de vida no fue recogido tras la semana 12, no pueden extraerse conclusiones del efecto de pazopanib sobre la calidad de vida, sobre todo del periodo libre de progresión. En una publicación posterior específica sobre los resultados de calidad de vida del estudio PALETTE (59), se confirmó que los análisis de salud y de calidad de vida fueron un objetivo importante exploratorio del estudio PALETTE. Un número de análisis sensibles apoyaron el análisis primario, indicando que pazopanib puede administrarse en esta población de pacientes sin un deterioro relevante en las escalas glo-

bales de salud y de calidad de vida y que, a pesar de que pazopanib empeoró las escalas de valoración en cuatro síntomas (diarrea, pérdida de apetito, náusea/vómitos y cansancio), estos efectos secundarios no se reflejaron en un empeoramiento funcional de la salud y de la calidad de vida generales.

Hay que recordar que existe una información muy limitada en la bibliografía sobre el impacto de pazopanib en la salud y en la calidad de vida; incluso la información sobre la salud y la calidad de vida en enfermos con sarcomas recurrentes es muy limitada. Muy pocos ensayos clínicos han incluido estos análisis (59,60).

Es importante tener en cuenta que no se dispone de cuestionarios o módulos específicos para pacientes diagnosticados de sarcomas avanzados, y dada la heterogeneidad de estas enfermedades, su desarrollo no está exento de importantes desafíos.

El grupo de sarcomas de la EORTC llevó a cabo un análisis combinado de los enfermos que habían sido tratados con pazopanib en el contexto del estudio fase II (EORTC 62043, 118 pacientes) y del estudio PALETTE (EORTC 62072, 226 pacientes) (61). La media de seguimiento fue de 2,3 años. La mediana de supervivencia libre de progresión y de SG combinadas de ambos estudios fue 4,4 meses y de 11,7 meses, respectivamente.

Un aspecto importante de este análisis fue la identificación de un 22,1% de los enfermos que fueron largos respondedores y largos supervivientes a pazopanib; es decir, que obtuvieron una supervivencia libre de progre-

sión igual o mayor a 6 meses (RC, RP y enfermedad estable), y que, además, estaban vivos en el último seguimiento que se realizó para este análisis. Estos últimos se definieron como aquellos enfermos que alcanzaron una SG igual o mayor a 18 meses. Las características de los pacientes fueron comparadas entre cuatro subgrupos de acuerdo con la supervivencia libre de progresión, mayor o menor a 6 meses y SG, mayor o menor a 18 meses. La media de edad al comienzo de los estudios fue la más baja (51 años) en el subgrupo de pacientes que fueron largos respondedores y supervivientes, con un 35,5% por debajo de los 40 años. En ambos grupos de pacientes con larga supervivencia global (SG) hubo más mujeres que hombres (60% en el grupo con supervivencia libre de progresión < 6 meses y un 68,4% en el grupo con supervivencia libre de progresión ≥ 6 meses). Hubo también más pacientes con una valoración de estado general muy buena, de 0, en ambos grupos con SG ≥ 18 meses (72,5% en el grupo con supervivencia libre de progresión < 6 meses y 61,8% en el grupo con supervivencia libre de progresión ≥ 6 meses) en comparación con los otros dos grupos con SG < 18 meses (43,3% y 35,4%, respectivamente).

En conjunto, el 36% y el 34% de los pacientes tuvieron una supervivencia libre de progresión igual o mayor a 6 meses y fueron definidos como largos respondedores, o demostraron una SG igual o mayor a 18 meses. 76 pacientes (22,1%), como se ha señalado anteriormente, fueron largos respondedores y largos supervivientes (Tabla III).

TABLA III  
CARACTERÍSTICAS DE LOS RESPONDEDORES Y SUPERVIVIENTES A PAZOPANIB A CORTO Y A LARGO PLAZO  
(ANÁLISIS COMBINADO)

	<i>SLP &lt; 6 meses</i>		<i>SLP ≥ 6 meses</i>		<i>Total (n = 344)</i>	<i>Pacientes en tratamiento con pazopanib ≥ 2 años (n = 12)</i>
	<i>SG &lt; 18 meses (n = 180)</i>	<i>SG ≥ 18 meses (n = 40)</i>	<i>SG &lt; 18 meses (n = 48)</i>	<i>SG ≥ 18 meses (n = 76)</i>		
Mediana (rango intercuartil) edad, años	54 (42-65)	57 (46-64)	55 (45-64)	51 (34-62)	54 (41-64)	42 (30-50)
Tasa varón: mujer, %	46,1 : 53,9	40 : 60	52,1 : 47,9	31,6 : 68,4	43 : 57	25 : 75
Estado general 0 ; 1 %	43,3 ; 56,7	72,5 ; 27,5	35,4 ; 64,6	61,8 ; 38,2	49,7 ; 50,3	58 ; 42
Localización primaria, %						
Extremidades	35	35	39,6	35,5	35,8	58
Retro/intra-abdominal	19,4	20	12,5	21,1	18,9	17
Visceral	21,7	30	15,8	21,1	21,5	17
Otras	24,4	15	33,3	22,4	23,8	8

Es importante resaltar que no se identificó ningún subtipo histológico asociado con una mejor o peor evolución, aunque el número de algunos subtipos tumorales fue escaso para llegar a conclusiones firmes en este análisis. Lamentablemente, no se incluyó un grupo importante de pacientes –los diagnosticados con liposarcomas–, que quedaron excluidos del estudio fase III PALETTE debido a que, en el fase II previo (una reclasificación tardía de dos pacientes), el estrato de sarcomas adipocíticos no pasó a la segunda fase del estudio (57), aunque ha habido y hay un importante interés en confirmar el valor de pazopanib en este grupo importante de enfermos. De hecho, algunos estudios sugieren que pazopanib es también una opción de tratamiento en los enfermos diagnosticados de liposarcomas. Así, en un estudio reciente de fase II prospectivo, se evaluó la actividad y la seguridad de pazopanib administrado como agente único en 41 enfermos con liposarcomas avanzados de intermedio y de alto grado. Los pacientes podían haber recibido cualquier número de tratamientos previos, salvo antiangiogénicos. La tasa libre de progresión a las 12 semanas fue de un 68,3% (IC 95%, 51,9 al 81,9%), claramente superior a la hipótesis nula (< 40%). A las 24 semanas, el 39% de los pacientes se mantenía libre de progresión y un 44% experimentó un control de la enfermedad (remisión parcial o enfermedad estable). La media de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses y la SG fue de 12,6 meses, todo lo cual sugiere que pazopanib puede ser activo en enfermos con liposarcomas avanzados (62). El grupo español GEIS, en colaboración con el Grupo Alemán Interdisciplinario de Sarcomas (GISG), ha llevado a cabo un estudio fase II en el que se evaluó la actividad y la tolerancia de pazopanib en enfermos con todos los subgrupos de liposarcomas avanzados de intermedio o alto grado que habían recibido un máximo de tres líneas previas de tratamiento. 52 pacientes fueron incluidos en el estudio, con revisión central de la histología. La toxicidad fue similar a otros estudios y la astenia fue el efecto adverso más común, en un 23% de los casos. Los pacientes con liposarcomas bien diferenciados / desdiferenciados presentaron una supervivencia libre de progresión a las 12 semanas del 43,2%, pero fue solo de un 13,3% para los liposarcomas mixoides, lo que sugiere de nuevo que pazopanib puede ser potencialmente activo en enfermos con liposarcomas diferenciados/desdiferenciados, si bien parece que pazopanib se acompaña de una actividad muy baja en liposarcomas mixoides (63).

En el análisis combinado de la EORTC, otro aspecto importante a considerar es que no parece haber una relación entre la localización entre el tumor primario y la evolución. En este análisis combinado, el 39,8% de los casos fueron leiomiomas. Del global de pacientes, el 35,8% presentó sarcomas de extremidad; el 21,5%, viscerales; el 18,9%, retroperitoneales/intraabdominales, y otras localizaciones, el 23,8% (61).

