

Nuevas dianas terapéuticas y líneas de investigación en los sarcomas de partes blandas

G. MARQUINA, A. CASADO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

RESUMEN

A pesar de que la patogénesis de estas entidades con frecuencia se conoce aún poco, sin duda en los últimos años la investigación intensa en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas está dando sus frutos con nuevas aprobaciones de fármacos y potenciales incorporaciones en un próximo futuro. El conocimiento en vías moleculares y el microambiente tumoral de los sarcomas de partes blandas han dado lugar a diferentes líneas de investigación en el tratamiento de los sarcomas tales como: inhibidores de la angiogénesis, reguladores epigenéticos, reguladores del ciclo celular, inmunoterapia y posibles combinaciones de estas nuevas terapias con la quimioterapia clásica o la radioterapia. Se revisan en el artículo las novedades terapéuticas actualmente en investigación o estudios tempranos presentados en los últimos congresos de oncología que pueden suponer avances en sarcomas de partes blandas.

PALABRAS CLAVE: Sarcoma de partes blandas. Inhibidores tirosina quinasa. Inhibidores del ciclo celular. Inhibidores del transporte nuclear de proteínas. Inmunoterapia. Inhibidores de *checkpoints*. Inhibidores TRK.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad el mundo de los sarcomas de partes blandas está viviendo un momento de intensa investigación. Fruto de ello es que hayamos asistido a varias aprobaciones de nuevos fármacos que han expandido significativamente nuestro armamentario terapéutico en sarcomas de partes blandas, entidad que contaba con muy escasos fármacos activos en el siglo xx. A la luz de los nuevos conocimientos en biología molecular, se están examinando nuevas líneas de trabajo que hacen pensar que en los próximos años dispondremos de un número mayor de tratamientos, más específicos y personalizados.

ABSTRACT

Aberrations in molecular biology are still largely unknown in many subsets of soft tissue sarcoma. In spite of that, the diverse, pervasive and intense investigation in the field of soft tissue sarcoma has led to new approvals and promise in potentially new agents for routine clinical practice. The knowledge in molecular pathways and tumor microenvironment of soft tissue sarcomas is leading to new investigation lines in the treatment of sarcomas, such as: angiogenesis inhibitors, epigenetic regulators, cell cycle regulators, immunotherapy and combinations of these new therapies with the classic therapies (chemotherapy and radiotherapy). In this article we will review therapies which are currently under investigation or early clinical trials whose preliminary results have been presented in the last oncology congresses and could represent advances in soft tissue sarcomas.

KEY WORDS: *Soft tissue sarcoma. Tyrosin kinase inhibitors. Nuclear cycle inhibitors. Nuclear transport inhibitors. Immunotherapy. Checkpoint inhibitors. TRK inhibitors.*

Las estrategias que han ido más allá de los tratamientos clásicos como la cirugía, técnicas de radioterapia y quimioterapia clásica, tales como inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores del ciclo celular, inhibidores del transporte nuclear, inmunoterapia... están siendo testadas actualmente en sarcomas de partes blandas con resultados prometedores en ciertos subtipos. En la figura 1 se resumen algunos de los fármacos que más atención están recibiendo en la actualidad en el ámbito de los sarcomas.

En este artículo se revisarán datos recientes sobre las nuevas líneas de investigación en tratamiento de los sarcomas de partes blandas presentados en los últimos congresos internacionales o publicados en la literatura en los últimos años.

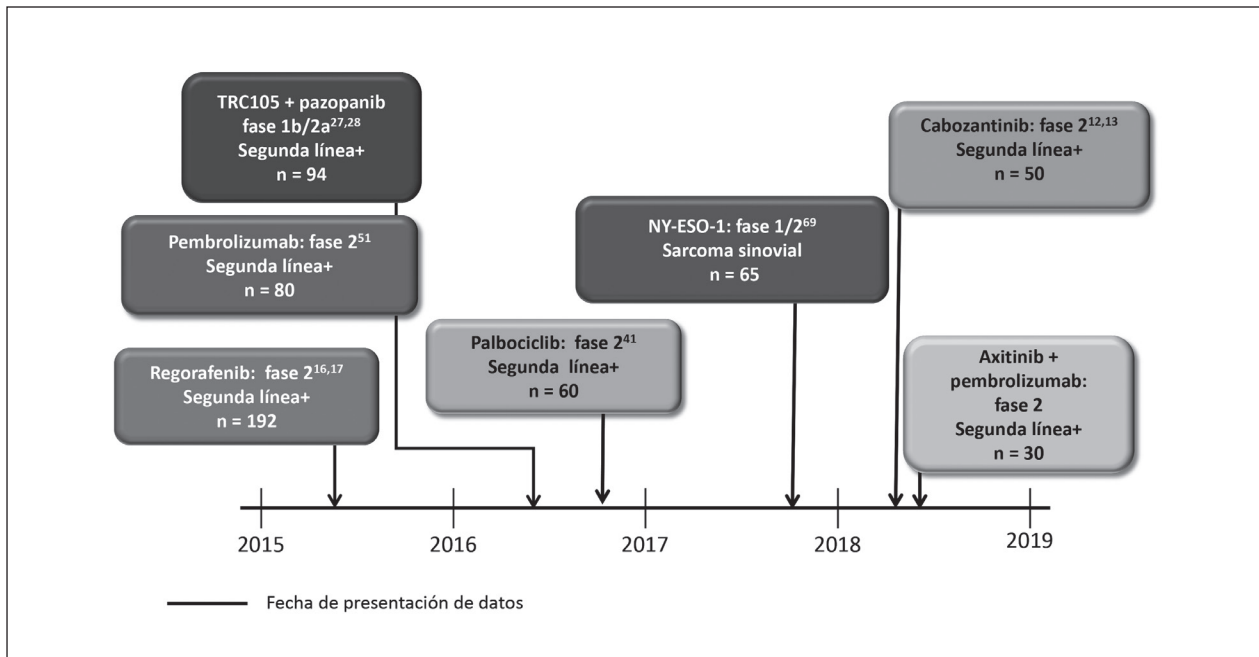


Fig. 1. Múltiples agentes se encuentran en fase inicial de evaluación en sarcomas de partes blandas.

INHIBIDORES TIROSINA QUINASA (TKI) Y ANTIANGIOGÉNICOS

SORAFENIB

Recientemente, en el Congreso de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) 2018, se han presentado datos del estudio Alliance A091105 (1) sobre el tratamiento de tumores desmoides irreseccables con sorafenib (Nexavar®), un inhibidor tirosina-quinasa (TKI) que actúa sobre el receptor para el factor de crecimiento del endotelio vascular 2 (VEGFR2), el receptor para el factor de crecimiento plaquetario beta (PDGFR β) y la quinasa del “rapid accelerated fibrosarcoma” (RAF). En tumores desmoides no disponíamos de un estudio fase III prospectivo hasta la actualidad que estableciese un estándar de tratamiento más allá de cirugía y observación. Se disponían de diferentes estrategias de tratamiento, pero siempre en base a series de casos. En este estudio internacional, prospectivo, se evaluó el uso de sorafenib a 400 mg cada 12 horas frente a placebo en randomización 2:1. Se reclutaron un total de 87 pacientes, 62% de ellos como tratamiento de primera línea. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP), objetivo primario del estudio, no se alcanzó en los pacientes en la rama de tratamiento con sorafenib mientras que en los pacientes tratados con placebo fue de 9,4 meses (HR = 0,14 [95% IC 0,06-0,33], $p < 0,0001$). El tratamiento con sorafenib fue generalmente bien tolerado con un 18% de pacientes (9/50) que requirieron suspender el tratamiento

por toxicidad, fundamentalmente *rash*, hipertensión, fatiga y dolor. Los datos de eficacia fueron en base a los primeros 75 pacientes incluidos, con una mediana de seguimiento de 26 meses: tasa de respuestas parciales duraderas de un 33% con sorafenib (14/43 2-28 meses) respecto a un 21% (7/32, 4-17 meses) con placebo. Esto último es acorde a la literatura, puesto que estos tumores pueden tener remisiones espontáneas.

PAZOPANIB

También en ASCO 2018 se presentaron datos de pazopanib en tumores desmoides recurrentes, el estudio DESMOPAZ, estudio fase II que comparaba pazopanib 800 mg/día *versus* metotrexate 30 mg/m² y vinblastina 5 mg/m² intravenosos una vez por semana durante 6 meses y posteriormente una vez cada 15 días en los 6 meses subsiguientes. Se reclutaron un total de 72 pacientes. El objetivo primario del estudio, no progresión a los 6 meses, fue de 86% (37/43) en la rama de pazopanib (95% IC = 72,1-94,7) y de 50% (10/20) en la rama de quimioterapia (95% IC = 27,2-72,8). 17 de los 38 (37%) pacientes evaluables en la rama de pazopanib obtuvieron respuesta parcial y 21/38 (45,7%) estabilizaciones, mientras que en la rama de quimioterapia fueron 5/11 (25%) y 6/11 (55%), respectivamente. El tratamiento con pazopanib fue, generalmente, bien tolerado con tan solo 7,5% de los pacientes con toxicidad grado 3-4 respecto a 16,7% en los pacientes tratados con metotrexate y vinblastina (2).

