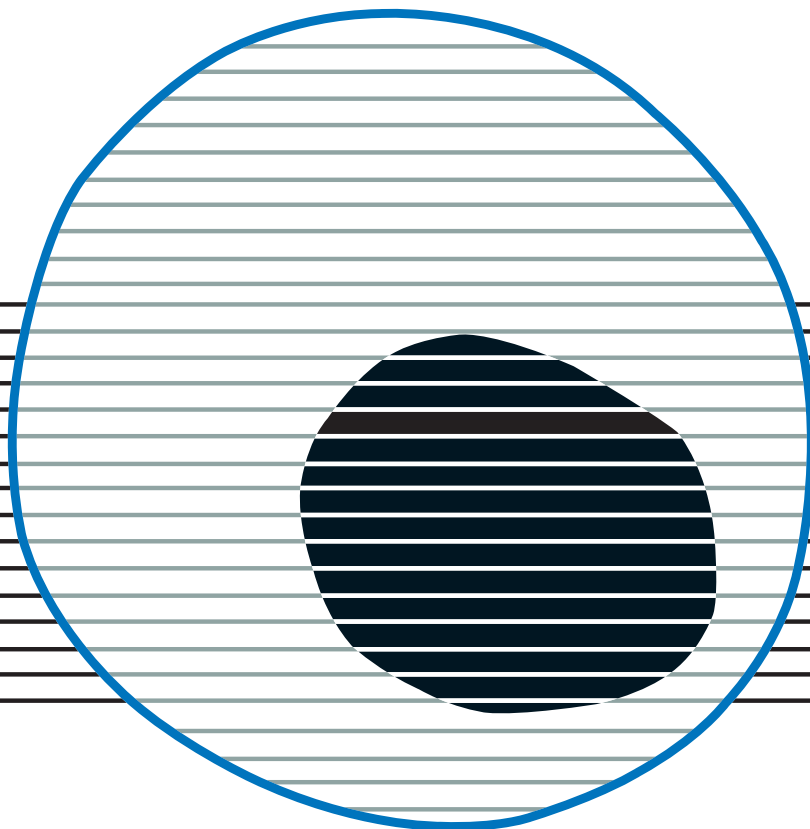


revisiones en

CÁNCER

SARCOMAS DE PARTES BLANDAS Y ÓSEOS III

VOL. 32. NÚM. 3, 2018



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 32

NÚM. 3

Sarcomas de partes blandas. Tratamiento médico según histotipo A. Casado, G. Marquina, I. de la Gándara, H. Huertas	131
Nuevas dianas terapéuticas y líneas de investigación en los sarcomas de partes blandas G. Marquina, A. Casado	153
Cordoma sacro N. Hindi	166
Sarcomas ginecológicos. Estado actual del tratamiento médico. Tratamiento de los sarcomas uterinos A. Casado, G. Marquina, H. Huertas, J. Fuentes	173
Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Biología y bases moleculares A. García-Valverde, C. Serrano	183
Tratamiento médico adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) V. Martínez-Marín, J. L. Torres Tenor, A. Pertejo Fernández, J. L. Ramón Patiño, D. Sánchez Cabrero, A. Redondo Sánchez	191
GIST: tratamiento para la enfermedad avanzada A. Estival, C. Balaña, M. Domenech, L. Angelats	199

revisiones en

CÁNCER

SUMMARY

VOL. 32

No. 3

Advanced soft tissue sarcomas: analysis of systemic treatments according to histological subtypes A. Casado, G. Marquina, I. de la Gándara, H. Huertas	131
New target therapies and lines of research in soft tissue sarcomas G. Marquina, A. Casado	153
Sacral chordoma N. Hindi	166
Current systemic treatment of uterine sarcomas A. Casado, G. Marquina, H. Huertas, J. Fuentes	173
Biology and molecular basis of gastrointestinal stromal tumors (GIST) A. García-Valverde, C. Serrano	183
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) adjuvant therapy V. Martínez-Marín, J. L. Torres Tenor, A. Pertejo Fernández, J. L. Ramón Patiño, D. Sánchez Cabrero, A. Redondo Sánchez	191
GIST: treatment on advanced disease A. Estival, C. Balaña, M. Domenech, L. Angelats	199

Sarcomas de partes blandas. Tratamiento médico según histotipo

A. CASADO¹, G. MARQUINA¹, I. DE LA GÁNDARA², H. HUERTAS¹

¹Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Clínica 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"> • Liposarcoma bien diferenciado (WDLPS) (40-50%) • Liposarcoma desdiferenciado (DDLPS) (15-20%) • Liposarcoma mixoide (MLPS) (30%) • Liposarcoma pleomórfico (PLPS) (5-10%) 			
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/m² 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/m² administrada en bolus o en infusión de 72 horas frente a doxorubicina 25 mg/m², días 1, 2 y 3, e ifosfamida 10 g/m² 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 dacarbazina 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 dacarbazina 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 dacarbazina 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 dacarbazina 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, carditoxicidad 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/m² en 24 horas de infusión una vez cada 3 semanas o trabectedina 0,58 mg/m² 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/m² en infusión de 24 horas, se comparó con dacarbazina a dosis de 1 g/m² 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 leiomiomas, 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/m²) administrado en 2-5 minutos, días 1 y 8, cada 21 días, o dacarbazina, 850 mg/m², 1.000 mg/m² o 1.200 mg/m² 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 leiomioma (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 leiomiomas (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 postestudio 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 leiomiomas metastásicos. Sin embargo, es evidente que la eribulina no parece inferior a la dacarbazina, un agente particularmente activo en leiomiomas, por lo que debería ser una opción disponible para el tratamiento de pacientes con leiomiomas 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 leiomiomas. 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-quinasa, vandetanib, solo o administrado con quimioterapia, es capaz de inhibir significativamente el crecimiento local de leiomiomas (55).

Pazopanib (previamente GW786034), un inhibidor de múltiples tirosina quinasa, 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 < 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 < 18 meses (n = 180)</i>	<i>SG ≥ 18 meses (n = 40)</i>	<i>SG < 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- α). 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/m² 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/m²/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/m²/min en una infusión de 120 minutos, a dosis de 1.200 mg/m² 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/m² vía intravenosa en 90 minutos, días 1 y 8, con taxotere, 100 mg/m² 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/m² administrado a una tasa de infusión fija (10 mg/m²/min), y dacarbazina (DTIC) a una dosis de 500 mg/m², en 20 minutos, cada 15 días, o fueron asignados a recibir tratamiento con dacarbazina a dosis de 1.200 mg/m² 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/m² 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/m² 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/m², 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/m² frente a la combinación de gemcitabina, 675 mg/m² días 1 y 8 y taxotere, 75 mg/m², 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. Versleijen-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. ECCC 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.

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.

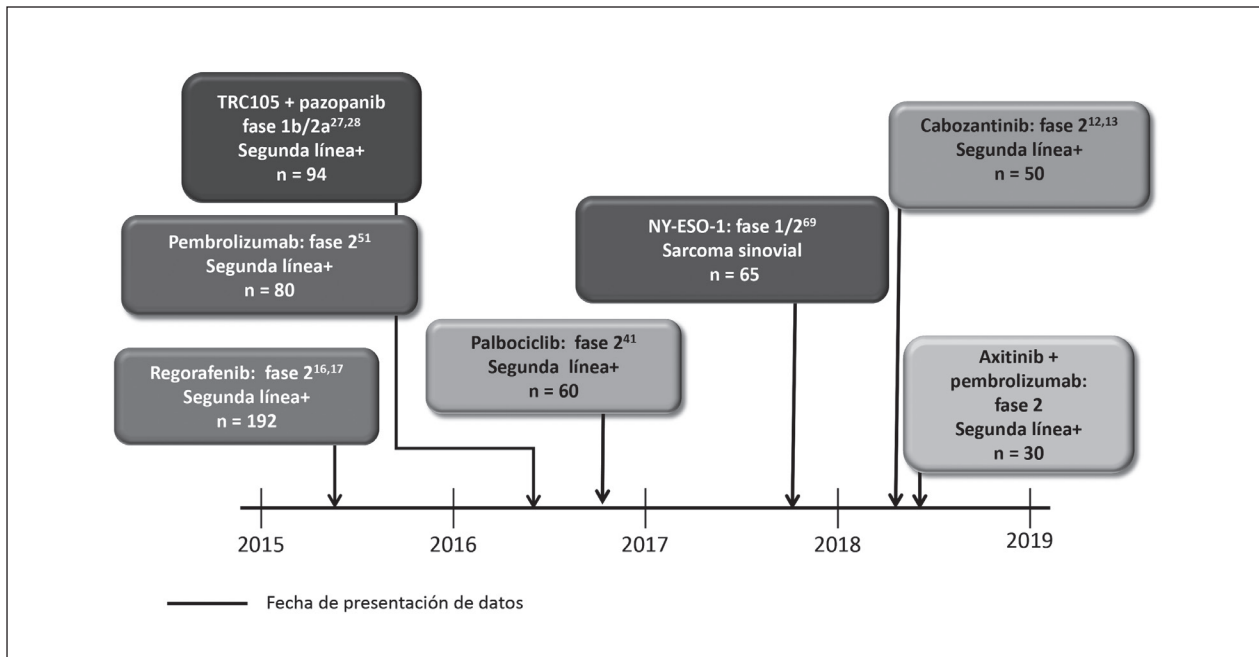


Fig. 1. Múltiples agentes se encuentran en fase inicial de evaluación en sarcomas de partes blandas.

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 irrecesables 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 epitelioide (37). Tazemetostat a dosis de 800 mg en dos dosis diarias en 31 pacientes con sarcoma epitelioide 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 dentríticas (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 dentríticas 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. Schuetz 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. Schuetz 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, Schuetz 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, Ronellenfitsch 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.

Cordoma sacro

N. HINDI

Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS)/CSIC. Universidad de Sevilla. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

RESUMEN

El cordoma es una patología ósea muy infrecuente, caracterizada por una importante agresividad local y gran capacidad de recaídas locales. El manejo inicial es crucial en la evolución de los pacientes. La gran mayoría de los pacientes son diagnosticados en situación de enfermedad localizada o localmente avanzada, donde un correcto tratamiento local, coordinado desde un comité multidisciplinar, es crucial para reducir las posibilidades de recaída de la enfermedad. Aunque de comportamiento indolente, esta patología puede impactar de manera negativa en la calidad de vida de los pacientes, ya sea por la propia enfermedad o por las secuelas de los tratamientos locales (cirugía y radioterapia). El tratamiento sistémico en el caso de enfermedad avanzada cuenta aún con pocas alternativas y la evaluación de la respuesta suele, además, ser compleja. Por todo ello, los pacientes con cordomas deben ser manejados siempre en unidades multidisciplinares con experiencia.

PALABRAS CLAVE: Cordoma. Protonterapia. Iones de carbono. Braquiuria.

INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El cordoma es un tumor óseo muy infrecuente. Representa aproximadamente el 1-4% de todos los tumores óseos y se estima que su incidencia es de un caso por millón de habitantes/año (1). Su infrecuencia y algunas de sus características biológicas (como su gran agresividad local) hacen de esta entidad una patologías de complejo manejo, haciendo esencial su abordaje multidisciplinar en el seno de equipos expertos (2).

El origen de esta entidad está en remanentes de la notocorda, estructura implicada en el desarrollo embrionario del neuroeje (3). Esto explica la localización de esta

ABSTRACT

Chordoma is an infrequent bone tumor, characterized by its local aggressiveness. Initial management has a huge impact in patients' outcome. The majority of patients are diagnosed in the localized or locally advanced setting, where a proper local management, decided in a multidisciplinary setting, is crucial to reduce the risk of disease relapse. Although this entity has an indolent behaviour, patients' quality of life is markedly affected in a negative manner, due to the disease itself or due to local treatment (surgery and/or radiotherapy) sequelae. There are still scarce systemic therapy options for advance disease, and evaluation of response is challenging. Given all this together, chordoma patients should be always managed in multidisciplinary expert units.

KEY WORDS: Chordoma. Protontherapy. Carbon ions. Brachyury.

enfermedad, que surge del esqueleto axial, más concretamente en los cuerpos vertebrales y en la base del cráneo. La localización en sacro, objeto de esta revisión, es la más frecuente (40-50% de los casos), seguida del clivus (30-35%), y columna móvil (15-30%). Solo de manera anecdótica se han descrito en la literatura casos de origen extraesquelético (4).

A pesar de que esta patología puede aparecer en cualquier franja de edad, su presentación es más frecuente en adultos hacia la sexta década de la vida. Los infrecuentes casos pediátricos se caracterizan por una predilección por la localización en clivus y un curso generalmente más agresivo (5). Se trata de una patología más frecuente en varones (2:1).