Otro aspecto relevante del análisis combinado fue el significado negativo de la presencia de metástasis óseas y una cifra de hemoglobina basal baja, mayor o igual a una anemia grado 1. Estos pacientes tuvieron menos probabilidades de ser largos respondedores. Los enfermos con bajos niveles de hemoglobina basal también tuvieron menos posibilidades de estar entre los largos supervivientes.

Doce pacientes (3,5%) recibieron tratamiento con pazopanib durante más de 2 años. La mediana de edad de este grupo de pacientes fue de 42 años, 9 de ellos por debajo de los 50 años, todos ellos con metástasis pulmonares. La media de tiempo de tratamiento con pazopanib fue de 2,4 años, y el tratamiento más duradero fue de 3,7 años en el momento de la publicación. Es evidente que se requiere más investigación para identificar factores asociados a una evolución favorable a largo plazo, como factores asociados con la angiogénesis en suero, marcadores genéticos o características moleculares (61).

Pazopanib continúa bajo desarrollo clínico intenso y un número creciente de publicaciones y análisis van contribuyendo a una mejor utilización de este fármaco en la clínica. Con respecto a los leiomiomas uterinos, en un análisis combinado sobre sarcomas uterinos de los mismos estudios fase II y fase III de la EORTC mencionados más arriba, se identificaron 44 pacientes tratados con pazopanib, de los que el 88,6% fueron leiomiomas uterinos y el 84,1%, de alto grado. La media de edad fue de 55 años y la de seguimiento fue de 2,3 años, con un 61,3% de las enfermas con un número de líneas previas igual o mayor de 2. Un total de 5 pacientes (11%) con leiomioma tuvieron una remisión parcial (IC 95%; 3,8-24,6). La media de SLP y de SG fue de 3 y 17,5 meses, respectivamente (64). Estos datos sugieren un beneficio similar de pazopanib para los sarcomas uterinos en comparación con los sarcomas no uterinos, a pesar de que la población de sarcomas no uterinos presentó una histología de alto grado en un 54,8%, en contraposición con el 84,1% de los sarcomas uterinos.

Pazopanib ha sido combinado con gemcitabina en enfermos con tumores sólidos, confirmándose que la combinación es tolerable a dosis de 800 mg diarias de pazopanib y gemcitabina, 1.250 mg días 1 y 8, cada 21 días (65). Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio fase II aleatorizado en el que se ha comparado pazopanib con la combinación de pazopanib y gemcitabina en 90 pacientes que habían recibido doxorubicina o ifosfamida (estudio PAPAGEMO). Los subtipos histológicos más comunes fueron leiomiomas, 26,7% de los enfermos (no se incluyeron leiomiomas uterinos); liposarcomas, el 18,6%; sarcomas indiferenciados, 16,1%, y sarcomas sinoviales, el 9,3%. Los angiosarcomas fueron el 5,9% de los casos. En este estudio se observó que la combinación de gemcitabina y pazopanib fue superior a pazopanib como agente único, con una tasa de SLP a 12 semanas de 74% a favor

de la combinación, frente al 55% para la rama de pazopanib. La SLP de la combinación fue de 5,6 meses, frente a 2 meses para pazopanib en monoterapia. El beneficio más importante se encontró en el grupo de pacientes con histología de liposarcomas, seguido de los leiomiomas (66), si bien estos datos necesitarían ser confirmados en un estudio de mayor tamaño.

Pazopanib está siendo evaluado en la actualidad en diferentes contextos e histologías en enfermos con sarcomas de partes blandas, cuya revisión exhaustiva está fuera de los objetivos de este capítulo. Cabe destacar, además de estudios comparativos que se comentarán más adelante y de combinación con quimioterapia (topotecan, gemcitabina, taxotere): un estudio fase II aleatorizado como terapia de mantenimiento en sarcomas retroperitoneales y viscerales de alto riesgo en el contexto de terapias multimodales (NCT02207309); el valor de pazopanib como terapia preoperatoria en sarcomas de alto riesgo (*window-of-opportunity*) (NCT01543802), comunicados los datos preliminares en CTOS 2017; el valor de pazopanib en enfermos mayores de 60 años como terapia de primera línea en estudio en fase II de comparación con la doxorubicina, (estudio EPAZ, NCT01861951) y, finalmente, en combinación con otros agentes biológicos (TRC105, NCT01975519; Tivantinib, NCT01468922).

### *Olaratumab*

Recientemente, la FDA ha concedido la aprobación acelerada para el anticuerpo monoclonal humano olaratumab, en combinación con doxorubicina, como primera línea de tratamiento para pacientes con sarcomas avanzados, no curables con cirugía (octubre de 2016), basado en el estudio fase II aleatorizado JGDG (NCT01185964). Además, la EMA concedió una aprobación condicionada en noviembre de 2016. Olaratumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido frente al receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFR- $\alpha$ ). Olaratumab fue evaluado en dos estudios fase I como agente único en pacientes con tumores sólidos (67,68). En ambos estudios, el fármaco fue bien tolerado y no se alcanzaron toxicidades limitantes de dosis, con una tasa de enfermedad estable del 63% y del 44%, respectivamente.

En el estudio fase II aleatorizado I5B-IE-JGDC, 133 pacientes fueron asignados a doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> o a la combinación de doxorubicina a las mismas dosis con olaratumab, 15 mg/kg de peso, días 1 y 8. Tras completar 8 tratamientos de doxorubicina, los enfermos en el grupo de combinación de olaratumab y doxorubicina podían recibir monoterapia con olaratumab hasta la progresión de la enfermedad, y a los pacientes asignados al tratamiento con doxorubicina fueron seguidos y podían recibir olaratumab en monoterapia después de documentar una progresión de la enfermedad. La media de SG fue

de 26,5 meses para los enfermos que recibieron la combinación frente a 14,7 meses para los que fueron tratados solo con doxorubicina (69). La magnitud de la mejoría en la supervivencia libre de progresión fue menor que para la SG: 6,6 frente a 4,1 meses a favor de la combinación. El número de líneas de tratamiento a la salida del estudio estuvo bien equilibrado en ambas ramas del estudio, con discretas diferencias en algunos quimioterápicos.

En este estudio, el 36% de los enfermos tratados con la combinación y el 40% de los pacientes tratados con doxorubicina como agente único fueron leiomiomas; el 15% y el 21% fueron sarcomas pleomórficos indiferenciados, y el 12% y el 22%, liposarcomas. Los demás grupos histológicos suponen un porcentaje muy pequeño (angiosarcomas, 5% y 6%; sarcomas sinoviales, 2% y 3%, respectivamente). Por tanto, en el momento actual se dispone de una información muy limitada sobre la actividad de olaratumab con relación a los subtipos histológicos. No obstante, en el estudio JGDC no se observaron diferencias entre el beneficio de olaratumab para los leiomiomas frente a un grupo heterogéneo de "otros subtipos de sarcoma". La tasa de remisiones objetivas fue del 18,2% para la combinación y del 11,9% para la doxorubicina.

El análisis en muestras tumorales con un ensayo que tenía una buena especificidad para PDGFR demostró que el 33% de los tumores en pacientes tratados con la combinación de olaratumab y doxorubicina y un 34% de los tumores en enfermos tratados con doxorubicina fueron positivos para PDGFR. El efecto de la interacción entre la expresión de PDGFR (positiva o negativa) y el tratamiento no fue significativa ni para la SG ( $p = 0,3209$ ) ni para la supervivencia libre de progresión ( $p = 0,5924$ ).

La baja actividad de este anticuerpo monoclonal como agente único en lo que se refiere a la tasa de remisiones (67,68) sugiere que la administración concomitante con doxorubicina es importante. No obstante, se dispone de muy escasa información de la actividad de olaratumab en combinación con quimioterapia. Olaratumab está siendo actualmente evaluado en combinación con gemcitabina y docetaxel (ANNOUNCE 2, NCT026599020) o con doxorubicina e ifosfamida (NCT03283696).