Pazopanib está actualmente en estudio como terapia de mantenimiento en sarcomas retroperitoneales y viscerales de alto riesgo en el contexto de terapias multimodales en un estudio fase II randomizado (NCT02207309) que se ha cerrado prematuramente en julio de 2016 por bajo reclutamiento y está pendiente de comunicación de resultados (3).

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 (4). En 2016 se comunicaron los resultados de un estudio fase II randomizado en el que se comparó pazopanib con la combinación de pazopanib y gemcitabina en 90 pacientes que habían recibido doxorubicina o ifosfamida (estudio PAPAGEMO) (5). En este estudio no se incluyeron leiomiomas uterinos. 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 2 meses para pazopanib en monoterapia. Fue llamativo que el beneficio más importante se encontró en el grupo de pacientes con histología liposarcomas.

Pazopanib está actualmente siendo testado en combinación con otros agentes biológicos como TRC105, que se comentará más adelante, o como tivantinib, estudio en el que se ha completado el reclutamiento y está pendiente de comunicación de resultados (NCT01468922) (6).

CEDIRANIB

Cediranib, un TKI oral frente a los tres VEGFR (VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3), con mayor actividad sobre VEGFR-2, además de inhibir c-Kit y PDGFR y PDGFR β (7), se confirma como tratamiento de primera línea en sarcoma alveolar de partes blandas (ASTS) con el estudio CASPS (NCT01337401), estudio fase II que evalúa la eficacia de cediranib 30 mg/día frente a placebo en randomización 2:1. Este estudio fue planeado para discriminar si los datos de respuestas objetivas del 35% y tasa de control de la enfermedad a las 24 semanas del 84% publicadas previamente eran realmente por el fármaco o por la posible naturaleza indolente de la enfermedad. En ASCO 2017 (8) y CTOS 2017 (9) se presentaron los datos del estudio CASPS en el que se reclutaron 48 pacientes. El estudio demostró diferencias en el cambio porcentual en la suma de diámetros de las lesiones diana a las 24 semanas (objetivo primario del estudio) entre cediranib -8,3% y placebo +13,4% $p = 0,0013$. El tratamiento con cediranib mostró una tasa de respuestas del 21% frente a 0% con placebo, SLP de 10,8 meses respecto a 3,7 meses y supervivencia global a los 12 meses del 94% respecto a 66%, respectivamente

a pesar de que el estudio permitía el cruce de placebo a cediranib a la progresión. El tratamiento con cediranib fue generalmente bien tolerado con toxicidades esperables grado 3 o superior de hipertensión (23%), diarrea (14%) y fatiga (9%).

SUNITINIB

Prosiguiendo con el ASTS, se ha descrito en series de casos que sunitinib, TKI oral, a dosis de 37,5 mg diarios, es activo en este subtipo de sarcomas. En la mayor serie publicada hasta la actualidad con este fármaco en sarcoma alveolar de partes blandas (15 pacientes, 5 de ellos no en primera línea), demostró un beneficio clínico de 93%, consiguiendo respuestas parciales en 6 pacientes (40%), 8 enfermedad estable (53%) y tan solo 1 progresión; 5 pacientes fueron largos respondedores, recibiendo sunitinib durante dos años (10).

Es por estos datos que actualmente se está llevando a cabo un estudio fase II que compara cediranib y sunitinib en el tratamiento de primera línea de sarcoma alveolar de partes blandas (NCT01391962) (11).

CABOZANTINIB

Otro TKI oral de potencial interés en sarcomas de partes blandas es cabozantinib. Este fármaco actúa inhibiendo MET y VEGFR. En el congreso CTOS 2017 (12) se presentaron datos preliminares del tratamiento con cabozantinib a dosis de 60 mg diarios en 27 pacientes con diferentes subtipos de sarcomas de partes blandas en progresión, al menos, tras una línea de tratamiento. Se obtuvieron cuatro respuestas parciales en 2 pacientes con sarcoma alveolar de partes blandas, 1 paciente con liposarcoma y 1 paciente con condrosarcoma mixoide, con duración de respuestas de 39 meses en global. Doce pacientes presentaron estabilizaciones de la enfermedad durante 6 meses. El fármaco presentó una toxicidad nada despreciable grado 3-4 hipertensión arterial (5 pacientes), neutropenia (3 pacientes), enfermedad tromboembólica (2 pacientes), disfunción ventricular izquierda (1 paciente), enterocolitis (1 paciente), mucositis (1 paciente), náuseas (1 paciente); requiriendo una reducción de dosis en 8 pacientes y dos reducciones de dosis en 3 pacientes. El estudio ha finalizado el reclutamiento de 50 pacientes recientemente y está pendiente de publicación de resultados definitivos (NCT01755195) (13).

Estudios *in vitro* e *in vivo* con cabozantinib sugieren que este fármaco podría ser superior a pazopanib en ASTS (14). Hasta donde nuestro conocimiento llega, no hay estudios que comparen ambos fármacos en este subtipo concreto de sarcomas. Cabozantinib está actualmente en estudio en sarcomas uterinos de alto grado (estudio

EORTC 62113-55115, (NCT01979393) (15), estudio que se comentará más en detalle en el artículo dedicado a sarcomas uterinos.

REGORAFENIB

En el ámbito de los sarcomas, este TKI oral que actúa sobre VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, RET, cKit, PDGFR y RAF, está aprobado en tumores del estroma gastrointestinal (GIST). El estudio fase II "REGOSARC" testó el valor de regorafenib a 160 mg diarios, 3 semanas seguidas y una de descanso, frente a placebo en sarcomas de partes blandas. En este estudio se incluyeron 182 pacientes en 4 cohortes de sarcomas de partes blandas en progresión, al menos, a una línea de tratamiento previo: leiomiomas, liposarcomas, sarcoma sinovial y "otros sarcomas", la mayoría de ellos en 2.ª o 3.ª línea. La cohorte de liposarcomas se cerró prematuramente por futilidad. En el resto de cohortes se alcanzó el objetivo primario del estudio, SLP: leiomioma 3,7 meses frente a 1,8 meses; sarcoma sinovial 5,6 meses vs. 1 mes y "otros sarcomas" 2,9 meses vs. 1 mes con regorafenib vs. placebo, respectivamente. La toxicidad con regorafenib fue la esperable, con hipertensión, síndrome mano-pie y astenia como toxicidades más relevantes grado ≥ 3 (16).

Este estudio tiene un estrato adicional, pacientes tratados previamente con pazopanib, cuyos resultados no han sido comunicados aún (NCT01900743) (17). Estos resultados han demostrado un relevante efecto antitumoral, si bien el papel preciso de regorafenib en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas está por definir en el momento actual.

DASATINIB

Dasatinib es un TKI oral a nivel de la familia de quinasas SRC, PDGFR y PDGFR, cKit, BCR-ABL y el receptor quinasa "Ephrin". Esta tirosina quinasa, más estudiada en leucemia mieloide crónica, ha sido testada en GIST y sarcomas de partes blandas, entre otras neoplasias (18,19). En estudios preclínicos, dasatinib inhibe procesos de migración e invasión en diversas líneas celulares de sarcomas de partes blandas. En sarcomas de partes blandas, el grupo cooperativo "Sarcoma Alliance for Research through Collaboration" (SARC) llevó a cabo el estudio fase II "SARC009" en el que se testó dasatinib a dosis de 100 mg cada 12 horas, que englobó 3 ensayos clínicos en paralelo según el subtipo de sarcoma: agresivo, indolente o tumor del estroma gastrointestinal (GIST).

La cohorte de sarcoma agresivo incluyó 200 pacientes en 7 cohortes: leiomiomas (49), liposarcoma (11), sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS) (48), tumor maligno de la vaina nerviosa periférica (MPNST) (14),

osteosarcoma (46), sarcoma de Ewing (17) o rhabdomioma (13); en 2 pacientes incluidos no se pudo corroborar el subtipo y, por tanto, clasificar en ninguna de las cohortes mencionadas. En 3 de las cohortes de sarcomas de partes blandas (liposarcoma, MPNST y rhabdomioma) el estudio finalizó prematuramente por futilidad. Tan solo en 2 cohortes de pacientes con sarcomas de partes blandas se alcanzó el objetivo primario del estudio, tasa de beneficio clínico según criterios Choi (respuesta parcial o respuesta completa en 6 meses o enfermedad estable igual o superior a 6 meses): leiomioma (8/47 pacientes evaluables) y UPS (7/42 pacientes evaluables). El 36% de los pacientes incluidos requirieron reducción de dosis por toxicidad, fundamentalmente dolor, derrame pleural (20%) y disnea (22%), por lo que necesitaron ingreso en un 50% de los casos que presentaron efectos secundarios relevantes. Se describió una muerte durante el estudio que se relacionó con el tratamiento con dasatinib (20).