A pesar de su curso indolente, esta entidad es una enfermedad agresiva, con un riesgo de recaída local mayor del 50% según las series. El pronóstico vital de los pacientes está fundamentalmente condicionado por la ocurrencia de recaídas locales de la enfermedad, sin embargo, también existe un riesgo de diseminación a distancia, que en series con un adecuado seguimiento, es de hasta un 30-40%, generalmente coexistiendo con recaídas locales.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Esta patología se caracteriza generalmente por un curso indolente. Por ello no es infrecuente que en el momento del diagnóstico del tumor primario, este sea voluminoso. Clínicamente el síntoma guía suele estar relacionado con la compresión de estructuras vecinas; en el caso del sacro, dolor y síntomas neurológicos derivados de la compresión de raíces sacras (alteraciones de la marcha y en control de esfínteres) o clínica obstructiva a nivel intestinal o urinario. Las pruebas de imagen suelen mostrar una masa, centrada en cuerpos vertebrales, generalmente en línea media, aunque puede haber extensión a partes blandas paravertebrales, pelvis, musculatura glútea, etc.

Radiológicamente, los cordomas suelen asociarse a erosión ósea en TAC y en RMN, son hipointensos en T1 e hiperintensos en T2. Pueden tener focos hemorrágicos o calcificaciones (6,7). En el caso de una sospecha clínico-radiológica de cordoma, los pacientes deberían ser remitidos a centros con experiencia en el tratamiento de esta patología, antes incluso de realizar el diagnóstico histológico. En esta entidad, con una gran agresividad local, existe un riesgo no desdeñable de siembra tumoral en el trayecto de la biopsia, por lo que esta debería realizarse en el contexto del mismo equipo responsable del tratamiento local. Durante la cirugía el trayecto de la biopsia debe ser siempre resecado.

En la estadificación inicial de un cordoma se recomienda realizar una RMN de columna completa para descartar lesiones satélites en el resto del neuroeje (2). No existe claro consenso sobre el estudio de extensión para descartar enfermedad a distancia, aunque se puede realizar un TAC torácico-abdominal para descartar la presencia de metástasis hematógenas.

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

Se recomienda la confirmación histológica mediante biopsia *tru-cut* guiada clínicamente o por imagen, con control en todo momento del trayecto de la misma y evitando los abordajes anteriores (atravesando cavidad peritoneal) o transrectales. Las biopsias de pacientes con sospecha de cordoma deben ser revisadas por patólogos expertos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El aspecto macroscópico del cordoma se caracteriza por un color grisáceo-azulado, de aspecto friable y mucoide. Ocasionalmente pueden tener áreas hemorrágicas. Microscópicamente se caracterizan por presentar cordones celulares en una abundante matriz mixoide, con células con citoplasma vacuolado. El diagnóstico morfológico puede complementarse con la realización de técnicas de inmunohistoquímica. Los cordomas pueden mostrar expresión para citoqueratinas (CK), antígeno epitelial de membrana (EMA), marcadores neurales como S-100. La inmunotinción positiva para braquiurina es muy característica y ayuda a confirmar el diagnóstico en el contexto clínico adecuado. Existen 3 subtipos principales de cordoma: clásico, que representa el 85% de los casos, condroide (que muestra diferenciación a cartílago y representa aproximadamente el 10% de los casos) y cordomas desdiferenciados, en torno al 1% de los casos, histológicamente similares a un sarcoma de alto grado y caracterizados por un curso clínico agresivo y un pronóstico infausto. Esta variante puede perder la inmunoexpresión de braquiurina. El diagnóstico diferencial se hace fundamentalmente con metástasis de carcinoma (por la expresión de citoqueratinas) y con el condrosarcoma (8,9).

TRATAMIENTO LOCAL DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento local inicial de la enfermedad localizada es crucial en la evolución de los pacientes con cordoma, pues representa en práctica la única opción curativa. Esto subraya la necesidad de que ese tratamiento inicial sea efectuado por especialistas con experiencia en esta patología.

CIRUGÍA

El tratamiento local de elección ha sido clásicamente la cirugía. Idealmente el objetivo de la cirugía debería ser la resección completa, en bloque, con márgenes negativos. Como se destacó anteriormente, el tracto de la biopsia diagnóstica debe ser resecado durante el acto quirúrgico, para evitar el desarrollo de posibles implantes tumorales. La tasa de recaídas tras cirugía oscila entre 40-80% en las series publicadas (10-22) (Tabla I). La calidad de los márgenes quirúrgicos tiene claro impacto en la supervivencia libre de enfermedad, algo que es más evidente en series con seguimiento prolongado, pues las recaídas en esta entidad pueden ser muy tardías. En una serie que reunía la casuística del Istituto Nazionale dei Tumori y del Istituto Ortopedico Rizzoli, la supervivencia libre de enfermedad a 15 años fue del 49% en pacientes con resecciones completas (R0)

TABLA I
SERIES QUIRÚRGICAS EN CORDOMA SACRO

<i>Serie, año</i>	<i>n serie</i>	<i>Localización</i>	<i>Mediana de seguimiento (años)</i>	<i>Tasa de recaída</i>	<i>Tasa de metástasis</i>	<i>Tasa de SG a 10 años</i>
Bergh <i>et al.</i> 2000	39	Sacro y columna	8,1	44%	28%	64%
Baratti <i>et al.</i> 2003	56	Sacro y columna	5,9	76%	NR	49%
Fuchs <i>et al.</i> 2005	53	Sacro	7,8	54%	NR	52%
Park <i>et al.</i> 2006	27	Sacro	8,8	51%	42%	63%
Schwab <i>et al.</i> 2009	42	Sacro	3,8	40%	40%	35%
Ruggieri <i>et al.</i> 2010*	56	Sacro	9,5	48%	30%	71%
Stacchiotti <i>et al.</i> 2010	138	Sacro y columna	11,8	77%	9%	54%
Chen <i>et al.</i> 2010	36	Sacro	6,2	NR	NR	59%
Dubory <i>et al.</i> 2014	29	Sacro	6,5	46%	NR	84%
Varga <i>et al.</i> 2015	167	Sacro	3,2	75%	NR	40%
Xie <i>et al.</i> 2015*	54	Sacro	7,8	80%	NR	57%
Radaelli <i>et al.</i> 2016	99	Sacro	8,7	64%	23%	63%
Lim <i>et al.</i> 2018	11	Sacro	NR	60%	9%	NR

SG: supervivencia global; NR: no reportado; *Solo cirugía. En el resto de las series algunos pacientes recibieron radioterapia complementaria a la cirugía.

frente a tan solo el 7% de aquellos pacientes con tumores resecaados con margen afecto (R1) (21). Es interesante destacar que incluso en esta serie, proveniente de dos centros de referencia con dilatada experiencia, en el 53% de los casos los márgenes quirúrgicos estaban afectados, lo que pone de manifiesto una vez más la dificultad en el manejo de los pacientes con cordomas sacros.

Las secuelas de la cirugía de cordomas sacros no son despreciables, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad en el sacro proximal (S1-S2), donde la resección de las raíces sacras implica alteraciones en la marcha (S1) y alteraciones en el control de esfínteres y la función sexual (raíces S2).

RADIOTERAPIA

Los cordomas son tumores relativamente radiorresistentes. Las dosis juzgadas como biológicamente efectivas son aquellas mayores de 70 Gy (2). Las dosis necesarias, la localización de la enfermedad y el frecuente gran volumen de la misma, hacen que la administración de radioterapia (RT) con técnicas habituales (fotones), en la mayoría de los casos no sea capaz de administrar una adecuada dosis con una toxicidad aceptable. Las partículas pesadas (protones y carboiones), por sus características biológicas, con una menor difusión de energía a los tejidos circundantes, son más precisas en

la administración de dosis activas en esta entidad, limitando la toxicidad de órganos de riesgo. En ocasiones, la combinación de fotones y partículas pesadas puede ser una opción. A pesar de que los estudios disponibles son muy heterogéneos, la evidencia disponible sugiere un mayor control de enfermedad a favor de las partículas pesadas (23-25), algo que también sugiere un reciente metaanálisis (26).

La radioterapia puede ser utilizada tanto como tratamiento local complementario a cirugías incompletas (microscópica- R1 o macroscópicamente-R2), como tratamiento exclusivo en casos juzgados como irresecables. La mayor evidencia de tratamiento exclusivo deriva de la experiencia de centros japoneses con carboiones (23-25,27,28) (Tabla II). Las tasas de control local en estas series superan el 75%. Sin embargo, el seguimiento de los pacientes aún es limitado comparado con los resultados de las series quirúrgicas, con un seguimiento mucho mayor. La radioterapia exclusiva, presenta frente a la cirugía la ventaja de evitar la importante comorbilidad derivada de una resección sacra. Sin embargo, no está exenta de toxicidades, fundamentalmente cutánea y neurotoxicidad. Las toxicidades tardías derivadas de la radioterapia con partículas pesadas son aún poco conocidas.

Cirugía y radioterapia exclusiva no han sido formalmente comparados en ningún ensayo clínico completado. Actualmente está en marcha el estudio SACRO (registrado en clinicaltrials.gov, NCT02986516), ensayo aca-

TABLA II
EVIDENCIA DE RADIOTERAPIA EN CORDOMAS

<i>Serie, año</i>	<i>n serie</i>	<i>Situación de enfermedad</i>	<i>Técnica</i>	<i>Dosis (GyE)</i>	<i>Mediana de seguimiento (años)</i>	<i>Tasa de control local (5 años)</i>	<i>Tasa de SG (5 años)</i>
Imai <i>et al.</i> 2016	188	Sacro, irreseccable	Iones de carbono	67,2-73,6	5,1	77%	81%
Mima <i>et al.</i> 2014	23	Sacro irreseccable	Iones de carbono o protones	70,4	3,2	94%**	83%**
DeLaney <i>et al.</i> 2014*	50	Sacro + columna [‡]	Cirugía + Protones + fotones	76,6 (59,4-77,41)	7,3	81%	84%
Stabb <i>et al.</i> 2011	40	Sacro + columna	Cirugía + Protones ± fotones	72,5 (59,4-75,2)	3,6	62%	80%
Zabel-Du Bois <i>et al.</i> 2010	34	Sacro [‡]	Cirugía + fotones (IMRT)	66 (72-54)	4,5	27%	70%

*29 pacientes con cordoma, incluye otras histologías. **Tasas a 3 años. ‡Se incluyen pacientes con recaídas locales.

démico patrocinado por el grupo italiano de sarcomas (Italian Sarcoma Group -ISG), en el que participan múltiples centros europeos, entre ellos centros de nuestro país, dentro del Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS). Este estudio tiene como objetivo recoger datos prospectivos sobre las dos modalidades de tratamiento local en casos de cordoma sacro resecable de reciente diagnóstico, no previamente tratados.

TRATAMIENTO SISTÉMICO

No existe ningún fármaco aprobado para el tratamiento sistémico del cordoma y en esta entidad, la quimioterapia citotóxica clásica se considera inactiva.

El tratamiento sistémico se reserva para casos con enfermedad metastásica o recaídas localmente avanzadas no subsidiarias de tratamientos locales. Es importante que todos los pacientes con cordoma tengan un adecuado tratamiento sintomático. Dado el relativo curso indolente de esta entidad, el tratamiento sintomático exclusivo podría representar una opción en situaciones poco sintomáticas o de lenta evolución, y el tratamiento específico (habida cuenta de las escasas opciones y la modesta evidencia), debería reservarse para pacientes sintomáticos con enfermedad en situación de progresión. Uno de los retos en el tratamiento sistémico del cordoma es la evaluación de la respuesta y de actividad de las diversas moléculas. Las respuestas radiológicas objetivas son anecdóticas, por lo que la evaluación de la respuesta siguiendo criterios meramente dimensionales como RECIST (29) es claramente limitado.