Por el momento hay ciertas cuestiones que aún están por contestar: la terapia tras la salida del estudio puede introducir una falta de equilibrio entre los dos brazos del estudio. En el estudio fase II de olaratumab, la información sobre el tratamiento pos estudio se recogió para todos los pacientes en la cohorte de análisis por intención de tratar. Para la rama de doxorubicina combinada con olaratumab hubo más terapias tras el tratamiento recibido en el ensayo, en comparación con el brazo de doxorubicina como agente único (67% frente a 49%). Además, es conveniente tener en cuenta que la supervivencia libre de progresión es susceptible a sesgos en estudios abiertos y podría infraestimarse el beneficio asociado a patrones

poco usuales de respuesta. Tampoco se conoce bien en el momento actual si puede haber subgrupos moleculares que pudieran mostrar diferentes sensibilidades a la terapia basada en olaratumab (70). Un estudio confirmatorio de fase III internacional (ANNOUNCE) está en marcha, cuyos resultados se esperan en 2020.

*OTROS AGENTES Y COMBINACIONES, INCLUYENDO TRATAMIENTOS NO APROBADOS (OFF-LABEL)*

Se conoce que en los sarcomas existe un uso de fármacos fuera de indicación y cuya discusión en profundidad está fuera de los límites de este capítulo. No obstante, algunos de estos tratamientos son prescritos con frecuencia por la comunidad de especialistas en sarcomas y la discusión sería incompleta sin considerar estas opciones terapéuticas entre el *armamentarium* terapéutico disponible para los SPB.

La gemcitabina ha mostrado una moderada actividad, en particular en leiomiomas y en sarcomas pleomórficos indiferenciados, y podría tener una mayor actividad en estas enfermedades cuando se administra a una tasa de infusión fija, a 10 mg/m<sup>2</sup>/min en comparación con el esquema de administración recomendado en infusión de 30 minutos. La combinación de tasas de infusión fijas de gemcitabina con taxotere se ha mostrado efectiva en leiomiomas, sobre todo de origen uterino y otros tipos de sarcomas de partes blandas. En leiomiomas uterinos se describió con la combinación de gemcitabina y taxotere una tasa de remisiones del 53%, aunque la media de duración de la respuesta fue de unos 6 meses (71). En un estudio posterior llevado a cabo por el Dr. R. Maki y cols. con el objeto de determinar si la adición de taxotere a gemcitabina mejoraba los resultados clínicos de pacientes con sarcomas metastásicos, se comparó una tasa de infusión fija de gemcitabina frente a una dosis más baja de gemcitabina combinada con taxotere. La gemcitabina como agente único se administró a una tasa de infusión fija de 10 mg/m<sup>2</sup>/min en una infusión de 120 minutos, a dosis de 1.200 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8, cada 21 días. En el brazo de tratamiento con gemcitabina-docetaxel, la dosis de gemcitabina se fijó en una tasa de infusión fija de 900 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa en 90 minutos, días 1 y 8, con taxotere, 100 mg/m<sup>2</sup> vía intravenosa durante 60 minutos, el día 8, cada 21 días. Se utilizó filgastrim o pegfilgastrim como tratamiento de soporte administrados desde el día 9 o 10 de cada ciclo. Se reclutaron 122 enfermos en total, que habían recibido entre 0 y 3 regímenes de quimioterapia previa. La media de tratamientos previos recibidos por los enfermos en ambas ramas del estudio fue de 1,1. El objetivo primario de respuesta parcial o completa o estabilización mayor de 24 semanas fue alcanzado en 13 pacientes (27%), que fueron tratados con gemcitabina y 23 pacientes (32%) que recibieron gemcitabina y docetaxel. Las tasas de respuesta parcial según RECIST

fueron de un 16% (12 de 73 pacientes) en los enfermos que recibieron gemcitabina y docetaxel en comparación con un 8% (4 de 49 pacientes) obtenido con gemcitabina en monoterapia. Se observaron dos respuestas parciales no confirmadas, cuyas histologías fueron sarcoma pleomórfico de alto grado (gemcitabina) y un leiomiomasarcoma uterino (gemcitabina-taxotere). Los enfermos tratados con la combinación de gemcitabina y docetaxel presentaron mayor SLP (6,2 meses frente a 3,0) y SG (mediana de supervivencia global 17,9 meses frente a 11,5 meses). Con relación a la seguridad y a la tolerabilidad, el 26% de los enfermos tratados con gemcitabina y el 46% de los tratados con la combinación requirieron al menos una reducción de dosis. La toxicidad más común grado 3 o 4 (CTC) fue la trombocitopenia (46 de 120 pacientes, 38%). La neutropenia febril se observó en 7 de 120 enfermas (6%). La astenia grado 3 y/o las mialgias o debilidad muscular grado 3 se observaron en el 25% de los pacientes que recibieron gemcitabina y taxotere frente a un 10% de los que recibieron solo gemcitabina. También se observó una salida del estudio con más frecuencia en la rama del tratamiento combinado a pesar de las reducciones de dosis previstas (72).

El grupo español GEIS llevó a cabo un estudio fase II aleatorizado en el que 113 enfermos que habían recidivado o progresado tras el tratamiento con doxorubicina e ifosfamida se asignaron de manera aleatoria a tratamiento con gemcitabina, a dosis de 1.800 mg/m<sup>2</sup> administrado a una tasa de infusión fija (10 mg/m<sup>2</sup>/min), y dacarbazina (DTIC) a una dosis de 500 mg/m<sup>2</sup>, en 20 minutos, cada 15 días, o fueron asignados a recibir tratamiento con dacarbazina a dosis de 1.200 mg/m<sup>2</sup> en una sola administración cada 3 semanas. El objetivo primario de este estudio fue la supervivencia libre de recidiva (SLR) a tres meses, de acuerdo con los valores de referencia de la EORTC. Las histologías más comunes fueron leiomiomasarcomas, liposarcomas, sarcomas pleomórficos indiferenciados y sarcomas sinoviales. Las tasas de remisiones y enfermedad estable mayor de 12 semanas fueron superiores para la combinación (9% y 38%) que para el tratamiento con dacarbazina administrado como agente único (4% y 19%) (p = 0,01). La media de supervivencia libre de progresión fue de 4,4 meses frente a 1,9 meses a favor de la combinación, y de manera más importante, la media de SG fue de 17,1 meses frente a 9,9 meses (p = 0,007). La combinación fue, además, bien tolerada (73). Un aspecto importante en este estudio es que la histología leiomiomasarcoma se asoció con una mejora en la SG en el análisis multivariante en comparación con las histologías no leiomiomasarcoma, si bien los resultados del estudio sugieren que las histologías no leiomiomasarcoma también se benefician de la combinación de gemcitabina y dacarbazina.

Una limitación importante de estos estudios es su pequeño tamaño y, por tanto, requeriría de estudios con un mayor número de pacientes, en particular la com-

binación de gemcitabina y dacarbazina, dada la actividad mostrada en el fase II y la buena tolerancia, por lo que sería razonable el estudio de estas combinaciones en ensayos de mayor tamaño. Estos datos, no obstante, sugieren que las combinaciones de gemcitabina son superiores a la actividad de gemcitabina como agente único en sarcomas recurrentes.

## MISCELÁNEA

### SARCOMAS VASCULARES

Los hemangioendoteliomas epitelioides (EHE) de tejidos blandos son tumores vasculares raros que ocurren en cualquier edad y de localización sobre todo en extremidades, descrito en 1982 por Weiss y Enzinger. Aunque la mayoría son indolentes, un grupo de ellos (20 a 30%) tiene la capacidad de metastatizar. En prácticamente todos los casos, se caracterizan por una translocación  $t(1;3)(p36;q23-25)$ , que resulta en la fusión de los genes *WWTR1* en 3q23-24 con *CAMTA1* en 1p36. Desde un punto de vista pronóstico, la combinación de la actividad mitótica y el tamaño tumoral fue capaz de predecir el pronóstico, de tal manera que los pacientes con tumores mayores de 3 cm y con más de 3 mitosis por 50 campos de gran aumento tienen un pronóstico significativamente peor, con una supervivencia enfermedad específica a los 5 años del 59% para el grupo de riesgo (74).