La cohorte de sarcomas "indolentes" incluyó 109 pacientes con los siguientes sarcomas: ASPS (12), condrosarcoma (33), cordoma (32), tumor fibroso solitario (SFT) (25) y sarcoma epitelioides (ES) (7). En este estudio se permitió iniciar dasatinib a 70 mg cada 12 horas en base a la toxicidad observada en estudios previos con dosis superiores. El estudio no demostró su objetivo primario, SLP superior al 50% a los 6 meses, siendo 48% en el global de pacientes incluidos, 62% en ASPS, 57% en ES y 30% en SFT; cabe destacar que un paciente con ASPS estuvo en tratamiento durante más de dos años. Los efectos secundarios grado 3 fueron consistentes con el estudio previo en sarcomas de alto grado, siendo dolor (17%), disnea (11%), derrame pleural (6%) y diarrea (5%) los más frecuentemente observados (21).

La limitada actividad observada hasta el momento y la nada despreciable toxicidad hacen que la investigación con dasatinib en monoterapia actualmente haya de ser refinada y reorientada en sarcomas de partes blandas.

TRC 105

La endoglin es un receptor de la vía de neo-angiogénesis que ve aumentada su expresión en el contexto de la inhibición de VEGFR. La alta expresión de endoglin en los vasos sanguíneos se piensa que podría ser una de las vías de evasión a los inhibidores de VEGFR, permitiendo la progresión y la creación de neovasos durante la inhibición de VEGFR (22-24). Una inhibición simultánea de VEGFR y de la endoglin reduciría la neoangiogénesis y, por tanto, resensibilizaría a las células tumorales a la terapia antiangiogénica. Esta proteína está especialmente sobreexpresada en los angiosarcomas.

TRC105 es un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido contra endoglin que potencia la actividad de los inhibidores de VEGFR en modelos preclínicos, aumentando

las concentraciones séricas de VEGF (25,26). TRC105 a dosis de 10 mg/kg semanal en combinación con pazopanib, inhibidor oral de VEGFR-1, VEGFR-2 y VEGFR-3, a dosis de 800 mg/día, demostró seguridad y eficacia en un estudio fase Ib/II en pacientes con sarcomas de partes blandas.

Los resultados fueron presentados en el congreso Connective Tissue Oncology Society (CTOS) en 2015 (27) y actualizados en ASCO 2016 (28). La combinación mostró una mediana de SLP de 5,5 meses (2-18 meses), un mes superior a la que se obtuvo con pazopanib en monoterapia en el estudio PALLETTE (29). En total se incluyeron 63 pacientes y una cohorte de 12 pacientes diagnosticados de angiosarcomas, cohorte de pacientes en la que se objetivaron resultados prometedores al observarse respuestas completas en angiosarcomas cutáneos.

Por estos resultados, se está llevando a cabo un estudio fase III en angiosarcomas cutáneos y no cutáneos denominado "TAPPAS" ("An Adaptive Enrichment Phase 3 Trial of TRC105 And Pazopanib *Versus* Pazopanib Alone in Patients with Advanced AngioSarcoma") comparando TRC105 combinado con pazopanib *versus* pazopanib en monoterapia. Este estudio con 127 enfermos incluidos está pendiente de resultados (NCT02979899) (30).

RECEPTOR TROPOMIOSINA QUINASA (TRK)

Larotrectinib (LOXO-101) es el primer pan-inhibidor del receptor de la tropomiosina quinasa (TRK). Se han descrito fusiones de este receptor que dan lugar a la activación constitutiva del mismo y, consecuentemente, a potencial oncogénico implicado en hasta un 1% de todos los tumores.

Este estudio fase I/II incluyó 55 pacientes, 11 de ellos con sarcomas de partes blandas y 7 con fibrosarcoma infantil. Los resultados en estas dos subpoblaciones de pacientes fueron espectaculares, con tasa de respuestas objetivas en 10/11 pacientes con sarcoma de partes blandas (1 respuesta completa) y en 7/7 pacientes con fibrosarcoma infantil (2 respuestas completas) (31). El tratamiento con larotrectinib fue bien tolerado con toxicidades grado 1 fundamentalmente y describiendo toxicidades grado 3 como transaminitis, náuseas o neutropenia en menos de un 5% de los pacientes. Cabe destacar que no se requirió suspender el tratamiento por toxicidad. La mediana de seguimiento en los 55 pacientes incluidos fue de 9,4 meses y todos los pacientes que obtuvieron respuesta continuaban el tratamiento en ese momento.

Entrectinib (RXDX 101), también inhibidor pan-TRK ("neurotrophic tropomyosin receptor kinase") con potente actividad antitumoral, puede ser eficaz frente tumores con reordenamientos de NTRK1, NTRK2, NTRK3, ROS1 y ALK. Este fármaco podría ser de especial interés en tumores miofibroblásticos inflamatorios (IMT), donde se han observado reordenamientos en NTRK3 en el 3% de los casos, ROS1 en el 6% de los casos y ALK

en el 50% de los casos. Otros posibles sarcomas de interés serían los sarcomas pediátricos, miosarcomas, fibrosarcomas infantiles, sarcoma de Ewing, adenomas uterinos, liposarcomas, tumores malignos de las vainas nerviosas periféricas (MPNST) y angiosarcomas.

Estos resultados tan prometedores abren una nueva vía de tratamiento en sarcomas de partes blandas, lo cual implicaría que se requiera realizar un "screening" o cribado de alteraciones genéticas en TRK en los pacientes con sarcomas de partes blandas de cara a ofrecer un tratamiento más adecuado a los pacientes.

REGULADORES EPIGENÉTICOS

EZH2 es una metiltransferasa de histonas que actúa como regulador epigenético remodelando la cromatina y silenciando la transcripción de genes, formando parte de la unidad catalítica del complejo "Polycomb repressive complex 2" (PRC2) (32). Una mayor expresión de EZH2 se ha relacionado con sarcomas de partes blandas y de los huesos biológicamente más agresivos (33). El complejo SWI/SNF también remodela la cromatina pero en su caso activa la transcripción de genes por lo que tiene una actividad opuesta a PRC2. En modelos preclínicos, los tumores con mutaciones o pérdida de la subunidad INI1 del complejo SWI/SNF presentaban mayor sensibilidad a la inhibición de EZH2 (34).

Tazemetostat es un potente inhibidor selectivo de EZH2 que está siendo testado actualmente en un estudio fase II en sarcoma sinovial y en tumores con pérdida de la subunidad INI1 (NCT02601950) (35). En ASCO 2017 (36,37) y CTOS 2017 (38) se presentaron datos preliminares de las cohortes de sarcoma sinovial (36) y sarcoma epiteloide (37). Tazemetostat a dosis de 800 mg en dos dosis diarias en 31 pacientes con sarcoma epiteloide mostró eficacia con 4 pacientes con respuesta parcial y 6 pacientes con estabilización de la enfermedad más allá de 32 semanas. El tratamiento fue muy bien tolerado con fatiga, náuseas y anorexia grados 1-2 como toxicidades más frecuentes. El estudio en esta cohorte está pendiente de finalizar reclutamiento con 60 pacientes.

Los datos de la cohorte de sarcoma sinovial presentada en ASCO 2017 correspondieron a 33 pacientes objetivando estabilizaciones en 11 pacientes, 5 de ellos duraderas (más de 4 meses); sin embargo, no se detectaron respuestas objetivas. En esta cohorte de pacientes, tazemetostat también fue bien tolerado con toxicidades grado 1-2 tales como tos, disnea y fatiga como toxicidades más frecuentes.

QUINASAS DEPENDIENTES DE CICLINAS (CDK)

La quinasa dependiente de ciclina 4 (CDK4) ha sido identificada como una diana potencial en liposarcomas,

puesto que se ha demostrado que CDK4 está amplificada en más de un 90% de los liposarcomas tanto diferenciados como desdiferenciados (39).

Palbociclib (PD0332991) es un fármaco oral e inhibidor selectivo de CDK4/6 que actúa inhibiendo el crecimiento celular e induciendo senescencia en líneas celulares y en xenografts.