Sin embargo, hay datos de cierta actividad de diversos inhibidores de tirosina quinasa (ITK). La demostración de expresión de receptor del factor estimulante de plaquetas (PDGFR por sus siglas en inglés) en esta entidad llevó al uso de terapias dirigidas en pacientes con cordoma avanzado. El fármaco con más evidencia disponible es imatinib. Esta molécula, inhibidor de KIT y PDGFR, entre otras dianas, ha mostrado actividad en pacientes con cordomas avanzados. Los primeros datos, publicados en 2004, describieron la actividad de este fármaco en una serie de 6 pacientes (30). Aunque no se reportaron respuestas radiológicas objetivas (según RECIST), 4/5 pacientes describieron una mejoría sintomática y todos los tumores mostraron cambios de densidad en las pruebas de imagen (TAC o RMN) y respuesta metabólica basada en PET. Este estudio fue seguido de un estudio fase II en el que 56 pacientes con cordomas avanzados en progresión según RECIST en el momento de la inclusión en el estudio, recibieron 800 mg diarios de imatinib hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Uno de los pacientes alcanzó criterios de respuesta parcial RECIST (tasa de respuestas objetivas 2%), 39% de los pacientes presentaron una respuesta metabólica (PET), el 64% obtuvo control de enfermedad > 6 meses y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) según RECIST fue de 9 meses (31) (Tabla III). Posteriormente otro estudio retrospectivo con 50 pacientes reprodujo los resultados con hallazgos muy similares (32). En esta entidad también se ha observado disregulación de la vía del *mammalian target of rapamycin* (mTOR), que además podría actuar como mecanismo de resistencia a imatinib. En una serie de 10 pacientes con cordoma con resistencia secundaria a imatinib, 9/10 pacientes alcanza-

TABLA III
ENSAYOS CLÍNICOS EN TRATAMIENTO SISTÉMICO DE CORDOMAS AVANZADOS

<i>Autor</i>	<i>Tipo estudio</i>	<i>n</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Mediana de SLP (meses)</i>	<i>Tasa respuestas objetivas</i>	<i>Mediana de SG (meses)</i>
Heery <i>et al.</i> 2015	Phase I	11	Vacuna braquiuria	8,3	10% (1 RP)	NR
George <i>et al.</i> 2009	Phase II	9	Sunitinib	12	0	NR
Stacchiotti <i>et al.</i> 2012	Phase II	50	Imatinib	9,2	2% (1 RP)	34,9
Stacchiotti <i>et al.</i> 2013	Phase II	18	Lapatinib	8	0	25
Bompas <i>et al.</i> 2015	Phase II	27	Sorafenib	73% a 12 meses	3,8% (1 RP)	86,5% a 12 meses
Stacchiotti <i>et al.</i> 2017	Phase II	45	Imatinib + everolimus	13	21% (CHOI)	47

SP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; RP: respuesta parcial; NR: no reportado.

ron control de la enfermedad tras la adición de sirolimus (33). Estos hallazgos llevaron al desarrollo de un estudio fase II recientemente comunicado con la combinación de imatinib con everolimus, en que participaron 45 pacientes con cordoma avanzado. En este estudio, 8 pacientes (21%) alcanzaron respuesta parcial según criterios CHOI (34) y la mediana de SLP fue de 10 meses por criterios CHOI y de 13 según RECIST. La combinación sin embargo, mostró una toxicidad no despreciable, y un tercio de los pacientes abandonaron el tratamiento por este motivo (35).

Varios fármacos inhibidores de PDGFR y con actividad antiangiogénica (por inhibición del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, VEGFR por sus siglas en inglés), también han mostrado cierta actividad en esta entidad.

Un estudio fase II con sunitinib incluyó una cohorte con 9 pacientes con cordoma (36). De ellos, 4 (44%) mostraron estabilización de la enfermedad a las 16 semanas del inicio del tratamiento, y dos de ellos (22%), también a las 24 semanas de tratamiento. En 2015 el grupo francés de sarcomas publicó los datos de un estudio fase II con sorafenib, otro inhibidor de VEGFR, PDGFR, RAF, en 27 pacientes con cordoma avanzado (37). El 73% de los pacientes mantuvieron control de enfermedad a los 9 meses, y se observó una respuesta parcial RECIST. Está asimismo en marcha otro ensayo clínico fase II por parte del mismo grupo con regorafenib en sarcomas (REGOSARC, clinicaltrials.gov, NCT02389244). Este estudio cuenta con una cohorte para pacientes con cordoma, cuyos datos aún no han sido comunicados.

Además de la expresión de PDGFR en cordomas, también se ha demostrado la expresión de otros factores, como el receptor del factor de crecimiento endotelial (EGFR). La eficacia del bloqueo de esta diana mediante inhibidores como erlotinib, genitinib o cetuximab cuenta con ciertos

datos preclínicos y ha sido comunicada en algunos casos anecdóticos (38-40). En un pequeño estudio exploratorio fase II con lapatinib en que fueron incluidos 18 pacientes con cordomas con activación de EGFR, aunque 6/18 (33,3%) de los pacientes consiguieron una respuesta parcial de la enfermedad según criterios CHOI, la mediana de SLP fue de solo 6 meses (según criterios CHOI) y 8 meses (RECIST) (41). Actualmente está en marcha un ensayo fase II con otro inhibidor de EGFR, afatinib (clinicaltrials.gov, NCT03083678). Otra estrategia terapéutica en desarrollo son los inhibidores de ciclo celular (42). En la actualidad existe un ensayo clínico abierto a reclutamiento con el inhibidor de ciclina palbociclib (clinicaltrials.gov, NCT03110744), fármaco ya aprobado en el tratamiento del carcinoma de mama avanzado.

En los últimos años, la oncología ha aumentado de manera exponencial su arsenal terapéutico con el desarrollo de diversos fármacos moduladores de la respuesta inmune. Los inhibidores de PD-L1 y PD-1 ya han demostrado su eficacia en otras neoplasias y han recibido la aprobación para el tratamiento del melanoma avanzado, carcinoma pulmonar y vesical, entre otras indicaciones (43,44). Existen datos preclínicos que sugieren un potencial interés de estas estrategias en el tratamiento del cordoma (45-47), y en la actualidad están en marcha varios ensayos clínicos con nivolumab (en combinación o no con radioterapia) en cordoma (Tabla IV). La expresión diferencial en los cordomas de braquiuria respecto a los tejidos normales, brinda la oportunidad de terapias dirigidas contra esta proteína. Un estudio fase I en tumores sólidos, con una vacuna basada en una levadura recombinante modificada para expresar braquiuria, mostró cierta actividad en pacientes con cordoma (48). En la actualidad está abierto a reclutamiento un estudio fase II para pacientes con cordomas localmente avanzados, en el que los pacientes recibirán radioterapia exclusiva con o sin la vacuna.

TABLA IV

ENSAYOS CLÍNICOS CON TRATAMIENTO SISTÉMICO PARA CORDOMAS ABIERTOS A RECLUTAMIENTO

<i>Nombre del estudio</i>	<i>Tipo de estudio</i>	<i>Intervención</i>	<i>Referencia</i>
<i>CDK4/6 Inhibition in Locally Advanced/Metastatic Chordoma (NCT-PMO-1601)</i>	Fase II	Palbociclib	NCT03110744
<i>Afatinib in Locally Advanced and Metastatic Chordoma</i>	Fase II	Afatinib	NCT03083678
<i>Nivolumab with or without Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Recurrent, Advanced, or Metastatic Chordoma</i>	Fase I	Nivolumab ± RT	NCT02989636
<i>QUILT-3.011 Phase 2 Yeast-Brachyury Vaccine Chordoma</i>	Fase II	Vacuna braquiuria	NCT02383498
<i>Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients with Rare Tumors</i>	Fase II	Nivolumab + Ipilimumab	NCT02834013
<i>Immune Checkpoint Inhibitor Nivolumab in People with Select Rare CNS Cancers</i>	Fase II	Nivolumab	NCT03173950

La información más ampliada puede consultarse en www.clinicaltrials.gov.

Será necesario esperar algunos años para comprobar si las nuevas estrategias terapéuticas en esta entidad aportan alguna alternativa para el tratamiento de los pacientes afectos esta enfermedad huérfana.

CORRESPONDENCIA:

Nadia Hindi
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Virgen del Rocío
Avda. Manuel Siurot, s/n
41013 Sevilla
e-mail: nhindi@mustbesevilla.org

BIBLIOGRAFÍA

1. Stiller CA, Trama A, Serraino D, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer* 2013;49(3):684-695. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.011.
2. Stacchiotti S, Sommer J. Building a global consensus approach to chordoma: a position paper from the medical and patient community. *Lancet Oncol* 2015;16(2):e71-e83. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)71190-8.
3. Fletcher CDM, Bridge JA, Beidge JA, et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Lyon, Fr IARC; 2013.
4. Ferraresi V, Nuzzo C, Zoccali C, et al. Chordoma: clinical characteristics, management and prognosis of a case series of 25 patients. *BMC Cancer* 2010;10:22. DOI: 10.1186/1471-2407-10-22.
5. Al-Ibraheemi A, Kozakewich H, Perez-Atayde AR. Selected Diagnostically Challenging Pediatric Soft Tissue Tumors. *Surg Pathol Clin* 2015;8(3):399-418. DOI: 10.1016/j.path.2015.05.009.
6. Cui J-F, Hao D-P, Chen H-S, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging features of cervical chordoma. *Oncol Lett* 2018;16(1):861-865. DOI: 10.3892/ol.2018.8721.
7. Santegoeds RGC, Temel Y, Beckervordersandforth JC, et al. State-of-the-Art Imaging in Human Chordoma of the Skull Base. *Curr Radiol Rep* 2018;6(5):16. DOI: 10.1007/s40134-018-0275-7.
8. Flanagan AM, Lindsay D. A diagnostic approach to bone tumours. *Pathology* 2017;49(7):675-87. DOI: 10.1016/j.pathol.2017.08.003.
9. Fletcher C, Bridge JA, Hogendoorn P. World Health Organization Classification of Tumours of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC; 2013.
10. Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, et al. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: A study of 39 patients. *Cancer* 2000;88(9):2122-34. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0142(2000501)88:9<2122::AID-CNCR19>3.0.CO;2-1.
11. Baratti D, Gronchi A, Pennacchioli E, et al. Chordoma: natural history and results in 28 patients treated at a single institution. *Ann Surg Oncol* 2003;10(3):291-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12679315> [Accessed June 26, 2014].
12. Fuchs B, Dickey ID, Yaszemski MJ, et al. Operative management of sacral chordoma. *J Bone Jt Surg Am* 2005;87(10):2211-6.
13. Park L, Delaney TF, Liebsch NJ, et al. Sacral chordomas: Impact of high-dose proton/photon-beam radiation therapy combined with or without surgery for primary versus recurrent tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(5):1514-21. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.02.059.
14. Schwab JH, Healey JH, Rose P, et al. The surgical management of sacral chordomas. *Spine (Phila Pa 1976)* 2009;34(24):2700-4. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bad11d.
15. Ruggieri P, Angelini A, Ussia G, et al. Surgical margins and local control in resection of sacral chordomas. *Clin Orthop Relat Res* 2010;468(11):2939-47. DOI: 10.1007/s11999-010-1472-8.
16. Stacchiotti S, Casali PG, Lo Vullo S, et al. Chordoma of the mobile spine and sacrum: a retrospective analysis of a series of patients surgically treated at two referral centers. *Ann Surg Oncol* 2010;17(1):211-9. DOI: 10.1245/s10434-009-0740-x.
17. Chen KW, Yang HL, Lu J, et al. Prognostic factors of sacral chordoma after surgical therapy: A study of 36 patients. *Spinal Cord* 2010;48(2):166-71. DOI: 10.1038/sc.2009.95.
18. Dubory A, Missenard G, Lambert B, et al. "En bloc" resection of sacral chordomas by combined anterior and posterior surgical approach: a monocentric retrospective review about 29 cases. *Eur Spine J* 2014;23(9):1940-8. DOI: 10.1007/s00586-014-3196-z.