En contraste con los EHE, los angiosarcomas de los tejidos blandos tienen un potencial de generar metástasis alto, son más frecuentes en varones que en mujeres y pueden afectar a pacientes de cualquier edad, aunque muestran un pico de incidencia en la 7.ª década de la vida. Los angiosarcomas pertenecen a la familia de sarcomas vasculares, en los que se incluyen, además del hemangioendotelioma epitelioides (EHE), el sarcoma intimal (IS), que llegan a constituir alrededor del 2 al 3% de los sarcomas del adulto (75).

Los angiosarcomas de los tejidos blandos se localizan en torno a un 40% de los casos profundos en las extremidades inferiores, seguidos del retroperitoneo, del mediastino y del mesenterio (76). La inmensa mayoría de angiosarcomas de los tejidos blandos son tumores de alto grado, con prominentes mitosis, necrosis, hemorragias extensas y marcada atipia celular.

Desde un punto de vista histológico, es importante tener presente que pueden presentar un amplio rango de apariencia morfológica, desde áreas de vasos bien formados, anastomóticos, a zonas extensas sólidas con presencia de células epitelioides o fusocelulares de alto grado, en sábana, sin clara presencia de formación vascular. La variante epitelioides puede ser confundida con carcinomas. Actualmente, dada la utilidad de la inmunohistoquímica en el diagnóstico de estas lesiones, en raras

ocasiones se usan los análisis ultraestructurales (76,77).

Los angiosarcomas también pueden verse en la piel de la cara o de la calota (angiosarcomas primarios cutáneos), pero también pueden surgir tras radioterapia (angiosarcomas asociados a radiación) o ser primarios de mama. Los angiosarcomas inducidos por radioterapia suelen ser una rara complicación tras el tratamiento por un cáncer de mama (77). Comparado con la latencia de otros sarcomas radioinducidos, la latencia para los angiosarcomas de la mama radioinducidos es relativamente corta, con una media de 6 años (78). En una serie de 25 casos de enfermas tratadas con radioterapia por un carcinoma de mama, los angiosarcomas se desarrollaron entre 1,5 y 13 años después de la administración de radioterapia (79). Los angiosarcomas radioinducidos muestran un amplio rango de aspectos morfológicos, desde tumores bien diferenciados a tumores pobremente diferenciados. En un número de estudios se ha podido observar que niveles elevados de amplificación de MYC en 8q24 son marcadores consistentes de los angiosarcomas radioinducidos y asociados a linfedema (80).

Los angiosarcomas representan un modelo apropiado para investigar la angiogénesis (76,81). Expresan marcadores vasculares como CD34, CD31, ERG, FL1 y, con cierta frecuencia, el marcador linfático podoplanina. Asimismo, con frecuencia muestran regulación al alza de receptores específicos vasculares de tirosina quinasas, como Tie-1, KDR (VEGFR2), TEK (Tie-2) y FLT-1 (VEGFR 1). En un 10% de los casos, se han identificado mutaciones en el gen que codifica para el VEGFR 2 (82). Todo ello sugiere que la evaluación de agentes antiangiogénicos tiene especial interés en este grupo de sarcomas vasculares.

El papel de la quimioterapia adyuvante es controvertido, con datos conflictivos. En el momento actual no hay estudios que demuestren un beneficio en supervivencia derivado de la quimioterapia adyuvante en enfermos con angiosarcomas localizados completamente resecaos. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el pronóstico de los enfermos con angiosarcomas de partes blandas localizados es pobre, con una supervivencia global a 5 años que no supera el 60% (83,84), lo que refleja la necesidad de desarrollar tratamientos adyuvantes sistémicos efectivos.

Existen varios estudios prospectivos en los que se ha evaluado el tratamiento sistémico, pero en los que se han incluido diversos tipos de sarcomas, aunque el número de sarcomas vasculares es bajo en esos estudios prospectivos. De acuerdo con los datos retrospectivos disponibles, en primera línea el tratamiento con antraciclinas como agente único parece similar a la administración de paclitaxel semanal. Penel y cols. identificaron 86 pacientes con angiosarcoma metastásico de 139 pacientes en los que se observó una media de supervivencia global de 11 meses y no se observaron diferencias en la evolución de los enfermos tratados con doxorubicina o con paclitaxel (85).

El grupo francés de sarcomas llevó a cabo un estudio fase II (AngioTAX) con paclitaxel semanal a dosis de 80 mg/m<sup>2</sup> y semana en 30 enfermos con angiosarcomas avanzados. El 63% de los enfermos no había recibido terapia previa. El 20% alcanzó una remisión de la enfermedad, con una tasa de libre de progresión a los 4 meses del 45%. La media de supervivencia global fue de 8 meses (86).

En un estudio del grupo de sarcomas de la EORTC sobre 108 pacientes con angiosarcomas localmente avanzados o metastásicos se comparó su evolución clínica con otros tipos de sarcomas. La supervivencia libre de progresión fue de 4,9 meses comparada con 4,3 meses para otros subtipos de sarcomas. La media de supervivencia global fue de 9,9 meses para los angiosarcomas y de 12 meses para otros subtipos de sarcomas. Los tratamientos de quimioterapia de primera línea basados en las antraciclinas se asociaron con una tasa de respuesta parcial del 25% (87).

Además de antraciclinas, ifosfamida y paclitaxel, otros fármacos han demostrado interés en angiosarcomas. Uno de ellos es la gemcitabina, administrada como agente único a dosis de 1.000 mg/m<sup>2</sup> cada semana, tres semanas consecutivas de ciclos de 4 semanas. De 25 pacientes tratados, dos alcanzaron una remisión completa, 14 tuvieron una respuesta parcial, 2 una enfermedad estable y 7 una enfermedad progresiva (tasa de remisiones global del 68%). La media de supervivencia libre de progresión fue de 7 meses, y la de SG, de 17 meses. Estos datos hay que interpretarlos con prudencia, dada la naturaleza retrospectiva de este estudio y el escaso número de pacientes (88).

Aunque se ha descrito que la trabectedina es efectiva en un amplio rango de sarcomas, no solo en liposarcomas y leiomiomas (L-sarcomas), hasta donde llega nuestro conocimiento, aparte de casos aislados, no se ha comunicado una serie de pacientes con angiosarcomas tratados específicamente con trabectedina.

Como se ha comentado anteriormente, el uso de agentes antiangiogénicos tiene base racional y sentido en esta enfermedad en la que existe, además, evidencia del valor del uso de agentes antiangiogénicos no aprobados, como bevacizumab o sorafenib en estudios de pequeño tamaño fase II (89). Sin embargo, y dada la escasez de datos publicados con pazopanib en los sarcomas vasculares, el grupo de sarcomas de partes blandas y de los huesos de la EORTC ha llevado a cabo un estudio para documentar la actividad de pazopanib en sarcomas vasculares avanzados, recogiendo datos de los estudios de la EORTC fase II y fase III (PALETTE), así como de instituciones expertas de la EORTC. En este estudio, se identificaron 52 pacientes, de los que 40 fueron diagnosticados de angiosarcomas. La tasa de remisiones al tratamiento con pazopanib fue del 20%, sin observarse diferencias entre los angiosarcomas cutáneos y no cutáneos, así como, aparentemente, sin diferencias entre los angiosarcomas radioinducidos y no radioinducidos. La media de super-

vivencia libre de progresión fue de 3 meses (IC del 95%; 2,1-4,4 meses) y de 9,9 meses para la supervivencia global (IC del 95%; de 6,5 a 11,3 meses).

En el momento actual, pazopanib está siendo estudiado en angiosarcomas en un estudio fase II (NCT01462630) como agente único, en un estudio fase II asociando pazopanib a paclitaxel en primera línea (EVA-GISTG-06) y, finalmente, pazopanib con o sin TRC105, un anticuerpo dirigido a la endoglin (NCT02979899). Se espera reclutar 127 pacientes en este estudio.