Existen dos estudios fases II publicados hasta la actualidad con este fármaco. En el primer estudio fase II se incluyeron 30 pacientes diagnosticados de liposarcomas bien diferenciados o desdiferenciados. Todos ellos presentaban amplificación de CDK4 y status “nativo” de la proteína de retinoblastoma (Rb) fueron tratados con palbociclib a dosis 200 mg/día, 14 días consecutivos de ciclos de 21 días. El objetivo primario del estudio, SLP a las 12 semanas, fue de un 66% (90% IC, 51% a 100%). La mediana de SLP fue de 18 semanas. Tan solo hubo una respuesta parcial por lo que el valor de este fármaco es a expensas de estabilizaciones de la enfermedad. Cabe destacar que las dosis utilizadas presentaron toxicidad hematológica grado 3-4 (G3-4) de anemia (17%), trombopenia (30%) y neutropenia (50%) (40).

Por este motivo, se testó palbociclib en dosis inferiores en otro estudio fase II que incluyó inicialmente 30 pacientes, expandiéndose posteriormente hasta incluir un total de 60 pacientes. En esta ocasión se utilizó palbociclib a dosis de 125 mg/día, 14 días consecutivos en ciclos de 21 días. La SLP a las 12 semanas fue de un 57,2% (IC 95% IC, 42,4%-68,8%) reduciendo la toxicidad hematológica: neutropenia G3 33%, G4 3%; anemia G3 22% y trombocitopenia G3 5%, G4 2% (41). Por tanto, parece que la dosis de 125 mg/día mantiene la actividad y es mejor tolerado en relación a la toxicidad hematológica.

Esta terapia oral puede ser interesante en liposarcoma bien diferenciado, sarcoma en el que las terapias convencionales generalmente obtienen resultados pobres.

En la actualidad, los otros dos inhibidores de CDK4 comercializados para otras patologías están siendo testados también en liposarcomas en otros estudios fase II: ribociclib (LEE011) (NCT03096912) (42) y abemaciclib (LY2835219) (NCT02846987) (43).

INHIBICIÓN DE TRANSPORTE NUCLEAR DE PROTEÍNAS

Selinexor es una pequeña molécula que administrada vía oral inhibe de manera selectiva la exportina 1 (XPO1), una proteína transportadora clave en el transporte de sustancias del núcleo al citoplasma. La inhibición de XPO1 genera un acúmulo en el núcleo de la célula tumoral de p53, la proteína del retinoblastoma, p21, p27, BRCA1/2, FOXOs, survivina y otras proteínas supresoras de tumores. El acúmulo de estas proteínas supresoras de tumores en el núcleo reestablece la actividad de los “checkpoints” del ciclo celular, induciendo parada del crecimiento y consecuente apoptosis en las células tumorales (44).

En datos preclínicos, en líneas celulares de sarcomas, XPO1 es una diana con buena actividad tumoral. Dados los datos positivos preclínicos de selinexor en sarcomas, se desarrolló un ensayo clínico fase I en pacientes con sarcomas pretratados. La mayor parte de los pacientes incluidos estaban diagnosticados de liposarcomas desdiferenciados y bien diferenciados. Selinexor a dosis de 60 mg dos veces por semana durante 3 semanas consecutivas y 1 semana de descanso fue bien tolerado con astenia, anorexia, náuseas y vómitos como toxicidades más frecuentes, fácilmente manejadas con tratamiento de soporte. Cabe destacar que no hubo ninguna respuesta objetiva en 52 de los 54 pacientes incluidos en el estudio que fueron subsidiarios de reevaluación por RECIST; sin embargo, un porcentaje no desdeñable de los pacientes (13%, 17 pacientes) presentaron estabilizaciones de la enfermedad más allá de 4 meses. Siete de los pacientes que mostraron estabilizaciones de la enfermedad duraderas presentaban liposarcomas desdiferenciados, lo cual representaba casi la mitad de la población incluida en el estudio con este subtipo de liposarcoma (45).

Dados los resultados en liposarcoma desdiferenciado, el fase II/III que se ha desarrollado posteriormente incluye tan solo pacientes con este diagnóstico. El fase II ya ha finalizado el reclutamiento y el estudio fase III (SEAL) está actualmente en fase de reclutamiento (NCT02606461) (46).

INMUNOTERAPIA

En el año 2010 los inhibidores de “checkpoints” irrumpieron en el panorama oncológico con resultados de eficacia que han supuesto cambios de estándar de tratamiento en determinadas patologías (véase melanoma, cáncer de pulmón...). Estos fármacos que modulan la respuesta inmunitaria son, generalmente, muy bien tolerados con un perfil de efectos secundarios inmunorrelacionado, en su mayoría, fácilmente manejable. Por este motivo, muchas esperanzas se pusieron en esta estrategia terapéutica en otras patologías como los sarcomas.

El ligando para la muerte celular programada 1 (PDL-1) es considerado como un biomarcador para inhibidores de PD1, con niveles altos de PDL-1 sugiriendo una mayor respuesta a inhibidores de “checkpoints”. En sarcomas, se ha analizado la expresión de PDL-1 confirmando la expresión de este biomarcador en sarcomas y demostrando ser un factor pronóstico negativo independiente (47,48). Sin embargo, en los estudios fase I con inmunoterapia, la respuesta a estos fármacos ha sido generalmente pobre, tan solo consiguiendo respuestas parciales en ASTS (49). En el análisis del microambiente tumoral en modelos de sarcomas de partes blandas se ha observado que el sarcoma pleomórfico indiferenciado (UPS) y el leiomioma muestran mayor nivel de genes relacionados con la presentación antigénica y la infiltración

por células T; en el extremo opuesto se encuentran los sarcomas sinoviales y los liposarcomas, pero sí presentan autoantígenos (50). Esto lleva a pensar que los fármacos inhibidores de “checkpoints” pueden ser más interesantes en leiomiomasarcoma y UPS mientras que en el resto de subtipos analizados (sarcoma sinovial, liposarcoma) sea más indicado una estrategia para estimular la presentación antigénica.

En el estudio SARC028, fase II que evaluaba pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas en sarcomas, solo 7 de los 40 pacientes con sarcomas de partes blandas (18%) obtuvieron una respuesta objetiva, de los cuales, 4 eran UPS (40%) y en ellos la respuesta fue duradera. En este estudio no se objetivó respuesta en leiomiomasarcomas, sí en liposarcoma desdiferenciado (20%) y se pudo observar una disociación entre la expresión de PDL-1 y la respuesta obtenida (51).

Otro estudio fase II, Alliance A091401, ha evaluado el tratamiento de sarcomas de partes blandas con nivolumab en monoterapia a dosis de 3 mg/kg iv cada 3 semanas (anti-PD1) o combinado con ipilimumab, a dosis de 1 mg/kg iv cada 3 semanas (anti-CTLA4). Nivolumab en monoterapia consigue escasas respuestas (2/38 pacientes) y un número algo mayor, aunque escaso, en combinación (7/38 pacientes) (52).

Abandonando la inhibición de “checkpoints” en monoterapia, en CTOS 2017 (53) se presentaron los resultados de los primeros 49 pacientes participantes en un fase II multibrazo en sarcomas de partes blandas evaluando el tratamiento combinado con durvalumab 1,5 g iv cada 4 semanas (anti-PD1) y tremelimumab 75 mg iv cada 4 semanas (anti-CTLA4) (NCT02815995) (54). La tasa de respuestas objetivas fue de un 12%, mayor en angiosarcoma, UPS y ASPS. Está previsto el fin de reclutamiento en la segunda mitad de 2019. Con estos resultados preliminares, se ha puesto en marcha a finales de 2017 otro estudio fase II que compara la combinación de durvalumab y tremelimumab respecto a doxorubicina a 75 mg/m² en pacientes con sarcomas de partes blandas pretratados (estudio MEDISARC, NCT03317457) (55).

Dadas las escasas respuestas obtenidas y las limitaciones con los inhibidores de “checkpoints” (Tabla I), otros estudios están evaluando la estrategia de combinar estos tratamientos con otros fármacos que modulen el microambiente tumoral, como es el caso de los antiangiogénicos. En CTOS 2017 (56) se comunicó el diseño del estudio fase II que evaluaba la combinación de axitinib a 5 mg vía oral en dos dosis diarias, un pan-inhibidor del receptor para el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y pembrolizumab a 200 mg iv cada 3 semanas (NCT02636725) (57). Los resultados de este estudio se comunicaron en ASCO 2018 (58). Treinta pacientes fueron evaluables, mostrando una tasa de respuestas objetiva de 21,9%, más llamativa en sarcoma alveolar de partes blandas, en el que alcanza un 45,5%. El objetivo primario del estudio, SLP a los 3 meses fue de un 90,9% en ASPS, siendo 70,3% en toda la población estudiada.