19. Varga PP, Szövérfi Z, Fisher CG, et al. Surgical treatment of sacral chordoma: prognostic variables for local recurrence and overall survival. *Eur Spine J* 2015;24(5):1092-101. DOI: 10.1007/s00586-014-3728-6.
20. Xie C, Whalley N, Adasonla K, et al. Can local recurrence of a sacral chordoma be treated by further surgery? *Bone Jt J* 2015;97-B(5):711-5. DOI: 10.1302/0301-620X.97B5.35131.
21. Radaelli S, Stacchiotti S, Ruggieri P, et al. Sacral Chordoma: Long-term outcome of a large series of patients surgically treated at two reference centers. *Spine (Phila Pa 1976)* 2016;41(12):1049-57. DOI: 10.1097/BRS.0000000000001604.
22. Lim JBT, Soeharno H, Tan MH. Sacral chordoma: clinical experience of a series of 11 patients over 18 years. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 2018;(0123456789). DOI: 10.1007/s00590-018-2284-x.
23. Mima M, Demizu Y, Jin D, et al. Particle therapy using carbon ions or protons as a definitive therapy for patients with primary sacral chordoma. *Br J Radiol* 2014;87(1033):20130512. DOI: 10.1259/bjr.20130512.
24. Imai R, Kamada T, Araki N, et al. Carbon Ion Radiation Therapy for Unresectable Sacral Chordoma: An Analysis of 188 Cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(1):322-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2016.02.012.
25. Zabel-Du Bois A, Nikoghosyan A, Schwahofer A, et al. Intensity modulated radiotherapy in the management of sacral chordoma in primary versus recurrent disease. *Radiother Oncol* 2010;97(3):408-12. DOI: 10.1016/j.radonc.2010.10.008.
26. Zhou J, Yang B, Wang X, et al. Comparison of the Effectiveness of Radiotherapy with Photons and Particles for Chordoma After Surgery: A Meta-Analysis. *World Neurosurg* 2018;117:46-53. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.05.209.
27. Delaney TF, Liebsch NJ, Pedlow FX, et al. Long-term results of Phase II study of high dose photon/proton radiotherapy in the management of spine chordomas, chondrosarcomas, and other sarcomas. *J Surg Oncol* 2014;1-8. DOI: 10.1002/jso.23617.
28. Staab A, Rutz HP, Ares C, et al. Spot-scanning-based proton therapy for extracranial chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(4):489-96. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.02.018.
29. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45(2):228-47. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026.
30. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer* 2004;101(9):2086-97. DOI: 10.1002/ncr.20618.
31. Stacchiotti S, Longhi A, Ferraresi V, et al. Phase II study of imatinib in advanced chordoma. *J Clin Oncol* 2012;30(9):914-20. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.3656.
32. Hindi N, Casali PG, Morosi C, et al. Imatinib in advanced chordoma: A retrospective case series analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(17):2609-14. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.07.038.
33. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol* 2009;20(11):1886-94. DOI: 10.1093/annonc/mdp210.
34. Choi H, Chamsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.3049.
35. Stacchiotti S, Morosi C, Casale A, et al. Imatinib in combination with everolimus in patients with progressive advanced chordoma: results from an Italian phase 2 clinical trial. In: *Annals of Oncology* 2017(Suppl_5):v521-v538.
36. George S, Merriam P, Maki RG, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3154-60. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.9890.
37. Bompas E, Le Cesne A, Lebellec L, et al. Sorafenib in patients with locally advanced and metastatic chordomas: a phase II trial of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Ann Oncol* 2015;26(10):2168-73. DOI: 10.1093/annonc/mdv300.
38. Siu IM, Ruzevick J, Zhao Q, et al. Erlotinib inhibits growth of a patient-derived chordoma xenograft. *PLoS One* 2013;8(11):6-13. DOI: 10.1371/journal.pone.0078895.
39. Singhal N, Kotasek D, Parnis FX. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs* 2009;20(10):953-5. DOI: 10.1097/CAD.0b013e328330c7f0.
40. Lindén O, Stenberg L, Kjellén E. Regression of cervical spinal cord compression in a patient with chordoma following treatment with cetuximab and gefitinib. *Acta Oncol (Madr)* 2009;48(1):158-9. DOI: 10.1080/02841860802266672.
41. Stacchiotti S, Tamborini E, Lo Vullo S, et al. Phase ii study on lapatinib in advanced egfr-positive chordoma. *Ann Oncol* 2013;24:1931-6. DOI: 10.1093/annonc/mdt117.
42. Von Witzleben A, Goerttler LT, Marienfeld R, et al. Preclinical characterization of novel Chordoma cell systems and their targeting by pharmacological inhibitors of the CDK4/6 cell-cycle pathway. *Cancer Res* 2015;75(18):3823-31. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3270.
43. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2013;369(2):122-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1302369.
44. Garon EB, Rizvi NA, Hui R, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2015;372(21):2018-28. DOI: 10.1056/NEJMoa1501824.
45. Mathios D, Ruzevick J, Jackson CM, et al. PD-1, PD-L1, PD-L2 expression in the chordoma microenvironment. *J Neurooncol* 2015;121(2):251-9. DOI: 10.1007/s11060-014-1637-5.
46. Feng Y, Shen J, Gao Y, et al. Expression of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) and prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in chordoma. *Oncotarget* 2015;6(13):11139-49.
47. Fujii R, Friedman ER, Richards J, et al. Enhanced killing of chordoma cells by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity employing the novel anti-PD-L1 antibody avelumab. *Oncotarget* 2016;7(23):33498-511. DOI: 10.18632/oncotarget.9256.
48. Heery CR, Singh BH, Rauckhorst M, et al. Phase I Trial of a Yeast-Based Therapeutic Cancer Vaccine (GI-6301) Targeting the Transcription Factor Brachyury. *Cancer Immunol Res* 2015;3(11):1248-56. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0119.

Sarcomas ginecológicos. Estado actual del tratamiento médico. Tratamiento de los sarcomas uterinos

A. CASADO, G. MARQUINA, H. HUERTAS, J. FUENTES

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Carlos. Madrid

RESUMEN

Los sarcomas uterinos son tumores raros y heterogéneos con diferentes resultados a largo plazo, cuyo diagnóstico es frecuentemente desconocido antes de la cirugía. Este problema es un importante obstáculo para la investigación. Aunque los sarcomas uterinos no son más del 8-10% de los tumores malignos del útero, habitualmente son más agresivos y tienen un peor pronóstico. Aún hay muchas preguntas pendientes de contestar en el manejo de estas enfermedades. Hay una falta muy notoria de ensayos clínicos, y muy pocas novedades y pocos avances se han incorporado a los tratamientos en las últimas dos décadas, a pesar de que existe un mayor conocimiento de los mecanismos moleculares de estas enfermedades. Es crucial derivar a los pacientes a centros con equipos y con experiencia en el tratamiento de estas enfermedades. Se requiere urgentemente una colaboración internacional más efectiva e intensa para continuar progresando en estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Sarcomas del estroma endometrial. Leiomiomas uterinos. Adenosarcomas. Sarcomas uterinos indiferenciados. Sarcomas del estroma endometrial de alto grado. Sarcoma uterino.

INTRODUCCIÓN

Los sarcomas uterinos son aproximadamente el 8% de los tumores malignos del útero. Tradicionalmente este capítulo ha incluido los leiomiomas (un 40%), sarcomas del estroma endometrial (ESS) de bajo grado (10-15%), sarcomas uterinos de alto grado indiferenciados (< 5-10%), adenosarcomas (< 5%) y carcinosarcomas (> 40%). Sin embargo, el comportamiento biológico de los carcinosarcomas, según los estudios moleculares, inmunohistoquímicos e información *in vitro* entre los componentes epiteliales y mesenquimales, sugieren más un origen epitelial (1). La etiología de los carcinosar-

ABSTRACT

Uterine sarcomas are an uncommon and heterogeneous group of diseases with different outcomes in which diagnosis is frequently unknown before surgery. This is one of the major obstacles to research. Although uterine sarcomas are around 8-10% of all uterine malignancies, they are significantly more aggressive and have worse prognosis. There are still many unanswered questions in relation to uterine sarcomas management. There is a lack of clinical trials and very few novelties and advances have been incorporated in the last two decades, in spite of the fact that we have gained a better molecular understanding of these diseases. It is critical to refer patients to centers with experienced teams in the management of these diseases. A more effective and intense international collaboration is urgently needed to make progress.

KEY WORDS: Endometrial stromal sarcomas. Uterine leiomyosarcomas. Adenosarcomas. Undifferentiated uterine sarcomas. High-grade uterine sarcomas. Uterine sarcomas.

mas es similar a los tumores epiteliales de endometrio, aunque el comportamiento clínico de los carcinosarcomas es más agresivo, con tasas más altas de recurrencia y un pronóstico más desfavorable. En estadios tempranos, la supervivencia a 5 años es aproximadamente de un 50%. Muchos pacientes desarrollan recidivas en los tres primeros años de seguimiento. Por motivos históricos y de discusión científica, haremos una breve descripción de estos tumores en este capítulo, aunque bajo el prisma de su comportamiento como un carcinoma epitelial agresivo. A pesar de que estos tumores tienen dos componentes malignos –epitelial y mesenquimal–, en la actualidad no se consideran estrictamente sarcomas uterinos.

Un importante conocimiento en la biología molecular de los sarcomas uterinos ha ido acumulándose en los últimos años, lo que permite vislumbrar futuras mejoras en la terapia médica, en la que aún persisten importantes cuestiones y áreas de desconocimiento.

En la evaluación de pacientes con un posible sarcoma uterino es muy importante tener en cuenta que las técnicas de imagen no pueden suministrar información completamente fiable de estas enfermedades y, como resultado de esta dificultad, muchas pacientes son intervenidas asumiendo que padecen patologías benignas, lo que supone un obstáculo serio para los estudios de investigación (1).

En general, existe la suficiente evidencia que justifica el tratamiento de los sarcomas uterinos en fase avanzada y, en particular, de los leiomiomas de origen uterino, que han formado parte como un pequeño grupo de sarcomas de varios estudios aleatorizados de fase III de relativo gran tamaño, si bien los estudios con nivel de evidencia I centrados en sarcomas uterinos son prácticamente inexistentes.

Las recaídas únicas o la enfermedad loco-regional pueden abordarse mediante cirugía y/o radioterapia como técnicas de tratamiento local con buenos resultados potenciales. El abordaje con intención “curativa” de la enfermedad recurrente o diseminada queda en gran medida limitado a los casos con afectación exclusivamente pulmonar en los que pueda plantearse una cirugía radical (2). En este sentido, se dispone de algunas series de casos con resultados favorables (3,4), si bien el papel de la cirugía en los sarcomas uterinos puede ir más allá de esta orientación clásica, en particular en los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado (LGEES) y los adenosarcomas.

El tratamiento sistémico, similar al de los sarcomas de partes blandas, es el enfoque habitual de la mayoría de las enfermas recurrentes o con enfermedad avanzada diagnosticadas con estas entidades, si bien en este grupo heterogéneo de tumores que muestran diferencias en la biología molecular, en la histología y en el comportamiento clínico, analizaremos las particularidades terapéuticas actualmente disponibles para la enfermedad avanzada según los diferentes subtipos histológicos. En particular se analizarán los avances desde la revisión sistemática realizada por el grupo canadiense en 2005 (5), en la que se concluyó que existía evidencia que apoyaba el uso de quimioterapia “paliativa” en los sarcomas uterinos avanzados o recurrentes, con la doxorubicina como una alternativa para estas pacientes, y que la combinación de cisplatino e ifosfamida también era una opción en pacientes con tumores mesodermales mixtos metastásicos (carcinosarcomas), que asociaba una mayor toxicidad que la monoterapia con ifosfamida.

LEIOMIOSARCOMAS UTERINOS (LMS)

Los leiomiomas uterinos son los sarcomas del útero más comunes: representan hasta el 80% de los sarcomas

uterinos, excluyendo los carcinosarcomas o tumores mesodermales mixtos. Las pacientes con leiomiomas de alto grado del útero –la mayoría de los casos– tienen entre un 50 y un 70% de posibilidades de recaída, que puede ser a distancia, local o ambas (6). Además del estadio FIGO, otros factores con valor pronóstico son el grado tumoral, el índice mitótico y la morcelación tumoral (7).

Ya se han comentado algunos aspectos de la biología molecular de esta patología en el capítulo de tratamiento según histotipo. Los leiomiomas muestran múltiples alteraciones genéticas y cariotipos muy complejos (1). Es importante resaltar que no se ha identificado ninguna mutación conductora de esta enfermedad (*driving mutation*) (7). En el Atlas Genómico del Cáncer (TCGA) se ha observado en 98 muestras de tumor que los genes más frecuentemente mutados fueron *TP53* (51%), *RBI* (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%) (6). Los estudios del perfil genómico de los leiomiomas podrían identificar, de acuerdo con diferentes huellas genéticas (*gene signatures*), leiomiomas más indolentes que otros, más agresivos (7,8).

Desde un punto de vista histórico, la monoterapia con doxorubicina ha sido uno de los tratamientos clásicamente más empleados en LMS uterino, con tasas de respuesta de entre el 15 y el 25% (9,10-12), algo mayores que para el carcinosarcoma cuando esta se utiliza en monoterapia (13). El uso de la doxorubicina liposomal no pareció aportar, de acuerdo a estudios fase II, beneficio sobre la formulación convencional (14). La ifosfamida en monoterapia tiene menor actividad, con respuestas de hasta el 17% en LMS (15) según los datos de un estudio fase II del GOG. Sin embargo, la actividad mejora al combinar ambos fármacos (doxorubicina e ifosfamida) hasta un 30% (16), con una duración media de la respuesta de 4 meses, y a expensas de mayor toxicidad. Esta se incrementa significativamente si se añade un tercer fármaco como dacarbacina (DTIC) a la combinación (esquema MAID) (17), sin una clara ventaja sobre la combinación de doxorubicina e ifosfamida. Otros análisis retrospectivos de grupos expertos, como el grupo de sarcomas de la EORTC, sugieren que, en enfermas con leiomiomas metastásicos, la combinación de doxorubicina y dacarbacina podría tener ventajas en supervivencia libre de progresión y tasa de remisiones en comparación con doxorubicina como agente único o en combinación con ifosfamida (18), hallazgos concordantes con la experiencia de pequeñas series de algunos centros especializados.