#### TUMOR FIBROSO SOLITARIO

Los tumores fibrosos solitarios (SFT) tienen un espectro clínico-patológico amplio y pueden aparecer en cualquier localización. Se consideran sarcomas raros de bajo grado, pero con un potencial metastásico de un 20%. La variante pleomórfica/desdiferenciada es la que mayor riesgo tiene de desarrollar metástasis. Estudios recientes indican que STAT6 es un marcador útil para SFT. La mayoría de estos tumores presenta positividad en los estudios de inmunohistoquímica (90). Se caracterizan por la presencia de un gen de fusión, el *NAB2-STAT6*.

No hay estudios prospectivos de actividad de la quimioterapia específicos en este tumor. Estudios retrospectivos han mostrado una tasa de remisiones baja con el uso de terapia estándar basada en doxorubicina y también se han reportado escasas remisiones con las combinaciones de doxorubicina con ifosfamida con o sin dacarbazina (91).

La doctora Stachiotti y cols. trataron a 8 pacientes con DTIC a dosis de 1.200 mg/m<sup>2</sup>, dividido en dos dosis, administrada en 1 hora, días 1 y 2, cada 3 semanas. Tres pacientes presentaron respuestas parciales. La mejor respuesta se observó tras 4 administraciones o más de dacarbazina. Cuatro pacientes mostraron enfermedad estable superior a 3 meses. La media de duración del tratamiento fue de 5 meses (rango 2-9+). La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7 meses (91). En esta enfermedad se han descrito remisiones a sunitinib, bevacizumab y bevacizumab en combinación con temozolamida (92).

Recientemente, se ha comunicado la experiencia del tratamiento con pazopanib en el primer estudio prospectivo llevado a cabo en los tumores fibrosos solitarios por los grupos italianos (ISG), francés (FSG) y español (GEIS) en 34 pacientes avanzados. Se requería revisión central de la anatomía patológica. El estudio mostró una actividad valorable de pazopanib, con una tasa de remisiones por RECIST del 3%, pero según los criterios CHOI, del 52%, una enfermedad estable del 22% (criterios CHOI), con una supervivencia libre de progresión de 5,53 meses y una mediana de SG no alcanzada (actuarial a los 18 meses del 72%), todo lo que sugiere que los resultados con pazopanib pueden ser mejores que los reportados hasta ahora con quimioterapia (93).

## SELECCIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

Actualmente, la doxorubicina como agente único o sus combinaciones son el tratamiento estándar para los pacientes con los subtipos comunes de sarcomas de partes blandas en primera línea. De acuerdo a un estudio británico, el ensayo fase III GeDDiS, presentado en ASCO 2015, y recientemente publicado, en el que se ha comparado en 257 pacientes avanzados, la administración de doxorubicina a 75 mg/m<sup>2</sup> frente a la combinación de gemcitabina, 675 mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 y taxotere, 75 mg/m<sup>2</sup>, ambos regímenes administrados cada 21 días, la tasa libre de recaída a las 24 semanas fue de 46,1% frente a 46,0%, y la mediana de SLP fue de 23 frente a 24 semanas, aunque la *hazard ratio* y la SG favorecieron moderadamente a la doxorubicina. Debido a que la administración de doxorubicina como agente único es más sencilla y mejor tolerada que la combinación de gemcitabina y taxotere, los autores recomiendan como primera opción en los sarcomas de partes blandas metastásicos la administración de doxorubicina como agente único (94). Es de interés el hecho de que este estudio confirma la actividad de la combinación en un rango de sarcomas comunes, sin evidencia de actividad más prominente en leiomiomas con relación a otros sarcomas de partes blandas comunes (sin evidencia de efecto terapéutico de acuerdo con los subtipos histológicos). Sin embargo, una limitación del estudio son las dosis más bajas de taxotere y gemcitabina que las utilizadas en los estudios de fase II, por lo que la interpretación de los resultados de eficacia de este estudio debe hacerse con prudencia.

De confirmarse los resultados del fase II de la combinación de doxorubicina y olaratumab en el estudio fase III, esta combinación podría ser un potencial estándar en primera línea para un porcentaje significativo de pacientes con sarcomas avanzados, y sería el primer agente de terapia dirigida que impactaría en la supervivencia global, si bien es importante la confirmación en el estudio fase III de los resultados del estudio fase II.

Análisis de diferentes estudios de la EORTC en enfermos con sarcomas avanzados han mostrado tasas de remisiones del 33% para pacientes con sarcomas sinoviales con terapia basada en ifosfamida y un 25% con el uso de doxorubicina como agente único. Varios estudios retrospectivos realizados desde los años noventa han demostrado una mayor sensibilidad de los sarcomas sinoviales a las altas dosis de ifosfamida (31,95).

En enfermos con edad avanzada y debilitados, que podrían no ser buenos candidatos para tratamientos basados en la doxorubicina o sus combinaciones, pazopanib podría tener un papel como primera línea de tratamiento, dado su perfil de tolerancia. En este sentido, un estudio fase II está en marcha en este grupo de enfermos que no son buenos candidatos para un tratamiento de quimioterapia de entrada (NCT02300545).

No disponemos de estudios clínicos en los que se hayan evaluado estrategias secuenciales de tratamiento en pacien-

tes con sarcomas de partes blandas avanzados, pero a la luz de los datos actuales de los estudios fase III, más allá de la doxorubicina o sus combinaciones con ifosfamida, la trabectedina y pazopanib constituyen buenas opciones de tratamiento, evaluadas no solo en estudios fase I/II, sino en estudios sólidos de fase III. La terapia de mantenimiento con trabectedina, tras la administración de antraciclinas, en primera línea, el estudio fase III de la EORTC 1447, dirigido a evaluar el valor de añadir trabectedina como terapia de mantenimiento a la doxorubicina administrada en primera línea en enfermos con sarcomas avanzados, con objeto de confirmar o no observaciones retrospectivas que sugieren un beneficio del tratamiento de mantenimiento, lamentablemente ha sido cerrado prematuramente, sin duda en parte debido a la influencia y a la amplia adopción como estándar del tratamiento concomitante y de mantenimiento con olaratumab. Por el momento no habrá una respuesta a esta importante pregunta. En los liposarcomas mixoides, la trabectedina ha demostrado una actividad elevada y debe considerarse un pilar del tratamiento de esta enfermedad en los casos avanzados. La eribulina, de fácil administración y conveniente, en el momento actual está disponible exclusivamente para el tratamiento de los pacientes con liposarcomas, y ha demostrado un impacto en SG al ser comparada con dacarbazina en un estudio de fase III de gran tamaño bien diseñado. Sin embargo, su utilidad en leiomiomas no es desdeñable y debería poderse disponer de este fármaco para los enfermos diagnosticados de leiomiomas.

La combinación de gemcitabina y taxotere seguida de la administración de doxorubicina ha sido estudiada en un estudio fase II de pequeño tamaño en el ámbito adyuvante de los leiomiomas uterinos de alto grado (SARC 005), pero no se dispone de datos de fase III de esta estrategia secuencial.

Ante la ausencia de estudios fase III bien diseñados y publicados, el uso de las combinaciones de gemcitabina en enfermos con sarcomas avanzados tiene una evidencia limitada, apoyada por estudios aleatorizados de fase II, aunque el beneficio clínico observado en estos estudios merece sin duda estudios adicionales de mayor tamaño. Es importante tener en cuenta que, a pesar de estas limitaciones en la investigación clínica, la trabectedina continúa evaluándose en sarcomas de partes blandas y de los huesos. Cabe destacar en la actualidad está siendo evaluada en leiomiomas uterinos recurrentes frente a la combinación de gemcitabina y taxotere (96). Pazopanib, en combinación con gemcitabina, está siendo comparado con la combinación de gemcitabina y docetaxel en un estudio fase II en un amplio rango de sarcomas de partes blandas recurrentes (NCT01593748).