Trabectedina se ha estudiado como moduladora del microambiente tumoral en sarcomas y otros tumores sólidos. En enfermos tratados con trabectedina se ha observado una importante y selectiva reducción dosis dependiente de la producción de citoquinas inflamatorias protumorales producidas por los monocitos y macrófagos asociados al tumor (TAMS). Trabectedina inhibe la producción de factores potencialmente relevantes para el crecimiento tumoral, la progresión y la angiogénesis. Trabectedina reduce marcadamente la producción de aquellos mediadores proinflamatorios, en particular CCL2, interleuquina 6 y VEGF.

Trabectedina en combinación con nivolumab está en desarrollo en el momento actual. En CTOS 2017 (59) se comunicaron datos retrospectivos muy interesantes de la combinación de ambos fármacos, con 3 respuestas parciales y, sobre todo, estabilizaciones de la enfermedad (7). La SLP fue mayor de 7,8 meses (cabe recordar que la SLP con trabectedina en monoterapia es de 4,2 meses) (60).

Una explicación a la resistencia a los inhibidores de “checkpoints” puede ser la mutación en PTEN y la reducción de los genes que codifican los neoantígenos (61).

TABLA I

LIMITACIONES DE LA TERAPIA CON INHIBIDORES DE LOS “CHECKPOINTS” EN SARCOMAS (89)

Muchos pacientes no se benefician

– Escaso conocimiento aún sobre biomarcadores de selección

No todos los pacientes que responden alcanzan una remisión duradera

La comprensión actual de los mecanismos de resistencia es muy limitada

– ¿Ausencia de infiltrado inmune en el tumor?

– ¿Infiltrado no funcional?

– ¿Infiltrado excluido (limitado a los márgenes del tumor)?

Hay autores que sostienen esta teoría en leiomiomasarcoma. Además, en el leiomiomasarcoma de alto grado se ha descrito que en hasta 2/3 de estos tumores existe una alta infiltración por macrófagos M2, posiblemente inducida por factores segregados por las propias células tumorales. Esto junto con la expresión de PDL-1, el infiltrado de células T y la expresión de HLA de clase I podría apoyar un microambiente inmunitario en estos tumores que les sensibilice al tratamiento con inhibidores de “checkpoints”.

Hay cierta evidencia que sugiere que el uso de radioterapia puede incrementar los niveles de PDL-1 en sarcomas (62). Hay algún caso descrito de respuesta completa de un sarcoma de células claras con la combinación de radioterapia y pembrolizumab (63). En esta línea, actualmente se está llevando a cabo un estudio fase II (SU2C-SARC032) para testar el tratamiento concomitante neoadyuvante de radioterapia y pembrolizumab (3 ciclos preoperatorios) seguidos de pembrolizumab adyuvante en sarcomas localizados de alto riesgo. Este estudio ha sido anunciado en ASCO 2018 (64) y está actualmente reclutando pacientes (NCT03092323) (65).

Otras estrategias de inmunoterapia diferentes a inhibición de “checkpoints” que están siendo testadas en ensayos clínicos en sarcomas son la terapia con células T adoptivas *ex vivo* del receptor antígeno quimérico (CAR) (66) o terapia con células dendríticas (67).

Una diana que ha mostrado resultados prometedores es el antígeno de células testiculares NY-ESO-1. En tejido sano, este antígeno está presente en tejido testicular. Sin embargo, se ha observado su expresión en muchos tumores, especialmente en sarcoma sinovial y en liposarcoma mixoide. La expresión de este antígeno se asocia a un pronóstico pobre independientemente del tratamiento administrado (68). En pacientes con tumores con expresión de NY-ESO-1, el uso de este antígeno como diana terapéutica ha demostrado estimular a las células dendríticas para iniciar una respuesta inmunitaria y así activar los linfocitos. En pacientes con sarcoma sinovial, esta estrategia ha mostrado resultados prometedores con 11 de 18 pacientes (61%) mostrando respuesta objetiva. Como dato relevante, los pacientes con haplotipo HLA-A*0201 no respondieron a esta terapia, lo que ayudaría a la selección de pacientes (69). Actualmente está en marcha el estudio fase III controlado por placebo SYNOVATE, en el que la vacuna CMB305 se compara frente a placebo como terapia de mantenimiento en enfermos con diagnóstico de sarcoma sinovial con expresión de NY-ESO en tejido (NCT03520959) (70).

OTRAS APROXIMACIONES TERAPÉUTICAS EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

NABPACLITAXEL

Nabpaclitaxel (Abraxane®) es una molécula compuesta de partículas de paclitaxel envueltas en una cubierta

de 130 nm de albúmina. Nabpaclitaxel fue diseñada para reducir las toxicidades de paclitaxel, atribuidas al compuesto en el que se disuelve: Cremophor EL® y demostró mayores concentraciones intratumorales y actividad respecto a paclitaxel en modelos preclínicos (71). En modelos preclínicos de tumores pediátricos, nabpaclitaxel ha demostrado actividad en sarcomas de partes blandas, concretamente en rhabdomiomas (72).

Nabpaclitaxel está siendo testado actualmente en dos cohortes de pacientes: tumores desmoides y tumores desmoplásicos de células pequeñas y redondas en el estudio fase II ABRADES (NCT03275818) (73). Si bien el racional preclínico para el uso de nabpaclitaxel en ambas cohortes de sarcomas no está bien definido.

COMBINACIONES DE TKI Y QUIMIOTERAPIA

Sirolimus a dosis de 5 mg vía oral al día ha sido testado en combinación con gemcitabina a dosis 800 mg/m² iv, días 1 y 8 de cada 21 días en sarcomas de partes blandas. En modelos preclínicos esta combinación estimulaba la apoptosis de las células tumorales e incrementaba la eficacia antitumoral. Sin embargo, los resultados en humanos fueron desalentadores, no obteniendo ninguna respuesta en el estudio fase II realizado. El estudio alcanzó su objetivo primario, SLP a los 3 meses de 44% (95% IC 25,7-63,1), obteniendo estabilizaciones de la enfermedad en 11 de los 28 pacientes incluidos en el estudio (42%) (74).

Ifosfamida actualmente es el fármaco más atractivo a la hora de la combinación con TKI, en concreto con sorafenib. Sunitinib (75) y pazopanib (76) fueron testados en combinación con Ifosfamida en estudios fase I, demostrándose que la actividad de ambos fármacos disminuía por la interacción con Ifosfamida. Sorafenib, sin embargo, no presentó la misma interacción. Ifosfamida a dosis de 2 g/m² días 1, 2 y 3 de cada 21 días y sorafenib 400 mg cada 12 horas diario fueron testadas en un estudio fase I/II incluyendo 35 pacientes y alcanzando su objetivo primario, SLP a los 3 meses, siendo 66% (95% IC 48-81), obteniendo 6 respuestas parciales (17%) y 17 (49%) estabilizaciones con un perfil de toxicidad aceptable (77).

RADIOTERAPIA Y RADIOSENSIBILIZADORES

Como estrategia de mejora de los resultados obtenidos con el tratamiento de radioterapia convencional en sarcomas, se está testando la combinación de diferentes terapias con el tratamiento radioterápico. Describimos las más llamativas:

Trabectedina está aprobada en nuestro medio en el tratamiento de pacientes con sarcomas de partes blandas en progresión a antraciclinas e ifosfamida. En estudios

preclínicos, trabectedina ha mostrado que es un fármaco que puede optimizar el tratamiento con radioterapia radiosensibilizando a las células tumorales de diferentes líneas celulares (78), incluyendo líneas celulares de sarcomas (79).

El estudio TRASTS (NCT02275286) (80) está testando esta línea de tratamiento de trabectedina concomitante con radioterapia, en dos cohortes de pacientes: la cohorte A en el contexto metastásico a nivel pulmonar exclusivo y la cohorte B, en el contexto preoperatorio en liposarcoma mixoide. Los resultados del estudio fase I, correspondiente a la cohorte B, fueron presentados en ASCO 2017. Se estableció la dosis de trabectedina para el fase II en 1,5 mg/m², combinándose tres ciclos de tratamiento con trabectedina y radioterapia a dosis de 45 Gy en 25 fracciones (1,8 Gy por fracción). En total se incluyeron 14 pacientes en el fase I siendo 13 los evaluables (un paciente no completó los tres ciclos de tratamiento con trabectedina por sepsis tras el primer ciclo). Se obtuvieron 5/13 respuestas parciales, 7/13 estabilizaciones y 1 progresión. De los 12 pacientes que fueron intervenidos, en 7 de ellos se pudo obtener cirugía R0 y en 5 R1 con un 25% de respuestas completas patológicas (81).

El estudio TRASTS está actualmente reclutando pacientes en el estudio fase II de ambas cohortes.