También se han testado esquemas que incluyen altas dosis de ifosfamida con tasas de respuestas comparables (18-62%) (17). En el tratamiento de los LMS también han sido evaluadas combinaciones con mitomicina, doxorubicina y cisplatino (MAP), que han aportado

tasas de respuesta global del 23%, pero con bajo índice terapéutico (19), o poliquimioterapia con dacarbacina, mitomicina, doxorubicina y cisplatino con sargramostim (20), cuya eficacia no supera la potencial toxicidad y complejidad del régimen.

A la experiencia con estos fármacos ya clásicos en el manejo de los sarcomas de partes blandas, se añade la de otros agentes en monoterapia con resultados variables para los LMS uterinos. Así, gemcitabina en segunda línea de tratamiento consiguió una tasa de respuesta global del 20% (21), y paclitaxel demostró una limitada actividad, con menos del 10% de respuestas (22,23), al igual que hicieron cisplatino (24) y topotecan (25). Temozolamida apuntó una actividad interesante en series institucionales (26), que se constató en un estudio fase II diseñado en sarcomas de partes blandas, alcanzando el 15% de tasa global de respuestas, principalmente en el grupo de LMS uterinos (27).

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio pivotal fase III llevado a cabo sobre 518 enfermos diagnosticados con liposarcomas o leiomiomas localmente avanzados, irsecables o metastásicos, en el que la trabectedina, a dosis de 1,5 mg/m² en infusión de 24 horas, se comparó con dacarbacina, a dosis de 1 g/m² en infusión intravenosa de 20 a 120 minutos, ambos administrados 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 leiomiomas, de los que el 39% (es decir, más de la mitad de los leiomiomas [los no uterinos fueron el 34%]) fueron de origen uterino. 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 trabectedina. La mediana de supervivencia libre de progresión para la trabectedina fue de 4,2 meses en comparación con 1,5 meses para la dacarbacina (HR 0,55; p < 0,001) (28). El beneficio de la trabectedina frente a la dacarbacina se acompañó también de otros objetivos secundarios, como la tasa de respuestas (9,9% para la trabectedina frente a 6,9% para la dacarbacina), la mediana de duración de respuesta (6,5 frente a 4,2 meses a favor de 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 los de la dacarbacina (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 dacarbacina), 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 dacarbacina fue estadísticamente equivalente a la obtenida con trabectedina, y excedió la estimación del diseño del estudio de 10 meses, quizá debido a un mayor uso de terapias subsecuentes, incluyendo pazopanib.

Los resultados de este estudio fase III están en línea con estudios previos no controlados, que han evidenciado una reseñable actividad de trabectedina en leiomiomas uterinos y en enfermos con sarcomas muy pretratados (29,30). Con relación a los leiomiomas uterinos, en un análisis retrospectivo del tratamiento con trabectedina en 66 enfermas, en el que la mediana de tratamientos previos de quimioterapia fue 3 (rango 1-5) y en el que 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 alcanzaron una enfermedad estable, con una supervivencia libre de progresión de 3,3 meses.

La trabectedina puede combinarse con doxorubicina, y el grupo francés de sarcomas ha evaluado esta combinación específicamente en leiomiomas en un estudio fase II amplio, con 109 pacientes (47 leiomiomas uterinos y 61 leiomiomas de partes blandas). La combinación obtuvo una tasa de remisiones del 59,6% en leiomiomas uterinos y de un 39,4% para los leiomiomas de partes blandas. La toxicidad fue manejable, pero la tasa de fiebre neutropénica fue del 24% y la astenia grado 3-4 en el 19% (31). A pesar de la toxicidad, esta combinación debería evaluarse en un estudio fase III frente a la terapia estándar en primera línea.

Recientemente, se han comunicado los resultados de un estudio fase III en el que se aleatorizaron 452 enfermos diagnosticados de liposarcomas o leiomiomas, 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/m²) administrado en 2-5 minutos, días 1 y 8, cada 21 días, o dacarbazina, 850 mg/m², 1.000 mg/m² o 1.200 mg/m² administrada en 15-60 minutos cada 21 días (32). El objetivo principal del estudio fase III fue la supervivencia global (SG). La mayoría de los enfermos incluidos fueron de histología leiomioma (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 (mediana de 13,5 meses frente a 11,5 meses (HR 0,77; IC 95%, 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 tratados con dacarbazina. La tasa de remisiones fue similar, de un 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 en parte debido a su complejo mecanismo de acción (33). Tampoco el análisis de calidad de vida fue significativamente diferente entre ambos grupos durante el tratamiento. El beneficio, de acuerdo con un análisis estadístico preplanificado, fue superior para los enfermos con liposarcomas (mediana de supervivencia global de 15,6 meses frente a 8,4 meses), mientras que fue menor para los enfermos con leiomiomasarcomas (12,7 meses frente a 13 meses). 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 después del estudio 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). A pesar de que eribulina ha sido aprobada solo para el tratamiento de los liposarcomas, estos datos sugieren que eribulina también debería estar disponible para enfermos con leiomiomasarcomas, de origen uterino o de otras localizaciones.

La gemcitabina ha mostrado una moderada actividad, en particular en leiomiomasarcomas 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/m²/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 leiomiomasarcomas, sobre todo de origen uterino y otros tipos de sarcomas de partes blandas, de acuerdo con los datos publicados en primera (34) y segunda línea de tratamiento (35), la combinación de docetaxel y gemcitabina a dosis fija en LMS uterino. En segunda línea, la tasa de respuestas alcanzó el 27%, con una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) por encima de los 5,6 meses y una mediana de duración de la respuesta por encima de 9 meses (24). En primera línea, la tasa de respuestas se sitúa sobre el 35%, con una SLP mediana de 4,4 meses y una mediana de duración de la respuesta de 6 meses (34). La mielosupresión es la principal toxicidad de este esquema (hasta en un 17% de pacientes con neutropenia grado 3-4), y otros efectos secundarios son las reacciones alérgicas o la toxicidad gastrointestinal o pulmonar (34,35). Por lo tanto, docetaxel/gemcitabina es un esquema para considerar en pacientes con LMS uterino avanzado en enfermas con tratamiento previo.

Con respecto a la 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/m² frente a la combinación de gemcitabina, 675 mg/m² días 1 y 8, y taxotere 75 mg/m², ambos regímenes administrados cada 21 días, la tasa libre de recaída a las 24 semanas fue del 46,1% frente al

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 (36). 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.

Pazopanib continúa bajo desarrollo clínico y un número creciente de publicaciones y análisis van contribuyendo a una mejor comprensión del valor de este fármaco en diferentes histologías en la clínica. Con respecto a los leiomiomasarcomas uterinos, en un análisis combinado sobre sarcomas uterinos de los estudios fase II y fase III del grupo de sarcomas de la EORTC se identificaron 44 pacientes tratados con pazopanib: el 88,6% fueron leiomiomasarcomas uterinos y el 84,1 % fueron de alto grado. La mediana de edad fue de 55 años y la mediana 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 leiomiomasarcoma tuvieron una remisión parcial (IC 95%, 3,8-24,6). La mediana de SLP y de SG fue de 3 y 17,5 meses, respectivamente (37). Estos datos sugieren un beneficio similar de pazopanib para los sarcomas uterinos comparado 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. Series retrospectivas sugieren datos similares en enfermas con leiomiomasarcomas uterinos recurrentes tratadas con pazopanib (38).

CARCINOSARCOMAS (TUMORES MULLERIANOS MIXTOS)

Los carcinosarcomas son neoplasias altamente agresivas con elementos carcinomatosos y sarcomatosos malignos. Como se ha comentado anteriormente, se tratan de manera más acorde a carcinomas, a tumores epiteliales agresivos. Pueden verse en cualquier parte del tracto genital femenino y en localizaciones extraginecológicas, aunque el origen más común es el útero.

Desde un punto de vista histórico, uno de los primeros fármacos en emplearse en este subtipo histológico fue la doxorubicina, que obtenía como agente único una tasa de respuesta en torno al 10% (11,12,36), pero también se han empleado en monoterapia cisplatino, con una eficacia algo mayor, de entre el 18 y el 42% (24,37,38), o ifosfamida, con tasas de respuesta por encima del 30% (39).

La aportación posterior del GOG sobre el impacto de la quimioterapia combinada con ifosfamida y paclitaxel en carcinosarcomas refrendó la superioridad en términos de supervivencia global de la poliquimioterapia (9).

Como en el LMS uterino, en los carcinosarcomas también se han testado combinaciones de doxorubicina con DTIC o ciclofosfamida (11,12). Sin embargo, son las combinaciones con cisplatino las que aportan un beneficio más destacado. Comenzando en los ochenta, se probaron ciclofosfamida, hexametilmelamina, doxorubicina y cisplatino (CHAP-5) (40), o doxorubicina y cisplatino (41). Posteriormente, el GOG demostró la interesante actividad del esquema de cisplatino/ifosfamida en el estudio fase III aleatorizado GOG-108 (42) en primera línea de tratamiento para pacientes con carcinosarcomas avanzados o recurrentes. Se reveló una mayor tasa de respuesta (54% frente a 34%) y una SLP más prolongada para el brazo de tratamiento combinado (6 frente a 4 meses) sin impacto significativo en términos de supervivencia global. Por su parte, el estudio fase II EORTC 55923 (43) analizó el valor de la triple terapia con cisplatino, doxorubicina e ifosfamida, obteniendo una tasa de respuesta global por encima del 55%, aunque a expensas de toxicidades hematológica y renal que implicaron retraso o reducción de dosis en más de la mitad de las pacientes.

Los taxanos han sido introducidos en las últimas dos décadas en el tratamiento de los carcinosarcomas uterinos, de tal manera que, en monoterapia, paclitaxel logró una tasa de respuestas objetivas del 18% (44). Posteriormente, el GOG diseñó un estudio fase III (GOG-161), con 179 pacientes, que fue el primero en demostrar la ventaja en supervivencia global de emplear poli quimioterapia en carcinosarcomas uterinos (9). Se empleó un régimen de ifosfamida en 3 días (en lugar del más tóxico de 5 días empleado en el GOG-108) como control frente a su combinación con paclitaxel con soporte de G-CSF. El brazo experimental fue superior en tasa de respuesta (45% frente a 29%), SLP (8,4 frente a 5,8 meses) y SG (13,5 frente a 8,4 meses), con una HR de 0,69 (0,49-0,97) que favorecía a la combinación.

Datos retrospectivos (45,46) han sugerido también el potencial interés de una combinación de carboplatino y paclitaxel en este escenario (tasa de respuestas de hasta el 55-60%) (46,47). Dada la toxicidad y la complejidad de los esquemas de quimioterapia que contienen ifosfamida, y teniendo en cuenta las características de la población afectada por los carcinosarcomas –mayores de 70 años hasta en el 40% de los casos (46)–, carboplatino/paclitaxel se presenta como una alternativa bien conocida, manejable y, en definitiva, como una opción a considerar en la práctica clínica que está siendo evaluada actualmente en ensayos clínicos. En un intento de mejorar los resultados, se ha evaluado la actividad de la triple combinación de carboplatino, paclitaxel y doxorubicina liposomal pegilada (48), con tasas de respuestas que alcanzan hasta el 62%, destacando la toxicidad hematológica (52% neutropenias grados 3-4) entre los eventos adversos.

En el apartado de actividad de otros fármacos empleados en carcinosarcomas uterinos, la experiencia del GOG

con topotecan (25), en régimen de 1,5 mg/m²/día durante 5 días cada 3 semanas, no demostró una actividad relevante (10% respuestas) en pacientes pretratadas. Las respuestas a diferentes agentes antiangiogénicos han sido pobres hasta el momento.

SARCOMA DEL ESTROMA ENDOMETRIAL (ESS)

Los sarcomas del estroma endometrial son neoplasias mesenquimales uterinas muy poco comunes que pueden mimetizar una variedad de tumores uterinos. Originalmente fueron divididos en bajo y alto grado, sobre todo basados en el conteo mitótico, aunque un número de estudios demostró que la actividad mitótica no era relevante en este tumor. En el año 2003, la clasificación de la OMS eliminó la categoría de alto grado y estos tumores fueron reclasificados como sarcomas del estroma endometrial de bajo grado que recordaban a una proliferación del estroma endometrial, y los sarcomas del estroma endometrial indiferenciados, como tumores pleomórficos que no recordaban al estroma endometrial. Más adelante pudo comprobarse que la categoría de sarcomas del estroma endometrial indiferenciados era demasiado amplia y que englobaba a un grupo de tumores heterogéneos con diferente comportamiento clínico y evolución, y que, al menos, una parte de estas lesiones eran, desde un punto de vista morfológico y genético, diferentes. La reciente clasificación de la OMS, de 2014, ha incorporado hallazgos moleculares en la clasificación, dividiendo hoy estos tumores en las siguientes entidades (49):

- Nódulo del estroma endometrial (ESN).
- Sarcoma del estroma endometrial de bajo grado (LGESS).
- Sarcoma del estroma endometrial de alto grado (HGESS).
- Sarcomas uterinos indiferenciados (UUS).