El estado general de los enfermos, la necesidad de alcanzar una remisión con la intención de plantear una cirugía de la enfermedad oligometastásica residual, la proximidad de la tumoración a órganos críticos, el subtipo histológico, el perfil de la toxicidad y la tolerancia de los tratamientos, así como la preferencia de los pacientes,

sobre todo en un contexto de paliación, serán aspectos a tener en cuenta en la elección de los tratamientos. En la tabla IV se resumen las orientaciones generales del tratamiento sistémico.

Con relación a la toxicidad, una revisión sistemática de la bibliografía de una selección de 6 estudios aleatorizados en pacientes con sarcomas recurrentes puso de manifiesto inconsistencias en los diferentes métodos para la comunicación de los efectos adversos. Estas diferencias añaden dificultad en los análisis de toxicidad. Tampoco el momento de evaluación de la toxicidad en el tiempo coincide en los diferentes estudios, que, junto con las diferencias en la extensión de los tratamientos previos, hacen aún más complejas las comparaciones entre los distintos regímenes de quimioterapia y entre estos y los nuevos agentes biológicos, como pazopanib. En este análisis de la toxicidad, la histología predominante en los seis estudios fue leiomioma (97).

#### CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS

Los sarcomas de partes blandas son tumores poco frecuentes, heterogéneos, que pueden observarse en diferentes situaciones clínicas. Los resultados de los tratamientos disponibles para la enfermedad locorre-

gional, inoperable o para la enfermedad avanzada continúan siendo pobres. El diagnóstico y el tratamiento de los sarcomas conllevan importantes desafíos para todas las especialidades implicadas. Los enfermos deberían ser remitidos a centros de referencia con equipos multidisciplinarios con la formación continua adecuada y dedicación al cuidado multidisciplinario de estos pacientes. Estos centros deben tener una trayectoria y un historial de cuidados de excelencia multidisciplinarios en sarcomas, con un rango y un porfolio amplios de estudios clínicos en varias especialidades, incluyendo estudios académicos, y formar parte de redes de investigación multinacionales (98,99).

Es esencial continuar con el desarrollo clínico de los fármacos recientemente aprobados, trabectedina, pazopanib, eribulina y olaratumab. Con todos ellos debería profundizarse en su posible valor en diferentes subtipos histológicos, más allá de los más comunes testados en los ensayos de gran tamaño. De confirmarse los datos positivos de olaratumab en el estudio fase III, este fármaco debería testarse en el contexto de la enfermedad loco-regional de alto riesgo en los sarcomas comunes del adulto. Uno de los aspectos más importantes de la aprobación de pazopanib para sarcomas avanzados ha sido la prueba de concepto de que la antiangiogénesis

TABLA IV  
TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LOS SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

<i>Subtipo histológico</i>	<i>Agentes</i>
Todos los sarcomas comunes	Doxorubicina y olaratumab. Habitualmente opción de primera línea
Todos los sarcomas comunes	Doxorubicina e ifosfamida en casos seleccionados: sarcomas muy agresivos, estructuras anatómicas esenciales en riesgo, planificación de tratamientos quirúrgicos (resección demetastasis)
Sarcoma sinovial	Tratamiento basado en ifosfamida y sus combinaciones
Todos los sarcomas comunes	Trabectedina (2007). Especialmente efectiva en liposarcomas mixoides
Todos los sarcomas comunes	Pazopanib (2012). Estudios fase II demuestran también actividad en liposarcomas (pero no aprobado para esta indicación por las agencias)
Todos los sarcomas comunes	Gemcitabina ± docetaxel; gemcitabina + dacarbazina
L-sarcomas	Trabectedina, eribulina (solo aprobada paraliposarcomas)
Sarcomas translocados	Trabectedina
Leiomioma	Doxorubicina + dacarbazina Gemcitabina + dacarbazina (DTIC)
Sarcoma alveolar de partes blandas (ASPS)	Agentes antiangiogénicos, cediranib, sunitinib, pazopanib
Angiosarcomas	Doxorubicina, doxorubicina e ifosfamida, taxolsemanal, gemcitabina
Todos los sarcomas, sarcomas sinoviales	Altas dosis de ifosfamida
Tumores fibrosos solitarios	Pazopanib
Dermatofibrosarcoma protuberans	Mesilato de imatinib (aprobado por agencias)

Tomado en parte de ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2014;25(S3):iii102-112.

puede producir beneficio clínico significativo. Aunque el beneficio derivado de pazopanib parece moderado en buena parte de los enfermos tratados, en un grupo proporcionalmente relevante de pacientes puede observarse un beneficio a largo plazo. Deben realizarse esfuerzos adicionales para caracterizar e identificar estos pacientes.

La comparación de pazopanib con doxorubicina en primera línea es relevante, no solo en enfermos mayores y debilitados, sino en ciertas histologías minoritarias, en las que pazopanib podría tener una actividad mayor que en histologías más comunes. Su uso parece asociarse claramente a un mayor beneficio que la quimioterapia, como ocurre en los sarcomas alveolares de partes blandas de manera paradigmática (100), pero también en tumores fibrosos solitarios (101) y en los sarcomas de células claras. El uso de pazopanib en combinación con otros agentes quimioterápicos con actividad frente a sarcomas debe seguir examinándose. En este sentido, sería apropiada la evaluación de la combinación de pazopanib y trabectedina en un amplio rango de sarcomas, pero en particular en leiomiomas, en los que la eficacia de la trabectedina podría complementar la de pazopanib en este grupo. Esta investigación debería ser prioritaria. Asimismo, es esencial continuar con el desarrollo clínico de eribulina, examinándose el beneficio en otros subtipos histológicos, así como la evaluación de eribulina con otros agentes.

#### CORRESPONDENCIA:

Antonio Casado  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Clínico San Carlos  
C/ Prof. Martín Lagos, s/n  
28040 Madrid  
e-mail: antonio.casado@salud.madrid.org