Diferentes TKI se han testado en combinación con RT como agentes moduladores y radiosensibilizadores demostrando su factibilidad sin toxicidad reseñable. Por lo general, el tratamiento con TKI y radioterapia se ha testado en estudios fase I en el contexto neoadyuvante. En el caso de sunitinib, se ha testado en el tratamiento preoperatorio en sarcomas de extremidades combinado con radioterapia y las dosis aceptables han sido de 25 a 37,5 mg/día logrando, fundamentalmente, estabilizaciones de la enfermedad (82). Sorafenib y pazopanib también han sido testados en neoadyuvancia combinados con radioterapia sin requerir reducción de las dosis respecto a las dosis administradas en monoterapia (83,84).

La ubiquitin ligasa E3, “mouse double minute 2” (*MDM2*) es una proteína esencial para la ubiquitinación y degradación de p53, perteneciente al ciclo celular y sobreexpresada en liposarcomas bien diferenciados y desdiferenciados (85). En los últimos años se han desarrollado inhibidores de MDM2 con el objetivo de contrarrestar la actividad de MDM2 sobre p53, esto es, permitiendo que p53 induzca apoptosis o parada del ciclo celular. RG7112 es un inhibidor de MDM2 que se ha testado en monoterapia en un estudio fase 0 que incluyó 20 pacientes diagnosticados de liposarcomas bien diferenciados y desdiferenciados localizados y candidatos a tratamiento quirúrgico definitivo. Los pacientes fueron tratados con RG7112 1.440 mg/m² 10 días seguidos en tres ciclos de 28 días cada ciclo y, posteriormente, eran sometidos a tratamiento quirúrgico definitivo. En el estudio se comprobó que el tratamiento con RG7112 incrementaba la actividad

de p53 con una modesta actividad antitumoral con 1 respuesta parcial, 14 estabilizaciones y 5 progresiones tumorales. La toxicidad con este compuesto fue fundamentalmente G1-2 con náuseas (70%), vómitos (55%), astenia (45%), diarrea (45%) como toxicidades principales, siendo la toxicidad hematológica fundamentalmente G3-4 con trombopenia (35%) y neutropenia (30%) (86).

A pesar de que la inhibición de MDM2 sea una línea de investigación interesante en sarcomas de partes blandas, quizás la monoterapia no sea la estrategia más adecuada dados los resultados observados. Actualmente se está testando si la combinación con radioterapia podría ser sinérgica con inhibidores de MDM2 puesto que la radioterapia induciría daño en el DNA y esto podría ser sinérgico con la estabilización de p53 y la inducción de muerte celular (NCT03217266) (87).

NBTXR3 es una suspensión de nanopartículas de óxido de hafnio (diámetro de 50 nm) que, activadas por rayos X usados en radioterapia liberan radicales libres de oxígeno que pueden incrementar el efecto deletéreo de la radioterapia. Estas nanopartículas son inyectadas en el volumen tumoral previo al inicio de tratamiento con radioterapia.

NBTXR3 ha sido testado en sarcomas de partes blandas de extremidades y tronco en un ensayo clínico fase II/III (NCT02379845) en el que se randomizaron 180 pacientes a recibir tratamiento preoperatorio con *NBTXR3* en combinación con radioterapia o radioterapia exclusiva. Según los datos disponibles hasta la fecha, el tratamiento con *NBTXR3* es seguro y eficaz; el estudio alcanza su objetivo primario (respuesta completa patológica) en los pacientes tratados con *NBTXR3* y radioterapia frente a los tratados con radioterapia exclusiva (16,1% vs. 7,9%, $p = 0,0448$). *NBTXR3* aumentó significativamente en un 20% la resección con márgenes libres frente a radioterapia exclusiva ($p = 0,042$) (88).

Estamos pendientes de la comunicación de los resultados definitivos pero, sin duda alguna, *NBTXR3* podría suponer un cambio en el estándar de tratamiento preoperatorio en sarcomas de partes blandas de extremidades y tronco.

SPECTA SARCOMAS (ESTUDIO EORTC 1553)

SPECTA (“Screening Cancer Patients for Efficient Clinical Trials Access”) o estudio EORTC 1553 es una ambiciosa iniciativa de la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) que se basa en la recolección de material biológico de los pacientes para realizar investigación traslacional y estudio de biomarcadores para un mejor conocimiento de la biología molecular y las vías bioquímicas relacionadas con el desarrollo de un tumor específico. También persigue la búsqueda de pacientes con alteraciones moleculares en sus tumores que puedan ser

emparejadas con estudios clínicos dirigidos por biomarcadores. También se investiga la prevalencia y el pronóstico de biomarcadores novedosos para planificar futuros estudios clínicos en cáncer. Esto repercutiría en una potencial mejora en el tratamiento del paciente al identificar aquellos pacientes con alteraciones moleculares en el tumor que pueden hacerles potenciales candidatos para participar en ensayos clínicos guiados por biomarcadores.

Este estudio engloba a diferentes tumores sólidos, entre ellos los sarcomas de partes blandas (www.eortc.org/specta/specta/), y está actualmente abierto en algunos centros de nuestro país.

CONCLUSIONES

Los sarcomas de partes blandas son tumores poco comunes y con múltiples subtipos heterogéneos y moleculares que suponen un modelo para la oncogénesis tumoral y la investigación clínica.

Uno de los desafíos actuales es cómo identificar una mutación patogénica o cambio genético que constituya la base del desarrollo tumoral y utilizar ese conocimiento para tratar la enfermedad. Los estudios clínicos actuales deben adaptarse a potenciales cambios moleculares implicados en el desarrollo tumoral. Esto aún requiere de un esfuerzo notable y una importante colaboración internacional.

Los tratamientos basados en inmunoterapia, terapia de diana molecular y nuevos tratamientos pueden ser efectivos en sarcomas de partes blandas, pero con frecuencia lo son en un 5%-15% de los casos, en subtipos moleculares de ciertos subgrupos histológicos de sarcomas de partes blandas.

Nuevos paradigmas terapéuticos y biomarcadores son necesarios, y en este sentido iniciativas como SPECTA, tienen un gran potencial de contribución al conocimiento. En particular, en el ámbito de la inmunoterapia, se requiere de un mayor esfuerzo de investigación dado que hasta el momento se ha evaluado de una manera muy limitada en sarcomas. De igual manera, se requiere la evaluación de nuevas dianas en los “checkpoints”

En un grupo de enfermedades poco comunes es especialmente relevante la colaboración intensa internacional entre grupos profesionales, “networks” y la participación activa de asociaciones de pacientes.

CORRESPONDENCIA:

Gloria Marquina
Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
C/ Prof. Martín Lagos, s/n
28040 Madrid
e-mail: gloria.marquina@salud.madrid.org

BIBLIOGRAFÍA

- Gounder MM, Mahoney MR, Van Tine BA, Ravi V, Attia S, Deshpande HA, et al. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors (Alliance A091105). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl; abstr 11500).
- Toulmonde M, Ray-Coquard IL, Pulido M, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. DESMOPAZ pazopanib (PZ) versus IV methotrexate/vinblastine (MV) in adult patients with progressive desmoid tumors (DT) a randomized phase II study from the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl; abstr 11501).
- Pazopanib Maintenance Phase II. Disponible en clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Plummer R, Madi A, Jeffels M, Richly H, Nokay B, Rubin S, et al. A phase I study of pazopanib in combination with gemcitabine in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013;71(1):93-101.
- Schmoll HJ, Russel J, Reichardt P, Lindner L, Kopp HG, Stein A, et al. Pazopanib vs pazopanib + gemcitabine in refractory soft tissue sarcoma: A randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol* 2016;34(15_Suppl):11004.
- Pazopanib and ARQ 197 for Advanced Solid Tumors. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Sahade M, Caparelli F, Hoff PM. Cediranib: a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor. *Future Oncol* 2012;8(7):775-81.
- Judson IR, Morden JP, Leahy MG, Bhadri V, Campbell-Hewson Q, Cubedo R, et al. Activity of cediranib in alveolar soft part sarcoma (ASPS) confirmed by CASPS (cediranib in ASPS), an international, randomised phase II trial (C2130/A12118). *J Clin Oncol* 2017;35(15_Suppl):11004.
- Judson I, Morden J, Leahy M, Bhadri V, Campbell-Hewson Q, Cubedo R, et al. CASPS (cediranib in alveolar soft part sarcoma), an international randomised phase II trial. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
- Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, Palassini E, Morosi C, Brich S, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011;22(7):1682-90.
- Sunitinib or Cediranib for Alveolar Soft Part Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Chen A, Coyne GO, Meehan R, Kummar S, Juwara L, Zlott J, et al. A phase 2 trial of cabozantinib (XL184) in metastatic refractory soft tissue sarcoma. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
- Cabozantinib for Adults With Advanced Soft Tissue Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Mukaihara K, Tanabe Y, Kubota D, Akaike K, Hayashi T, Mogushi K, et al. Cabozantinib and dasatinib exert anti-tumor activity in alveolar soft part sarcoma. *PLoS One* 2017;12(9):e0185321.
- IRCI Gynae Sarcomas, High Grade Uterine Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallez J, Blay JY, Bertucci F, et al. Safety and efficacy of regorafenib in patients with advanced soft tissue sarcoma (REGOSARC): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1732-42.
- Phase II Study of Regorafenib in Metastatic Soft Tissue Sarcoma (REGO-SARC). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
- Shor AC, Keschman EA, Lee FY, Muro-Cacho C, Letson GD, Trent JC, et al. Dasatinib inhibits migration and invasion in diverse human sarcoma cell lines and induces apoptosis in bone sarcoma cells dependent on SRC kinase for survival. *Cancer Res* 2007;67(6):2800-8.
- Gnani A, Marech I, Silvestris N, Vacca A, Lorusso V. Dasatinib: an anti-tumour agent via Src inhibition. *Curr Drug Targets* 2011;12(4):563-78.