Los LGESS son tumores de lento crecimiento, con un comportamiento clínico indolente que se caracteriza por múltiples recaídas, algunas tardías o muy tardías, y que pueden ocurrir a los 20 años después de la histerectomía. Pueden ocurrir las metástasis en ganglios linfáticos.

Los LGESS son habitualmente positivos para CD10, que no es absolutamente específico, y son positivos para marcadores de músculo liso, como la desmina o la h-caldesmon (h-CD). Los sarcomas del estroma endometrial de bajo grado, frente a los sarcomas endometriales indiferenciados, expresan receptores de estrógenos (principalmente la forma del RE) y progesterona (RP) (50-52), remediando histológicamente al estroma endometrial proliferativo, como se ha comentado arriba. En estos tumores también se ha constatado la expresión de receptores de GnRH (53) (regulador clave en la biosíntesis de estrógenos) hasta en un 80%, que podrían desempeñar un papel en su regulación autocrina (46,47). En ocasiones, cuando se produce la recaída tumoral, la expresión de receptores

hormonales disminuye (51,54), un factor importante a considerar en la toma de decisiones terapéuticas en caso de disponer de confirmación histológica de la misma. El tamoxifeno, modulador selectivo de los RE, podría tener un efecto estrogénico estimulador del crecimiento en los tumores del estroma endometrial, de modo que la recomendación es evitar su uso en esta patología (54,55). Asimismo, se desaconseja la terapia hormonal sustitutiva también en estas pacientes al haberse asociado con recurrencias tumorales (49,50,54,55). La mayoría de los LGESS, incluyendo la forma convencional y variantes, contienen reordenamientos cromosómicos, como t(7;17) (p15;q21), que conducen a la fusión de genes *JAZF1-SUZ12*. Otras fusiones genéticas incluyen *JAZF1-PHF1* y las menos frecuentes *EPC1-PHF1*, *MEAF6-PHF1*, *ZC3H7-BCOR*.

En general, en la enfermedad avanzada se aconseja cirugía de citoreducción y tratamiento hormonal basado en progestágenos o inhibidores de la aromatasa.

Dada la hormonodependencia de los LGESS, se han propuesto diversas estrategias de tratamiento endocrino con distintos grados de eficacia. Se han comunicado varias series de casos en las que se analiza la experiencia institucional del tratamiento de los sarcomas del estroma endometrial con distintos abordajes endocrinos, según los cuales se trata de una herramienta a considerar teniendo en cuenta su perfil favorable de efectos adversos, sobre todo con los inhibidores de aromatasa (50,55-57).

- *Progestágenos*. El acetato de medroxiprogesterona (AMP) y el acetato de megestrol (AM) son derivados de la progesterona con actividad antiestrogénica que inhiben los efectos proliferativos de los estrógenos en las células que expresan RE. Se han comunicado resultados satisfactorios con esta estrategia en enfermedad recurrente desde hace décadas (43,48,51-60) a expensas de efectos secundarios desfavorables a largo plazo, como la ganancia de peso, la depresión y las complicaciones tromboembólicas (54).
- *Inhibidores de aromatasa (IA)*. Reducen la síntesis de estrógenos al inhibir su síntesis periférica. Se han comunicado varios casos clínicos de sarcomas del estroma endometrial en los que se obtuvo respuesta a IA, aminoglutetimida o letrozol (57-59), o a la combinación de letrozol y AMP (60).
- *Análogos GnRH*. Suprimen la producción estrogénica ovárica. Se han comunicado casos de reducciones preoperatorias de sarcomas endometriales estadios I con leuprolide (61) y triptorelina (64) que se asumieron inicialmente como leiomiomas, o de estadios III inoperables conjuntamente con AM (62).

La eficacia demostrada en estudios retrospectivos y el elevado índice terapéutico de las alternativas expuestas de tratamiento hormonal en los LGESS hacen de esta una opción a considerar en la práctica clínica y sugieren

el potencial interés de desarrollar estudios prospectivos con IA que aporten evidencia consistente al respecto (2,55,56).

La información sobre la actividad de la quimioterapia en LGESS es escasa debido a que en la literatura, con frecuencia, se han mezclado en las series publicadas pacientes con LGESS y HGEES.

En los sarcomas del estroma endometrial de alto grado (HGEES), como entidad distinta y más agresiva intermedia entre los LGESS y los sarcomas uterinos indiferenciados (UUS), la identificación de la fusión de genes *YWHAE-NUTM2A/B* (*YWHAE-FAM22A/B*) suministra apoyo a la existencia de esta entidad. En el momento actual, los HGEES son los raros sarcomas del estroma endometrial que exhiben morfología de células redondas con el característico inmunofenotipo de sarcoma del estroma endometrial y que presentan el reordenamiento t(10;17)(q22; p13) con la fusión genética *YWHAE-NUTM2A/B*. El HGEES con reordenamiento *YWHAE* debe diferenciarse del LGESS por aspectos pronósticos y de tratamiento. Los HGEES con frecuencia se presentan con sangrados vaginales de manera similar a los LGESS.

Los datos al respecto de este subtipo histológico son escasos y no existe un estándar de manejo establecido. Se ha sugerido el empleo de regímenes que contienen doxorubicina e ifosfamida para este grupo de pacientes (2,63). La ifosfamida en monoterapia en régimen de 5 días demostró una tasa de respuesta por encima del 30% en uno de los pocos estudios fase II llevado a cabo por el GOG (64). Mientras que las experiencias con otros esquemas se limitan a la comunicación de casos clínicos, como las combinaciones de ifosfamida, doxorubicina y cisplatino (65) o con carboplatino y paclitaxel (66).

En la tabla I se resumen algunas características moleculares de los sarcomas del estroma endometrial y los leiomiomas.

SARCOMAS UTERINOS INDIFERENCIADOS (UUS)

Con el objeto de incluir los tumores endometriales o no en esta categoría, el término UUS ha reemplazado al término *sarcoma indiferenciado endometrial*. Esta categoría constituye un diagnóstico de exclusión que contiene un grupo heterogéneo de tumores de alto grado que no cumplen los criterios morfológicos e inmunohistoquímicos de sarcomas translocados del estroma endometrial. Estos tumores son altamente agresivos y se presentan en enfermas mayores como metrorragia posmenopáusicas, con o sin evidencia de enfermedad extrauterina. La mayoría de estos casos se piensa que provienen de vías patogénicas diferentes de los LGESS y HGEES, con complejos cariotipos y frecuentes pérdidas y ganancias genéticas, pero sin translocaciones cromosómicas. Algunos casos, sin embargo, podrían surgir a través de un proceso de desdiferenciación de LGESS (49).

TABLA I
SARCOMAS UTERINOS: CARACTERÍSTICAS BIOMOLECULARES

<i>Histología</i>	<i>Características moleculares</i>
LGESS	Tasa mitótica baja, ausencia de atipia y necrosis t(7; 17)(p15; q21) JAZF1-SUZ12 o JAZF1-PHF1 presentes en el 60% ER/PR positivo 80%-95%
Leiomioma	ER/PR positivo 7%-71% Múltiples y complejas anomalías cromosómicas Ausencia de translocaciones específicas Alta tasa mitótica, atipia y necrosis
HGESS = UES (sarcoma del estroma endometrial indiferenciado)	t (10;17) translocación YWHAE - FAM22A o FAM22B (NUTM2A/B) Potencial para tratamiento clínico si el producto genético pudiera ser susceptible de intervenciones farmacológicas

La colaboración internacional es necesaria para contestar importantes preguntas específicas en sarcomas uterinos

Lee CH et al. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109:929-34; Miller H et al. Sarcoma 2016;2016:7018106; Ricci S et al. Gynecol Oncol 2017;145:208-16.

En estos tumores, CD10 es expresado de manera variable y los receptores para estrógenos y progesterona suelen ser negativos o se expresan de manera débil.

ADENOSARCOMAS

Los adenosarcomas son cerca del 5% de los sarcomas uterinos, que están constituidos por un componente epitelial benigno, habitualmente de tipo endometriode, acompañado de un componente mesenquimal maligno, que típicamente se trata de un sarcoma de bajo grado, pero que, con cierta frecuencia, puede ser de alto grado. En aproximadamente un 56% de los casos, el componente sarcomatoso es similar a un LGESS y en un 9% de los casos están presentes una mezcla de un sarcoma de bajo grado similar a un LGESS y un fibrosarcoma. Dada la similitud de comportamiento biológico y morfológico, se asume que las opciones terapéuticas son similares a los estromas del endometrio de bajo grado (LGESS). Los tumores que muestran un sobrecrecimiento de un componente sarcomatoso de alto grado (adenosarcomas con más de un 25% del tumor compuesto de un sarcoma de alto grado) parecen claramente tener un peor pronóstico, y es poco probable que respondan a la terapia hormonal (1).

Desde un punto de vista de la inmunohistoquímica, estos tumores expresan en el componente estromal de bajo grado receptores de estrógeno y progesterona, CD10 y WT1. Estos sarcomas uterinos se presentan en la mayoría de los casos entre los 40 y los 65 años y pueden ser también de localización extrauterina (67).

CONCLUSIONES

Los sarcomas uterinos son un grupo diverso de tumores muy poco comunes con evolución y resultados tera-

péuticos variables. Por el momento, hay un papel muy limitado para las nuevas terapias de diana molecular, si bien se dispone de cierta información sobre agentes antiangiogénicos, en particular de pazopanib. A pesar de que olaratumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 dirigido frente al receptor para el factor de crecimiento derivado de las plaquetas alfa (PDGFR- α), que ha sido estudiado en combinación con doxorubicina para enfermos con un amplio rango de sarcomas de partes blandas avanzadas, y que ha sido recientemente aprobado por las agencias, no se ha testado esta combinación específicamente en los sarcomas uterinos (68). Aunque cabe extrapolar los datos del estudio fase II en sarcomas de partes blandas a lo que podría ocurrir con los sarcomas de origen uterino, el estudio confirmatorio de fase III internacional (ANNOUNCE), que actualmente está cerrado, en maduración y análisis, cuyos resultados se esperan en 2020, probablemente arrojará más información sobre la actividad de la combinación de doxorubicina y olaratumab en estas enfermas. Es de interés resaltar que actualmente olaratumab está siendo evaluado en combinación con gemcitabina y docetaxel (ANNOUNCE 2, NCT026599020) o con doxorubicina e ifosfamida (NCT03283696).

Dada la naturaleza agresiva de una proporción sustancial de los sarcomas uterinos, y dependiendo de los objetivos terapéuticos, puede ser adecuado valorar el uso de las combinaciones de doxorubicina e ifosfamida en casos seleccionados, que pueden conseguir una mayor tasa de remisiones que la doxorubicina como agente aislado.

Debido a la rareza de estas enfermedades, se dispone de muy escasos estudios clínicos y un número limitado de nuevas terapias están siendo evaluadas en estas enfermedades. En nuestro medio, se dispone del estudio fase II EORTC 62113-55115, un estudio generado en los grupos de sarcomas y de cáncer ginecológico de la EORTC (www.eortc.org) y apoyado por la plataforma Internacional Rare Cancer Initiative (IRCI). En este estudio

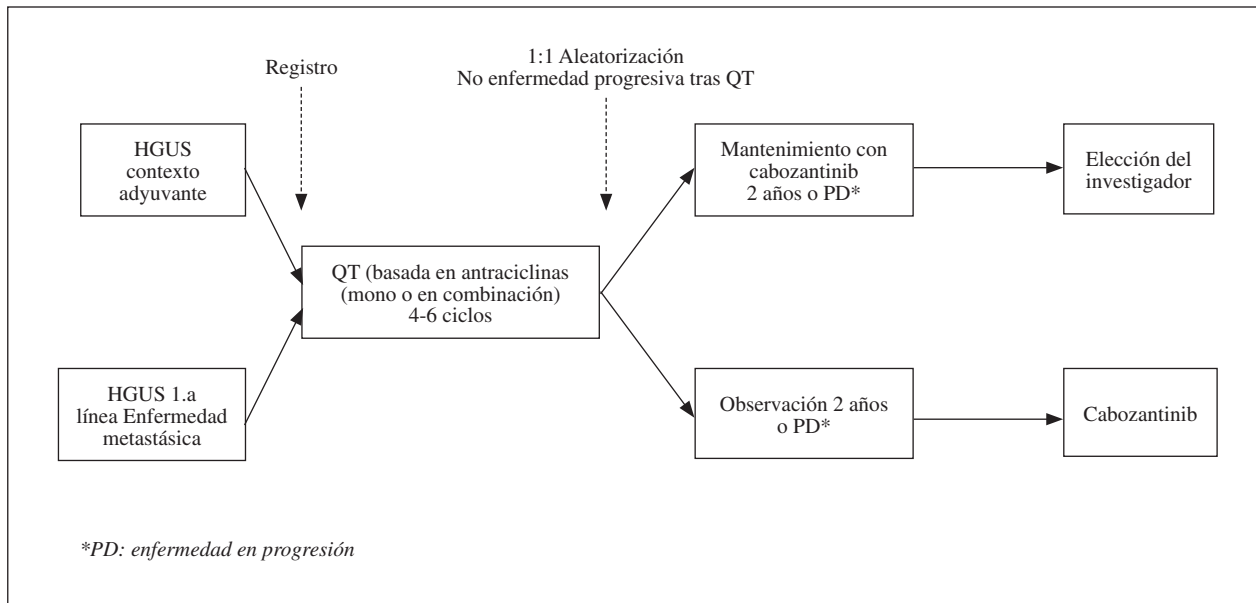


Fig. 1. Diseño del estudio EORTC 62113-55115 (HGUS, sarcomas uterinos de alto grado).

se evalúa el papel de cabozantinib (XL184), un inhibidor de los receptores de tirosina quinasas VEGFR-2, MET, AXL y RET, como terapia de mantenimiento en los sarcomas uterinos de alto grado tras la estabilización o respuesta a doxorubicina, combinada o no con ifosfamida, tras la cirugía o en enfermas con enfermedad metastásica como primera línea de tratamiento (Fig. 1) (NCT01979393).