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
- Johnson CJ, Pynsent PB, Grimer RJ, et al. Modified staging system for extremity soft tissue sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999;6:57-69.
- Grimer RJ. Size matters for sarcoma! *Ann R Coll Surg Engl* 2006;88:519-24.
- Nandra R, Forsber J, Grimer R. If your lump is bigger than a golf ball and growing, think sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(10):1400-5.
- Rydholm A. Improving the management of soft tissue sarcoma. Diagnosis and treatment should be given in specialist centres. *BMJ* 1998;317:93-4.
- Bhangu AA, Berad JA, Grimer RJ. Should soft tissue sarcomas be treated at a specialist centre? *Sarcoma* 2004;8(1):1-6.
- Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcoma in adults. *N Engl J Med* 2005;353:701-11.
- Zahm SH, Fraumeni JF. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol* 1997;24:504-14.
- Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. In: De Alava E, Lessnick SL, Sorensen PH. Ewing sarcoma. Fourth Edition. Geneva: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone; 2013. pp. 305-9.
- Oda Y, Tsuneyoshi M. Recent advances in the molecular pathology of soft tissue sarcoma: implications for diagnosis, patient prognosis, and molecular target therapy in the future. *Cancer Sci* 2008; DOI: 10.1111/j.1349-7006.2008.01024.x
- Schaefer IM, Hornick JL. Diagnostic immunohistochemistry for soft tissue and bone tumors: An update. *Adv Anat Pathol* 2018;25(6):400-12.
- Toro JR, Travis LB, Wu HJ, et al. Incidence patterns of STSs regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: an analysis of 26,758 cases. *Int J Cancer* 2006;119:2922-30.
- Bhatnagar N, Lingaiah P, Tiwari A, et al. Primary leiomyosarcoma of femur. *J Clin Orthop Trauma* 2016;(Suppl. 1):125-9.
- Hilal L, Barada K, Mukherji D, et al. Gastrointestinal (GI) leiomyosarcoma (LMS) case series and review on diagnosis, management, and prognosis. *Med Oncol* 2016;33(2):20.
- Cui RR, Wright JD, Hou JY. Uterine leiomyosarcoma: a review of recent advances in molecular biology, clinical management and outcome. *BJOG* 2017. DOI: 1111/1471-0528.14579
- Lamm W, Natter C, Schur S, et al. Distinctive outcome in patients with non-uterine and uterine leiomyosarcoma. *BMC Cancer* 2014;14:981.
- Lazar A, Evans HL, Shipley J. Leiomyosarcoma. In: Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al (eds.). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. pp. 111-3.
- Lusby K, Savannah KB, Demicco EG, et al. Uterine leiomyosarcoma management, outcome, and associated molecular biomarkers: a single institution's experience. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2364-72.
- Knosel T, Altendorf-Hofmann A, Lindner L, et al. Loss of p16 (INK4a) is associated with reduced patient survival in soft tissue tumors, and indicates a senescence barrier. *J Clin Pathol* 2014;67:592-8.
- Gaumann AK, Drexler HC, Lang SA, et al. The inhibition of tyrosine kinase receptor signaling in leiomyosarcoma cells using the small molecule kinase inhibitor PTK/ZK222584 (Vatalanib®). *Int J Oncol* 2014;45:2267-77.
- Edris B, Espinosa I, Muhlenberg T, et al. ROR2 is a novel prognostic biomarker and a potential therapeutic target in leiomyosarcoma and gastrointestinal stromal tumor. *J Pathol* 2012;227:223-33.
- Pearlstone DB, Pisters PW, Bold RJ, et al. Patterns of recurrence in extremity liposarcoma: implications for staging and follow-up. *Cancer* 1999;85:85-92.
- Ladanyi AM. Myxoid liposarcoma. In: Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. C.R. Fourth Edition. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2013. pp. 39-41.
- Singer S, Carson JM, Demetri GD, et al. Prognostic factor predictive of survival for truncal and retroperitoneal soft-tissue sarcoma. *Ann Surg* 1995;221:185-95.
- Dei Tos AP, Marino-Enríquez A, Pedeutour F, et al. Dedifferentiated liposarcoma. In: Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2013. pp. 37-8.
- Henricks WH, Chu YC, Goldblum JR, et al. Dedifferentiated liposarcoma: a clinicopathological analysis of 155 cases with a proposal for an expanded definition of dedifferentiation. *Am J Surg Pathol* 1997;21:271-81.
- Lee ATJ, Thway K, Huang PH, et al. Clinical and molecular spectrum of liposarcoma. *J Clin Oncol* 2017;36:151-9.
- Barretina J, Taylor BS, Banerji S, et al. Subtype-specific genomic alterations define new targets for soft-tissue sarcoma therapy. *Nat Gen* 2010;42:715-21.
- Fletcher CDM, Chibon F, Mertens F. Undifferentiated/Unclassified sarcomas. In: Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P, et al. (eds). WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Fourth Edition. Geneva: WHO Press, World Health Organization; 2013. pp. 236-8.

30. Widemann BC, Italiano A. Biology and management of undifferentiated pleomorphic sarcoma, myxofibrosarcoma, and malignant peripheral nerve sheath tumors: State of the art and perspectives. *J Clin Oncol* 2017;36:160-7.
31. Palmerini E, Paoli A, Ferrari S. Emerging therapeutics targets for synovial sarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2014;14(7):791-806.
32. Stachiotti S, Van Tine BA. Synovial sarcoma: Current concepts and future perspectives. *J Clin Oncol* 2017;36:180-7.
33. Blay JY, van Glabbeke M, Verweij J, et al. Advanced soft-tissue sarcoma: a disease that is potentially curable for a subset of patients treated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 2003;39:64-9.
34. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015;6(11):8491-524.
35. Rhombert W, Eiter H, Schmid F, et al. Combined vindesine and razoxane shows antimetastatic activity in advanced soft tissue sarcomas. *Clin Exp Metastasis* 2008;25(1):75-80.
36. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2014;15(4):415-23.
37. Gottlieb JA, Benjamin RS, Baker LH, et al. The role of DTIC (NSC-45388) in the chemotherapy of sarcomas. *Cancer Treat Rep* 1976;60:199-203.
38. Penel N, Italiano A, Isambert N, et al. Factors affecting the outcome of patients with metastatic leiomyosarcoma treated with doxorubicin-containing chemotherapy. *Ann Oncol* 2010;21(6):1361-5.
39. D'Ambrosio L, Touati N, Blay J, et al. Doxorubicin plus dacarbazine (DoDa), doxorubicin plus ifosfamide (DI) or doxorubicin alone (Do) as first line treatment for advanced leiomyosarcoma (LMS): A retrospective study from the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG). *J Clin Oncol* 2018;15S:11574a.
40. García-Carbonero R, Supko JG, Maki RG, et al. Ecteinascidin-743 (ET-743) for chemotherapy-naïve patients with advanced soft tissue sarcomas: multicenter phase II and pharmacokinetic study. *J Clin Oncol* 2005;23:5484-92.
41. Schöffski P, Wolter P, Clement P, et al. Trabectedin (ET-743): evaluation of its use in advance soft-tissue sarcoma. *Future Oncol* 2007;3(4):381-92.
42. Reichardt P, Grünwald V, Kasper B, et al. Efficacy of trabectedin in some rare advanced soft tissue sarcomas subtypes other than liposarcoma and leiomyosarcoma. *J Med Drug Rev* 2015;5:33-42.
43. Grosso F, Jones RL, Demetri GD, et al. Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study. *Lancet Oncol* 2007;8:595-602.
44. Grosso F, Sanfilippo R, Virdis E, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *An Oncol* 2009;20:1439-44.
45. Blay JY, Leahy MG, Nguyen BB, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocated-related sarcomas. *Eur J Cancer* 2014;50(6):1137-47.
46. Demetri G, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: Results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009;27. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.008
47. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and safety of trabectedin or dacarbazine for metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of conventional chemotherapy: Results of a phase III randomized multicenter clinical trial. *J Clin Oncol* 2016;34(8):786-93.
48. Blay J, Penel N, Italiano A, et al. Trabectedin for advanced sarcomas failing doxorubicin. Analysis of 189 unreported patients in a compassionate use program. *J Clin Oncol ASCO Proc* 2009;27(15S):abstract 10574.
49. Sanfilippo R, Grosso F, Jones RL, et al. Trabectedin in advanced uterine leiomyosarcomas: A retrospective case series analysis from two reference centers. *Gynecol Oncol* 2011. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.08.016
50. Pautier P, Floquet A, Chevreau C, et al. Trabectedin in combination with doxorubicin for first-line treatment of advanced uterine or soft-tissue leiomyosarcoma (LMS-02): a non-randomised, multicenter phase II trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):457-64.
51. Koliou P, Karavasilis V, Theochari M, et al. Advances in the treatment of advanced soft tissue sarcomas: Focus on eribulin. *Cancer Manag Re* 2018;10:207-16.
52. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicenter, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:1629-37.
53. Funahashi Y, Okamoto K, Adachi Y, et al. Eribulin mesylate reduces tumor microenvironment abnormality by vascular remodeling in preclinical human breast cancer models. *Cancer Sci* 2014;105:1334-7.
54. Versluis-Jonkers YM, Vletterie M, van de Luijtgarden AC, et al. Anti-angiogenic therapy, a new player in the field of sarcoma treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014;91(2):172-85.
55. Ren W, Korchin B, Lahat G, et al. Combined vascular endothelial growth factor receptor/epidermal growth factor receptor blockade with chemotherapy for treatment of local, uterine, and metastatic soft tissue sarcoma. *Clin Cancer Res* 2008;14:5466-75.
56. Hurwitz HI, Dowlati A, Saini S, et al. Phase I trial of pazopanib in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15(12):4220-7.
57. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcomas: Phase II study from the European Organisation of Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC study 62043). *J Clin Oncol* 2009;27:3126-32.
58. Van der Graaf WTA, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379:1879-86.
59. Coens C, van der Graaf WTA, Blay J-Y, et al. Health-related quality of life results from PALETTE: A randomized, double-blind, phase 3 trial of pazopanib versus placebo in patients with soft tissue sarcoma whose disease has progressed during or after prior chemotherapy-A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Global Network Study (EORTC 62072). *Cancer* 2015;121:2933-41.
60. Sharma S, Takyar S, Manson SC, et al. Efficacy and safety of pharmacological interventions in second- or later-line treatment of patients with advanced soft tissue sarcoma: a systematic review (serial online). *BMC Cancer* 2013;13:385.
61. Kasper B, Sleijfer S, Litière S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Ann of Oncol* 2014;25:719-24.
62. Samuels BL, Chwla SP, Somaiah N, et al. Results of a prospective phase 2 study of pazopanib in patients with advanced intermediate-grade of high-grade liposarcoma. *Cancer* 2017;123(23):4640-7.
63. Valverde CM, Martín-Broto J, López JA, et al. Phase II clinical trial evaluating the activity and tolerability of pazopanib in patients (pts) with advanced and/or metastatic liposarcoma (LPS). A joint Spanish Sarcoma Group (GEIS) and German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG) study. *J Clin Oncol* 2016;34(15S):11039a.578s.
64. Benson C, Ray-Coquard I, Sleifer S, et al. Outcome of uterine sarcoma patients treated with pazopanib: A retrospective analysis based on two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG9 clinical trials 62043 and 62072. *Gynecol Oncol* 2016;142(1):89-94.
65. Plummer R, Madi A, Jeffels M, et al. A phase I study of pazopanib in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71:93-101.