20. Schuetze SM, Wathen JK, Lucas DR, Choy E, Samuels BL, Staddon AP, et al. SARC009: Phase 2 study of dasatinib in patients with previously treated, high-grade, advanced sarcoma. *Cancer* 2016;122(6):868-74.
21. Schuetze SM, Bolejack V, Choy E, Ganjoo KN, Staddon AP, Chow WA, et al. Phase 2 study of dasatinib in patients with alveolar soft part sarcoma, chondrosarcoma, chordoma, epithelioid sarcoma, or solitary fibrous tumor. *Cancer* 2017;123(1):90-7.
22. Bockhorn M, Tsuzuki Y, Xu L, Frilling A, Broelsch CE, Fukumura D. Differential vascular and transcriptional responses to anti-vascular endothelial growth factor antibody in orthotopic human pancreatic cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2003;9(11):4221-6.
23. Davis DW, Inoue K, Dinney CP, Hicklin DJ, Abbruzzese JL, McConkey DJ. Regional effects of an antivascular endothelial growth factor receptor monoclonal antibody on receptor phosphorylation and apoptosis in human 253J B-V bladder cancer xenografts. *Cancer Res* 2004;64(13):4601-10.
24. Liu Y, Tian H, Blobe GC, Theuer CP, Hurwitz HI, Nixon AB. Effects of the combination of TRC105 and bevacizumab on endothelial cell biology. *Invest New Drugs* 2014;32(5):851-9.
25. Rosen LS, Hurwitz HI, Wong MK, Goldman J, Mendelson DS, Figg WD, et al. A phase I first-in-human study of TRC105 (Anti-Endoglin Antibody) in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(17):4820-9.
26. Gordon MS, Robert F, Matei D, Mendelson DS, Goldman JW, Chiorean EG, et al. An open-label phase Ib dose-escalation study of TRC105 (anti-endoglin antibody) with bevacizumab in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):5918-26.
27. Alvarez D, Adams BJ, Sankhala K, Riedel R, Conry RM, Grand'Maison A, et al. Every other week dosing of trc105 (endoglin antibody) in combination with pazopanib in patients with advanced soft tissue sarcoma. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
28. Attia S, Sankhala KK, Riedel RF, Robinson SI, Conry RM, Boland PM, et al. A phase 1B/ phase 2A study of TRC105 (Endoglin Antibody) in combination with pazopanib (P) in patients (pts) with advanced soft tissue sarcoma (STS). *J Clin Oncol* 2016;34(15_Suppl):11016.
29. Van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, Kim DW, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012;379(9829):1879-86.
30. A randomized phase 3 trial of trc105 and pazopanib versus pazopanib alone in patients with advanced angiosarcoma (TAPPAS). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
31. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.
32. Ciarapica R, Miele L, Giordano A, Locatelli F, Rota R. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) in pediatric soft tissue sarcomas: first implications. *BMC Medicine* 2011;9:63.
33. Ramaglia M, D'Angelo V, Iannotta A, Di Pinto D, Pota E, Affinita MC, et al. High EZH2 expression is correlated to metastatic disease in pediatric soft tissue sarcomas. *Cancer Cell Int* 2016;16:59.
34. Januario T, Ye X, Bainer R, Aliche B, Smith T, Haley B, et al. PRC2-mediated repression of SMARCA2 predicts EZH2 inhibitor activity in SWI/SNF mutant tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(46):12249-54.
35. A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects With INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
36. Schoffski P, Agulnik M, Stacchiotti S, Davis LE, Villalobos VM, Antoine Italiano, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with synovial sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol* 2017;35(15_Suppl):11057.
37. Gounder MM, Stacchiotti S, Schöffski P, Attia S, Italiano A, Jones R, et al. Phase 2 multicenter study of the EZH2 inhibitor tazemetostat in adults with INI1 negative epithelioid sarcoma (NCT02601950). *J Clin Oncol* 2017;35(15_Suppl):11058.
38. Gounder M, Stacchiotti S, Schöffski P, Hoffman L, Chugh R, Villalobos VM, et al. EZH2 inhibitor Tazemetostat in adult and pediatric patients with epithelioid sarcoma: results from 3 prospective clinical trials. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
39. Sirvent N, Coindre JM, Maire G, Hostein I, Keslair F, Guillou L, et al. Detection of MDM2-CDK4 amplification by fluorescence in situ hybridization in 200 paraffin-embedded tumor samples: utility in diagnosing adipocytic lesions and comparison with immunohistochemistry and real-time PCR. *Am J Surg Pathol* 2007;31(10):1476-89.
40. Dickson MA, Tap WD, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Antonescu CR, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol* 2013;31(16):2024-8.
41. Dickson MA, Schwartz GK, Keohan ML, D'Angelo SP, Gounder MM, Chi P, et al. Progression-Free Survival Among Patients With Well-Differentiated or Dedifferentiated Liposarcoma Treated With CDK4 Inhibitor Palbociclib: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(7):937-40.
42. A Study Assessing Efficacy & Safety of Ribociclib in Patients With Advanced Well/Dedifferentiated Liposarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
43. Study of Abemaciclib in Dedifferentiated Liposarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
44. Tan DS, Bedard PL, Kuruvilla J, Siu LL, Razak AR. Promising SINEs for embargoing nuclear-cytoplasmic export as an anticancer strategy. *Cancer Discov* 2014;4(5):527-37.
45. Gounder MM, Zer A, Tap WD, Salah S, Dickson MA, Gupta AA, et al. Phase IB Study of Selinexor, a First-in-Class Inhibitor of Nuclear Export, in Patients With Advanced Refractory Bone or Soft Tissue Sarcoma. *J Clin Oncol* 2016;34(26):3166-74.
46. Selinexor in Advanced Liposarcoma (SEAL). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
47. Kim JR, Moon YJ, Kwon KS, Bae JS, Wagle S, Kim KM, et al. Tumor infiltrating PD1-positive lymphocytes and the expression of PD-L1 predict poor prognosis of soft tissue sarcomas. *PLoS ONE* 2013;8(12):e82870.
48. Kim C, Kim EK, Jung H, Chon HJ, Han JW, Shin KH, et al. Prognostic implications of PD-L1 expression in patients with soft tissue sarcoma. *BMC Cancer* 2016;16:434.
49. Groisberg R, Hong DS, Behrang A, Hess K, Janku F, Piha-Paul S, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials. *J Immunother Cancer* 2017;5(1):100.
50. Pollack SM, He Q, Yearley JH, Emerson R, Vignali M, Zhang Y, et al. T-cell infiltration and clonality correlate with programmed cell death protein 1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with soft tissue sarcomas. *Cancer* 2017;123(17):3291-304.
51. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetze SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1493-501.
52. D'Angelo SP, Mahoney MR, Van Tine BA, Atkins J, Milhem MM, Jahagirdar BN, et al. Nivolumab with or without ipilimumab treatment for metastatic sarcoma (Alliance A091401): two open-label, non-comparative, randomised, phase 2 trials. *Lancet Oncol* 2018;19(3):416-26.
53. Somaiah N, Conley A, Lin H, Sanchez-Espiridon B, Amini B, Ravi V, et al. A phase II multi-arm study to test the efficacy of Durvalumab and Tremelimumab in multiple sarcoma subtypes. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.

54. Multi-Arm Study to Test the Efficacy of Immunotherapeutic Agents in Multiple Sarcoma Subtypes. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
55. Durvalumab and Tremelimumab Compared to Doxorubicin in Patients With Advanced or Metastatic Soft Tissue Sarcoma (MEDISARC). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
56. Wilky BA, Wieder E, Kolonias D, Subhawong T, Trucco M, Rosenberg A, et al. Antitumor activity of Axitinib plus Pembrolizumab in a phase II trial for patients with advanced alveolar soft part sarcoma (asps) and other soft tissue sarcomas. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
57. Axitinib and Pembrolizumab in Subjects With Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma and Other Soft Tissue Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
58. Wilky BA, Trucco MM, Kolonias D, Wieder E, Subhawong T, Rosenberg A, et al. A phase II trial of axitinib plus pembrolizumab for patients with advanced alveolar soft part sarcoma (ASPS) and other soft tissue sarcomas (STS). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl): abstr 11547.
59. Chawla S, Sankhala K, Nathan S, Kim S, Arasheben S, Bryan L, et al. Cancer immunotherapy using Trabectedin and Nivolumab in advanced soft tissue sarcoma: a retrospective analysis. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea, 8-11 noviembre 2017.
60. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, Hensley ML, Schuetze SM, Staddon A, 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.
61. George S, Miao D, Demetri GD, Adeegbe D, Rodig SJ, Shukla S, et al. Loss of PTEN Is Associated with Resistance to Anti-PD-1 Checkpoint Blockade Therapy in Metastatic Uterine Leiomyosarcoma. *Immunity* 2017;46(2):197-204.
62. Patel KR, Martinez A, Stahl JM, Logan SJ, Perricone AJ, Ferris MJ, et al. Increase in PD-L1 expression after pre-operative radiotherapy for soft tissue sarcoma. *Oncoimmunology* 2018;7(7):e1442168.
63. Marcrom S, De Los Santos JF, Conry RM. Complete response of mediastinal clear cell sarcoma to pembrolizumab with radiotherapy. *Clin Sarcoma Res* 2017;7:14.
64. Mowery YM, Ballman KV, Riedel RF, Brigman BE, Attia S, Meyer CF, et al. SU2C-SARC032: A phase II randomized controlled trial of neoadjuvant pembrolizumab with radiotherapy and adjuvant pembrolizumab for high-risk soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 15).
65. A Randomized Trial of Pembrolizumab & Radiotherapy Versus Radiotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcoma of the Extremity (SU2C-SARC032). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
66. Ahmed N, Brawley VS, Hegde M, Robertson C, Ghazi A, Gerken C, et al. Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-specific chimeric antigen receptor-modified T cells for the immunotherapy of HER2-positive sarcoma. *J Clin Oncol* 2015;33(15):1688-96.
67. Miwa S, Nishida H, Tanzawa Y, Takeuchi A, Hayashi K, Yamamoto N, et al. Phase I/2 study of immunotherapy with dendritic cells pulsed with autologous tumor lysate in patients with refractory bone and soft tissue sarcoma. *Cancer* 2017;123:1576-84.
68. Komarov Y, Barchuk A, Semenova AI, Semiglazova T, Imianitov E, Aglaya Iyevleva A, et al. NY-ESO-1 antigen expression as a prognostic factor for soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11075.
69. Robbins PF, Kassim SH, Tran TL, Crystal JS, Morgan RA, Feldman SA, et al. A pilot trial using lymphocytes genetically engineered with an NY-ESO-1-reactive T-cell receptor: Long-term follow-up and correlates with response. *Clin Cancer Res* 2015;21(5):1019-27.
70. Synovate Study for Synovial Sarcoma, Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study For Subjects With Locally-advanced Unresectable or Metastatic Synovial Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
71. Desai N, Trieu V, Yao Z, Louie L, Ci S, Yang A, et al. Increased antitumor activity, intratumor paclitaxel concentrations, and endothelial cell transport of cremophor-free, albumin-bound paclitaxel, ABI-007, compared with cremophor-based paclitaxel. *Clin Cancer Res* 2006;12(4):1317-24.
72. Zhang L, Marrano P, Kumar S, Leadley M, Elias E, Thorner P, et al. Nab-paclitaxel is an active drug in preclinical model of pediatric solid tumors. *Clin Cancer Res* 2013;19(21):5972-83.
73. Trial of Nab-paclitaxel in Patients With Desmoid Tumors and Multiply Relapsed/Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumors and Ewing Sarcoma (ABRADES). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
74. Martín-Liberal J, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, Martín-Broto J, Cubedo R, Lavernia J, et al. Phase II Study of Gemcitabine Plus Sirolimus in Previously Treated Patients with Advanced Soft-Tissue Sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas (GEIS) Study. *Target Oncol* 2018;13(1):81-7.
75. Hamberg P, Steeghs N, Loos WJ, van de Biessen D, den Hollander M, Tascilar M, et al. Decreased exposure to sunitinib due to concomitant administration of ifosfamide: results of a phase I and pharmacokinetic study on the combination of sunitinib and ifosfamide in patients with advanced solid malignancies. *Br J Cancer* 2010;102(12):1699-706.
76. Hamberg P, Boers-Sonderen MJ, van der Graaf WT, de Bruijn P, Suttle AB, Eskens FA, et al. Pazopanib exposure decreases as a result of an ifosfamide-dependent drug-drug interaction: results of a phase I study. *Br J Cancer* 2014;110(4):888-93.
77. Martín-Liberal J, López-Pousa A, Broto JM, Cubedo R, Gallego O, Brendel E, et al. Phase I trial of sorafenib in combination with ifosfamide in patients with advanced sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Invest New Drugs* 2014;32(2):287-94.
78. García del Muro X, Maurel J, Martínez Trufero J, Lavernia J, López Pousa A, de las Peñas R, et al. Phase II trial of ifosfamide in combination with the VEGFR inhibitor sorafenib in advanced soft tissue sarcoma: a Spanish group for research on sarcomas (GEIS) study. *Invest New Drugs* 2018;36(3):468-75.
79. Romero J, Zapata I, Córdoba S, Jimeno JM, López-Martín JA, Tercero JC, et al. In vitro radiosensitisation by trabectedin in human cancer cell lines. *Eur J Cancer* 2008;44(12):1726-33.
80. Harnicek D, Kampmann E, Lauber K, Hennel R, Cardoso Martins AS, Guo Y, et al. Hyperthermia adds to trabectedin effectiveness and thermal enhancement is associated with BRCA2 degradation and impairment of DNA homologous recombination repair. *Int J Cancer* 2016;139(2):467-79. Phase I-II Trial, Multicenter, Open, Exploring Trabectedin Plus Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma Patients (TRASTS). Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
81. Gronchi A, Hindi N, Cruz J, Blay JY, Sanfilippo R, Morosi C, et al. Trabectedin and radiotherapy in soft-tissue sarcoma (TRASTS) study: An international, prospective, phase I/II trial – A collaborative Spanish (GEIS), Italian (ISG), and French (FSG) groups study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11061.
82. Jakob J, Simeonova A, Kasper B, Ronellenfisch U, Rauch G, Wenz F, et al. Combined sunitinib and radiation therapy for preoperative treatment of soft tissue sarcoma: results of a phase I trial of the German interdisciplinary sarcoma group (GISG-03). *Radiat Oncol* 2016;11:77.
83. Meyer JM, Perlewitz KS, Hayden JB, Doung YC, Hung AY, Vetto JT, et al. Phase I trial of preoperative chemoradiation plus sorafenib for high-risk extremity soft tissuesarcomas with dynamic contrast-enhanced MRI correlates. *Clin Cancer Res* 2013;19(24):6902-11.
84. Haas RL, Gelderblom H, Sleijfer S, van Boven HH, Scholten A, Dewit L, et al. A phase I study on the combination of neoadjuvant radiotherapy plus pazopanib in patients with loca-

- lly advanced soft tissue sarcoma of the extremities. *Acta Oncol* 2015;54(8):1195-201.
85. Aleixo PB, Hartmann AA, Menezes IC, Meurer RT, Oliveira AM. Can MDM2 and CDK4 make the diagnosis of well differentiated/dedifferentiated liposarcoma? An immunohistochemical study on 129 soft tissue tumours. *J Clin Pathol* 2009;62(12):1127-35.
 86. Ray-Coquard I, Blay JY, Italiano A, Le Cesne A, Penel N, Zhi J, et al. Effect of the MDM2 antagonist RG7112 on the P53 pathway in patients with MDM2-amplified, well- differentiated or dedifferentiated liposarcoma: an exploratory proof-of- mechanism study. *Lancet Oncol* 2012;13(11):1133-40.
 87. MDM2 Inhibitor AMG-232 and Radiation Therapy in Treating Patients With Soft Tissue Sarcoma. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
 88. NBTXR3 Crystalline Nanoparticles and Radiation Therapy in Treating and Randomized Patients in Two Arms With Soft Tissue Sarcoma of the Extremity and Trunk Wall. Disponible en: clinicaltrials.gov [Último acceso 5 de julio de 2018].
 89. Herbst RS, Soria JC, Kowanetz M, Fine GD, Hamid O, Gordon MS, et al. Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. *Nature* 2014;515(7528):563-7.