66. Schmoll HJ, Russel J, Reichardt P, et al. Pazopanib vs pazopanib + gemcitabine in refractory soft tissue sarcoma: A randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2016;34(Issue 15S):570s(abstract 11004).
67. Chiorean EG, Sweeney C, Youssoufian H, et al. A phase I study of olaratumab an anti-platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFR-alpha) monoclonal antibody, in patients with advanced solid tumors. *Canc Chemoth Pharmacol* 2014;73:595-604.
68. Doi T, Ma Y, Dontabhktuni A, et al. Phase I study of olaratumab in Japanese patients with advanced solid tumors. *Canc Sci* 2014;105:862-9.
69. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *Lancet* 2016;388(10043):488-97.
70. Antoniou G, Lee ATJ, Huang PH, et al. Olaratumab in soft tissue sarcoma-Current status and future perspectives. *Eur J Cancer* 2018;92:33-9.
71. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002;20:2824-31.
72. 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. *J Clin Oncol* 2007;25:2755-63.
73. García del Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas study. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2528-33.
74. Deyrup AT, Tighiouart M, Montag M, et al. Epithelioid heman-gioendothelioma of soft tissue: A proposal for risk stratification based on 49 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:924-7.
75. 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;91:1914-26.
76. Weiss SW, Antonescu CR, Deyrup AT. Angiosarcoma of soft tissue. In: Fletcher DM, Bridge JA, Hogendoorn PCW and Mertens F (eds.). *Who Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC); 2013. pp. 156-8.
77. Luke J, Keohan ML. Advances in the systemic treatment of cutaneous sarcomas. *Sem Oncol* 2012;39:173-83.
78. Shah S, Rosa M. Radiation-associated angiosarcoma of the breast: Clinical and Pathologic Features. *Arch Pathol Lab Med* 2016;140(5):477-81.
79. Mentzel T, Schildhaus HU, Palmedo G, et al. Postradiation cutaneous angiosarcoma after treatment of breast carcinoma is characterized by MYC amplification in contrast to atypical vascular lesions after radiotherapy and control cases: clinicopathological, immunohistochemical and molecular analysis of 66 cases. *Modern Pathology* 2012;25:75-85.
80. Guo T, Zhang L, Chang NE, et al. Consistent MYC and FLT4 gene amplification in radiation-induced angiosarcoma but not in other radiation-associated atypical vascular lesions. *Genes Chromosomes Cancer* 2011;50:25-33.
81. Dei Tos AP, Wagner AJ, Modena P, et al. Epithelioid soft tissue tumors. *Sem Oncol* 2009;36(4):347-57.
82. Antonescu CR, Yoshida A, Guo T, et al. KDR activating mutations in human angiosarcomas are sensitive to specific kinase inhibitors. *Cancer Research* 2009;69:7175-9.
83. Abraham JA, Hornicek FJ, Kaufman AM, et al. Treatment and outcome of 82 patients with angiosarcoma. *Ann Surg Oncol* 2007;14(6):1953-67.
84. Buehler D, Rice SR, Moody JS, et al. Angiosarcoma outcomes and prognostic factors: a 25-year single institution experience. *Am J Clin Oncol* 2014;37(5):473-9.
85. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cancer* 2012;(13):3330-6.
86. Penel N, Bui BN, Bay JO, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX study. *J Clin Oncol* 2008;26:5269-74.
87. Young RJ, Natukunda A, Litiere S, et al. First-line anthracycline-based chemotherapy for angiosarcoma and other soft tissue sarcoma subtypes: pooled analysis of eleven European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trials. *Eur J Cancer* 2014;50:3178-86.
88. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol* 2012;23(2):501-8.
89. Kollár A, Jones RL, Stacchiotti S, et al. Pazopanib in advanced vascular sarcomas: an EORTC Soft Tissue and bone Sarcoma Group (STBSG) retrospective analysis. *Acta Oncológica* 2017;56(1):88-92.
90. Rekhi B, Shetty O, Tripathy P, et al. Molecular characterization of a series of solitary fibrous tumors, including immunohistochemical expression of STAT6 and NATB2-STAT6 fusion transcripts, using reverse transcriptase (RT)-Polymerase chain reaction (PCR) technique: An Indian experience. *Pathol Res Pract* 2017;213(11):1404-11.
91. Stachiotti S, Tortoreto M, Bozzi F, et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: A case series analysis and preclinical evidence vis-à-vis Temozolamide and antiangiogenics. *Clin Cancer Res* 2013;19(18):5192-201.
92. Park MS, Patel SR, Ludwig JA, et al. Activity of temozolamide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer* 2011;117:4939-47.
93. Martín-Broto J, Stachiotti S, López-Pousa A, et al. Multi-institutional European single-arm phase II trial of pazopanib in advanced/malignant/dedifferentiated solitary fibrous tumor (SFT). A collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG) and French (FSG) sarcoma group study. *J Clin Oncol* 2017;15S(11003a):554s.
94. Seddon BM, Straus SJ, Whelan J, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft tissue sarcomas (GeDDiS): A randomized controlled phase III trial. *Lancet Oncology* 2017;18:1397-410.
95. Le SH, Chang MH, Baek KK, et al. High-dose ifosfamide as second or third-line chemotherapy in refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Oncology* 2011;80:257-61.
96. Grosso F, Scambia G, Raspagliesi F, et al. A phase II randomized-non comparative-study on the activity of trabectedin or gemcitabine + docetaxel in metastatic or locally relapsed uterine leiomyosarcoma (MLRUL) pretreated with conventional chemotherapy. CTOS 2016 Annual Meeting. Paper 025 (#2570383). Proceedings book. pp. 140-1.
97. Colosia A, Khan S, Hackshaw MD, et al. A systematic literature review of adverse events associated with systemic treatments used in advanced soft tissue sarcoma. *Sarcoma* 2016. Article ID 3597609. DOI: dx.doi.org/10.1155/2016/3597609
98. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, et al. EORTC essentials requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and bone Sarcoma. A critical review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2017;110:94-105.
99. Schöffski P, Cornillie J, Wozniak A, et al. Soft tissue sarcoma: An Update on Systemic Treatment Options for Patients with Advanced Disease. *Oncol Rev Treat* 2014;37:355-62.
100. Stachiotti S, Mir O, Le Cesne A, et al. Activity of pazopanib and trabectedin in advanced alveolar soft part sarcoma. *The Oncologist* 2017;22:1-9.
101. Maruzzo M, Martín-Liberal J, Messiou C, et al. Pazopanib as first line treatment for solitary fibrous tumours: the Royal Marsden Hospital experience. *Clinical Sarcoma Research* 2015;5:5.