Es importante que las enfermas sean remitidas a centros con experiencia en el manejo de estas enfermedades para ofrecer el mejor tratamiento asistencial y, a ser posible, para la participación en estudios clínicos. Además, se requiere, sin duda, de una intensa y efectiva colaboración internacional para poder progresar en el conocimiento y la investigación de estas enfermedades.

CORRESPONDENCIA:

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

BIBLIOGRAFÍA

- Amant F, Coosemans An, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. *Lancet Oncol* 2009;10:1188-98.
- Gadducci A, Cosio S, Romanini A, et al. The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008;65(2):129-42.
- Anderson TM, McMahon JJ, Nwogu CE, et al. Pulmonary resection in metastatic uterine and cervical malignancies. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):472-6.
- Levenback C, Rubin SC, McCormack PM, et al. Resection of pulmonary metastases from uterine sarcomas. *Gynecol Oncol* 1992;45(2):202-5.
- Kanjeekal S, Chambers A, Fung MF, et al. Systemic therapy for advanced uterine sarcoma: a systematic review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):624-37.
- 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.
- Hensley M, Barrette BA, Bauman K, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCI) consensus review. Uterine and ovarian leiomyosarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S61-S6.
- An Y, Wang S, Li S, et al. Distinct molecular subtypes of uterine leiomyosarcoma respond different to chemotherapy treatment. *BMC Cancer* 2017;17:639.
- Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007;25(5):526-31.
- Hannigan EV, Freedman RS, Elder KW, et al. Treatment of advanced uterine sarcoma with adriamycin. *Gynecol Oncol* 1983;16(1):101-4.
- Muss HB, Bundy B, DiSaia PJ, et al. Treatment of recurrent or advanced uterine sarcoma. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin and cyclophosphamide (a phase III trial of the Gynecologic Oncology Group). *Cancer* 1985;55(8):1648-53.
- Omura GA, Major FJ, Blessing JA, et al. A randomized study of adriamycin with and without dimethyl triazenoimidazole carboxamide in advanced uterine sarcomas. *Cancer* 1983;52(4):626-32.
- Sutton G, Blessing J, Hanjani P, et al. Phase II evaluation of liposomal doxorubicin (Doxil) in recurrent or advanced leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):749-52.
- Sutton GP, Blessing JA, Barrett RJ, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(2):556-9.

15. Sutton G, Blessing JA, Malfetano JH. Ifosfamide and doxorubicin in the treatment of advanced leiomyosarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996;62(2):226-9.
16. Pearl ML, Inagami M, McCauley DL, et al. Mesna, doxorubicin, ifosfamide, and dacarbazine (MAID) chemotherapy for gynecological sarcomas. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(6):745-8.
17. Leyvraz S, Zweifel M, Jundt G, et al. Long-term results of a multicenter SAKK trial on high-dose ifosfamide and doxorubicin in advanced or metastatic gynecologic sarcomas. *Ann Oncol* 2006;17(4):646-51.
18. 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.
19. Edmonson JH, Blessing JA, Cosin JA, et al. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2002;85(3):507-10.
20. Long HJ 3rd, Blessing JA, Sorosky J. Phase II trial of dacarbazine, mitomycin, doxorubicin, and cisplatin with sargramostim in uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;99(2):339-42.
21. Look KY, Sandler A, Blessing JA, et al. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* 2004;92(2):644-7.
22. Sutton G, Blessing JA, Ball H. Phase II trial of paclitaxel in leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1999;74(3):346-9.
23. Gallup DG, Blessing JA, Andersen W, et al. Evaluation of paclitaxel in previously treated leiomyosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2003;89(1):48-51.
24. Thigpen JT, Blessing JA, Beecham J, et al. Phase II trial of cisplatin as first-line chemotherapy in patients with advanced or recurrent uterine sarcomas: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991;9(11):1962-6.
25. Miller DS, Blessing JA, Schilder J, et al. Phase II evaluation of topotecan in carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;98(2):217-21.
26. Anderson S, Aghajanian C. Temozolomide in uterine leiomyosarcomas. *Gynecol Oncol* 2005;98(1):99-103.
27. García del Muro X, López-Pousa A, Martín J, et al. A phase II trial of temozolomide as a 6-week, continuous, oral schedule in patients with advanced soft tissue sarcoma: a study by the Spanish Group for Research on Sarcomas. *Cancer* 2005;104(8):1706-12.
28. 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.
29. 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(15 S):abstract 10574.
30. 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;123(3):553-6. DOI:10.1016/j.ygyno.2011.08.016
31. 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.
32. 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.
33. 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.
34. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):329-34.
35. Hensley ML, Blessing JA, Degeest K, et al. Fixed-dose rate gemcitabine plus docetaxel as second-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group phase II study. *Gynecol Oncol* 2008;109(3):323-8.
36. 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.
37. 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.
38. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, et al. High-dose doxorubicin infusion therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *Cancer*. 1987;59(7):1264-7.
39. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Copeland LJ, Edwards CL, Stringer CA, Wharton JT. Cisplatin therapy for disseminated mixed mesodermal sarcoma of the uterus. *J Clin Oncol* 1987;5(4):618-21.
40. Thigpen JT, Blessing JA, Orr JW Jr., et al. Phase II trial of cisplatin in the treatment of patients with advanced or recurrent mixed mesodermal sarcomas of the uterus: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1986;70(2):271-4.
41. Sutton GP, Blessing JA, Rosenshein N, et al. Phase II trial of ifosfamide and mesna in mixed mesodermal tumors of the uterus (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):309-12.
42. Jansen RL, van der Burg ME, Verweij J, et al. Cyclophosphamide, hexamethylmelamine, adriamycin and cisplatin combination chemotherapy in mixed mesodermal sarcoma of the female genital tract. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987;23(8):1131-3.
43. Peters WA 3rd, Rivkin SE, Smith MR, et al. Cisplatin and adriamycin combination chemotherapy for uterine stromal sarcomas and mixed mesodermal tumors. *Gynecol Oncol* 1989;34(3):323-7.
44. Sutton G, Brunetto VL, Kilgore L, et al. A phase III trial of ifosfamide with or without cisplatin in carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2000;79(2):147-53.
45. Van Rijswijk RE, Vermorken JB, Reed N, et al. Cisplatin, doxorubicin and ifosfamide in carcinosarcoma of the female genital tract. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gynaecological Cancer Group (EORTC 55923). *Eur J Cancer* 2003;39(4):481-7.
46. Curtin JP, Blessing JA, Soper JT, et al. Paclitaxel in the treatment of carcinosarcoma of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2001;83(2):268-70.
47. Toyoshima M, Akahira J, Matsunaga G, et al. Clinical experience with combination paclitaxel and carboplatin therapy for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 2004;94(3):774-8.
48. Hoskins PJ, Le N, Ellard S, et al. Carboplatin plus paclitaxel for advanced or recurrent uterine malignant mixed mullerian tumors. The British Columbia Cancer Agency experience. *Gynecol Oncol* 2008;108(1):58-62.
49. Lorusso D, Martinelli F, Mancini M, et al. Carboplatin-paclitaxel versus cisplatin-ifosfamide in the treatment of uterine carcinosarcoma: a retrospective cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(7):1256-61.

50. Pectasides D, Pectasides E, Papaxoinis G, et al. Combination chemotherapy with carboplatin, paclitaxel and pegylated liposomal doxorubicin for advanced or recurrent carcinosarcoma of the uterus: clinical experience of a single institution. *Gynecol Oncol* 2008;110(3):299-303.
51. Ali HR, Rouzbahman M. Endometrial stromal tumours revisited: an update based on the 2014 WHO classification. *J Clin Pathol* 2015;68:325-32.
52. Chu MC, Mor G, Lim C, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma: hormonal aspects. *Gynecol Oncol* 2003;90(1):170-6.
53. Reich O, Regauer S, Urdl W, et al. Expression of oestrogen and progesterone receptors in low-grade endometrial stromal sarcomas. *Br J Cancer* 2000;82(5):1030-4.
54. Sutton GP, Stehman FB, Michael H, et al. Estrogen and progesterone receptors in uterine sarcomas. *Obstet Gynecol* 1986;68(5):709-14.
55. Reich O, Nogales FF, Regauer S. Gonadotropin-releasing hormone receptor expression in endometrial stromal sarcomas: an immunohistochemical study. *Mod Pathol* 2005;18(4):573-6.
56. Reich O, Regauer S. Hormonal therapy of endometrial stromal sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2007;19(4):347-52.
57. Pink D, Lindner T, Mrozek A, et al. Harm or benefit of hormonal treatment in metastatic low-grade endometrial stromal sarcoma: single center experience with 10 cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006;101(3):464-9.
58. Dahhan T, Fons G, Buist MR, et al. The efficacy of hormonal treatment for residual or recurrent low-grade endometrial stromal sarcoma. A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144(1):80-4.
59. Spano JP, Soria JC, Kambouchner M, et al. Long-term survival of patients given hormonal therapy for metastatic endometrial stromal sarcoma. *Med Oncol* 2003;20(1):87-93.
60. Maluf FC, Sabbatini P, Schwartz L, et al. Endometrial stromal sarcoma: objective response to letrozole. *Gynecol Oncol* 2001;82(2):384-8.
61. Leunen M, Breugelmans M, De Sutter P, et al. Low-grade endometrial stromal sarcoma treated with the aromatase inhibitor letrozole. *Gynecol Oncol* 2004;95(3):769-71.
62. Leiser AL, Hamid AM, Blanchard R. Recurrence of prolactin-producing endometrial stromal sarcoma with sex-cord stromal component treated with progestin and aromatase inhibitor. *Gynecol Oncol* 2004;94(2):567-71.
63. Mesia AF, Demopoulos RI. Effects of leuprolide acetate on low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(5):1140-1.
64. Scribner DR Jr, Walker JL. Low-grade endometrial stromal sarcoma preoperative treatment with Depo-Lupron and Megace. *Gynecol Oncol* 1998;71(3):458-60.
65. Reed NS. The management of uterine sarcomas. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2008;20(6):470-8.
66. Sutton G, Blessing JA, Park R, et al. Ifosfamide treatment of recurrent or metastatic endometrial stromal sarcomas previously unexposed to chemotherapy: a study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1996;87(5 Pt 1):747-50.
67. Yamawaki T, Shimizu Y, Hasumi K. Treatment of stage IV "high-grade" endometrial stromal sarcoma with ifosfamide, adriamycin, and cisplatin. *Gynecol Oncol* 1997;64(2):265-9.
68. Szlosarek PW, Lofts FJ, Pettengell R, et al. Effective treatment of a patient with a high-grade endometrial stromal sarcoma with an accelerated regimen of carboplatin and paclitaxel. *Anticancer Drugs* 2000;11(4):275-8.
69. Friedlander ML, Covens A, Glaspool RM, et al. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIg) consensus review for Mullerian adenosarcoma of the female genital tract. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24:S78-S82.
70. 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.

Tumores del estroma gastrointestinal (GIST). Biología y bases moleculares

A. GARCÍA-VALVERDE¹, C. SERRANO^{1,2}

¹Laboratorio de Investigación Traslacional en Sarcomas. Vall d'Hebron Instituto de Oncología (VHIO). Barcelona.

²Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

RESUMEN

La activación oncogénica de KIT o PDGFRA es el evento central que rige el curso evolutivo de los GIST desde su inicio como microGIST hasta estadios clínicos de enfermedad avanzada y resistente a tratamientos. Durante este recorrido, los GIST requerirán de una progresión citogenética que da como resultado la adquisición de capacidades, como el incremento de la capacidad proliferativa a través de la desregulación del ciclo celular y la capacidad de metastatización. El tratamiento con terapias selectivas conlleva un gran beneficio clínico, pero la presión selectiva ejercida a largo plazo condiciona la emergencia de subpoblaciones policlonales con múltiples mutaciones secundarias de resistencia en KIT.

En conjunto, el GIST ha emergido durante las pasadas dos décadas como un modelo clínico y biológico en el que estudiar las consecuencias de la adicción oncogénica, y se ha convertido en un paradigma de inhibición terapéutica efectiva de alteraciones oncogénicas en cáncer.

PALABRAS CLAVE: GIST. KIT. PDGFRA. Señalización celular. Adicción oncogénica. Terapias dirigidas.

INTRODUCCIÓN

No fue hasta 1998 cuando el tumor del estroma gastrointestinal (GIST, en sus siglas en inglés) pudo ser definido como una entidad diagnóstica gracias al descubrimiento de las mutaciones en el oncogén KIT, evento definitorio de la enfermedad (1). Hoy sabemos que el GIST es el subtipo histológico de sarcoma más frecuente (2,3) y que procede de las células intersticiales de Cajal (ICC), las células encargadas de la coordinación de los movimientos peristálticos a lo largo de todo el tracto

ABSTRACT

The oncogenic activation of KIT/PDGFR plays a central role during the entire GIST evolution from benignant micro-GIST to advanced, multi-resistant clinical stages. Throughout, the acquisition of novel genomic events is critical for tumor progression. This process of cytogenetic progression involves mainly enhancement in tumor cell proliferation through cell cycle dysregulation, and metastatization. Targeted therapies directed against KIT/PDGFR, although providing a substantial initial clinical benefit, eventually results in the emergence of polyclonal subpopulations harboring secondary KIT mutations, the current main clinical challenge.

Together, GIST has emerged during the two past decades as a compelling clinical and biological model to study oncogenic addiction. Nowadays, GIST constitutes a paradigm for clinically effective targeted inhibition of oncogenic driver mutations.

KEY WORDS: GIST. KIT. PDGFRA. Cell signaling. Oncogenic addiction. Targeted therapies.

gastrointestinal (4). El evento central en la biología de los GIST es la activación constitutiva del receptor tirosina-quinasa (RTQ) KIT –o de su homólogo *platelet-derived growth factor receptor-* (PDGFRA)– a través de mutaciones oncogénicas (1,5). Durante las últimas dos décadas hemos sido testigos de los avances obtenidos en el conocimiento de la biología de los GIST, que han hecho de este tumor un modelo paradigmático para el desarrollo y la aprobación de terapias moleculares personalizadas efectivas frente a mecanismos de adicción oncogénica en cáncer (1,6).

LA ACTIVACIÓN DE KIT/PDGFRα ES CENTRAL
EN LA ONCOGÉNESIS DE LOS GIST

MUTACIONES EN KIT

KIT y PDGFRα pertenecen a la familia de RTQ transmembrana tipo III. De manera fisiológica, la unión de su ligando –el *stem cell factor* (SCF)– al dominio extracelular del receptor provoca la homodimerización, la transfosforilación y su posterior activación. Este hecho desencadena la cascada de señalización molecular que controla funciones críticas para la proliferación y la supervivencia celulares (6). Las mutaciones en el oncogén *KIT* son el evento biológico fundamental en el 80-85% de los GIST y conllevan la activación del receptor de manera constitutiva en ausencia de ligando. Estas mutaciones no se distribuyen de manera azarosa a lo largo del gen, sino que se concentran en regiones concretas (6) (Fig. 1). Las más frecuentes son inserciones, deleciones o mutaciones puntuales en el exón 11 de *KIT* (67%), que corresponde al dominio yuxtamembrana del receptor (Tabla I). Las mutaciones en el exón 11 de *KIT* causan un cambio en la estructura secundaria, rompiendo el estado habitual de autoinhibición (7,8). Menos frecuentes son las mutaciones en el exón 9 del gen (10%), que corresponde al dominio extracelular de unión al ligando. Estas mutaciones provocan el cambio conformacional que causaría la unión de KIT a su ligando y, por tanto, su activación (9). Por último, en un número muy reducido de casos (menos del 2%), se producen mutaciones primarias en los exones 13 y 17, que corresponden al dominio quinasa I y al dominio del *loop* de activación, respectivamente (Fig. 1, Tabla I).

Por un lado, existe evidencia limitada que sugiere que las mutaciones en el dominio quinasa (exón 13) interfieren con el ciclo de autoinhibición del receptor. Por otro lado, las mutaciones en el *loop* de activación (exón 17) causan una estabilización de la conformación activa de KIT (10). Independientemente de la región en la que aparece la mutación, el resultado es la activación constitutiva del receptor y la señalización oncogénica de KIT.

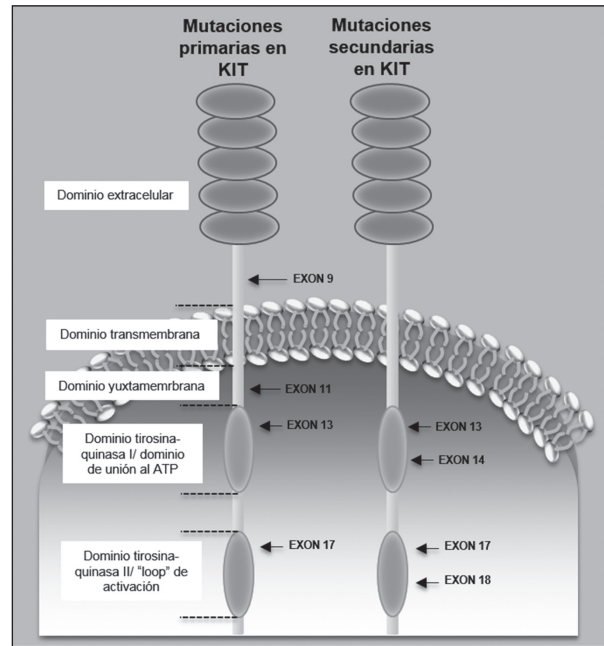


Fig. 1. Distribución de las mutaciones primarias y secundarias en *KIT*.

TABLA I

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DE LOS GIST Y RASGOS FENOTÍPICOS DEFINITORIOS

Genotipo de mutación primaria	Frecuencia relativa (%)	Distribución anatómica	Sensibilidad a imatinib
Mutados en <i>KIT</i>	80-85%		
Exón 9	10%	Intestino delgado	Intermedia
Exón 11	70%	Todas	Sensible
Exón 13	1%	Todas	Sensible
Exón 17	1%	Todas	Sensible
Mutados en <i>PDGFRα</i>	5-8%		
Exón 12	1%	Todas	Sensible
Exón 14	< 1%	Estómago	Sensible
Exón 18	6%	Estómago	D842 resistente
<i>KIT/PDGFRα</i> WT	7-10%		
Deficiente en SDH	4%	Estómago	¿Resistente?
BRAF V600E	4%	Intestino delgado	Resistente
NF1	< 1%	Intestino delgado	Resistente
HRAS/NRAS/KRAS	< 1%	Desconocido	Resistente
Otros	< 1%	Desconocido	Desconocido

La mutación oncogénica en KIT es el evento fundamental, y posiblemente iniciador, en la biología de los GIST. Dada la adición oncogénica a la señalización de KIT, su bloqueo específico mediante inhibidores de KIT, como Imatinib, el inhibidor tirosina-quinasa (ITQ) aprobado en la primera línea de tratamiento en GIST, consigue un gran beneficio clínico en estos pacientes (11,12). El genotipo de los GIST tiene un valor predictivo de la respuesta a la inhibición de KIT con Imatinib. Así, los GIST con mutación primaria en el exón 11 son más sensibles a la inhibición de KIT que los que tienen la mutación primaria en el exón 9 (Tabla I).

El genotipo no tiene únicamente un valor predictivo de respuesta al tratamiento, sino que también define ciertos aspectos clínicos. Los GIST con mutación primaria en los exones 11, 13 y 17 se localizan con más frecuencia en el estómago, mientras que los GIST con mutación en el exón 9 de KIT presentan una mayor predilección por la localización intestinal y un curso evolutivo más desfavorable (13) (Tabla I).

Independientemente del estado mutacional de KIT, hasta el 95% de los GIST presenta una expresión positiva para KIT, detectable en laboratorios de rutina diagnóstica mediante tinción inmunohistoquímica, y con un patrón clásico membranoso-citoplasmático. Con menos frecuencia también es posible observar una tinción de predominio perinuclear o tipo Golgi (14). Ciertas líneas de evidencia sugieren que algunas oncoproteínas de KIT pueden tener cierta preferencia por la localización en el aparato de Golgi. Conviene recordar otros estudios que demuestran cómo la señalización oncogénica de KIT es, al menos, parcialmente efectiva en otras localizaciones celulares diferentes de la membrana celular (15).

MUTACIONES EN PDGFRA

PDGFRA es un RTQ transmembrana homólogo de KIT, y su activación constitutiva mediante mutaciones oncogénicas es la responsable de la patogénesis de un 5 a un 8% de los GIST (16). Las mutaciones en PDGFRA son mutuamente excluyentes de las de KIT, y aparecen en el receptor en regiones análogas a las mutaciones en KIT: el dominio yuxtamembrana (exón 12), dominio quinasa I (exón 14) y *loop* de activación (exón 18). El genotipo (PDGFRA frente a KIT) también predice el comportamiento clínico de estos tumores, ya que los GIST con mutación primaria en PDGFRA suelen ser mayoritariamente gástricos, tienen una histología epitelioide o mixta, expresión variable de KIT y un menor potencial maligno. Las causas de este comportamiento clínico diferente son desconocidas, aunque sí se ha observado que la activación de PDGFRA presenta un perfil de expresión transcripcional distinto al de los GIST con mutación primaria en KIT, hecho que podría guardar relación con las diferencias clínicas observadas (17,18).

La mutación más frecuente en PDGFRA es la mutación puntual *D842V* en el exón 18 del gen, que está presente en el 60% de todos los GIST mutados en PDGFRA. Esta mutación adquiere especial relevancia por el hecho de que confiere al tumor resistencia intrínseca a todos los ITQ aprobados en el tratamiento de los GIST. En la actualidad no existe ningún tratamiento oncológico efectivo frente a este subgrupo de pacientes con GIST (5,16).

SEÑALIZACIÓN ONCOGÉNICA DE KIT/PDGFRA EN GIST

Las mutaciones oncogénicas en KIT o PDGFRA generan una desestabilización de los mecanismos de autorregulación de estos RTQ, lo que conlleva su activación constitutiva. Diversas líneas de evidencia apoyan el papel central que tiene KIT/PDGFRA en la biología de los GIST: 1) KIT se encuentra fosforilado en prácticamente todos estos tumores (19); 2) la transfección de mutantes de KIT en líneas celulares es suficiente para la transformación celular independiente del ligando (20); 3) los ratones transgénicos portadores de KIT mutado desarrollan tumores histopatológicamente muy parecidos al GIST (21); y 4) finalmente, las mutaciones oncogénicas en KIT son claramente los eventos iniciadores en agrupaciones familiares con afectación germinal en KIT (22).

La señalización oncogénica de KIT/PDGFRA regula a través de sus principales cascadas de señalización aspectos cruciales del fenotipo de los GIST tales como diferenciación, proliferación, evasión de apoptosis y adhesión. Diversos estudios llevados a cabo *in vitro* e *in vivo* en modelos transgénicos y en pacientes confirman que el programa transformador de KIT/PDGFRA se conduce principalmente a través de dos vías de señalización: RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR (19,23) (Fig. 2). La relevancia de estas dos vías en la señalización oncogénica de KIT es independiente del tipo de mutación primaria en KIT o PDGFRA (23).

La autofosforilación de KIT permite la unión de las proteínas adaptadoras SHC, GRB2 y SOS. Estas activan a su vez a RAS, una GTPasa clave en cáncer que amplifica la señalización oncogénica intracelular procedente de RTQ como KIT y PDGFRA. De especial relevancia en GIST es la activación canónica de la vía RAS/MAPK a través de la cascada RAF-MEK-ERK, ya que la fosforilación y la activación de ERK estabilizan ETV1, un factor de transcripción esencial en los GIST (24,25). ETV1 pertenece a la familia de los factores de transcripción ETS que se expresa de forma fisiológica en las ICC, considerado como un factor específico del linaje celular de los GIST. En estudios en ratones transgénicos se ha visto recientemente que la oncogénesis mediada por ETV1 a través del eje KIT-RAS/MAPK-ETV1 es crítica para la supervivencia celular y el mantenimiento del fenotipo tumoral en los GIST, lo que apoya la relevancia de esta vía de señalización en los GIST (24,25) (Fig. 2).

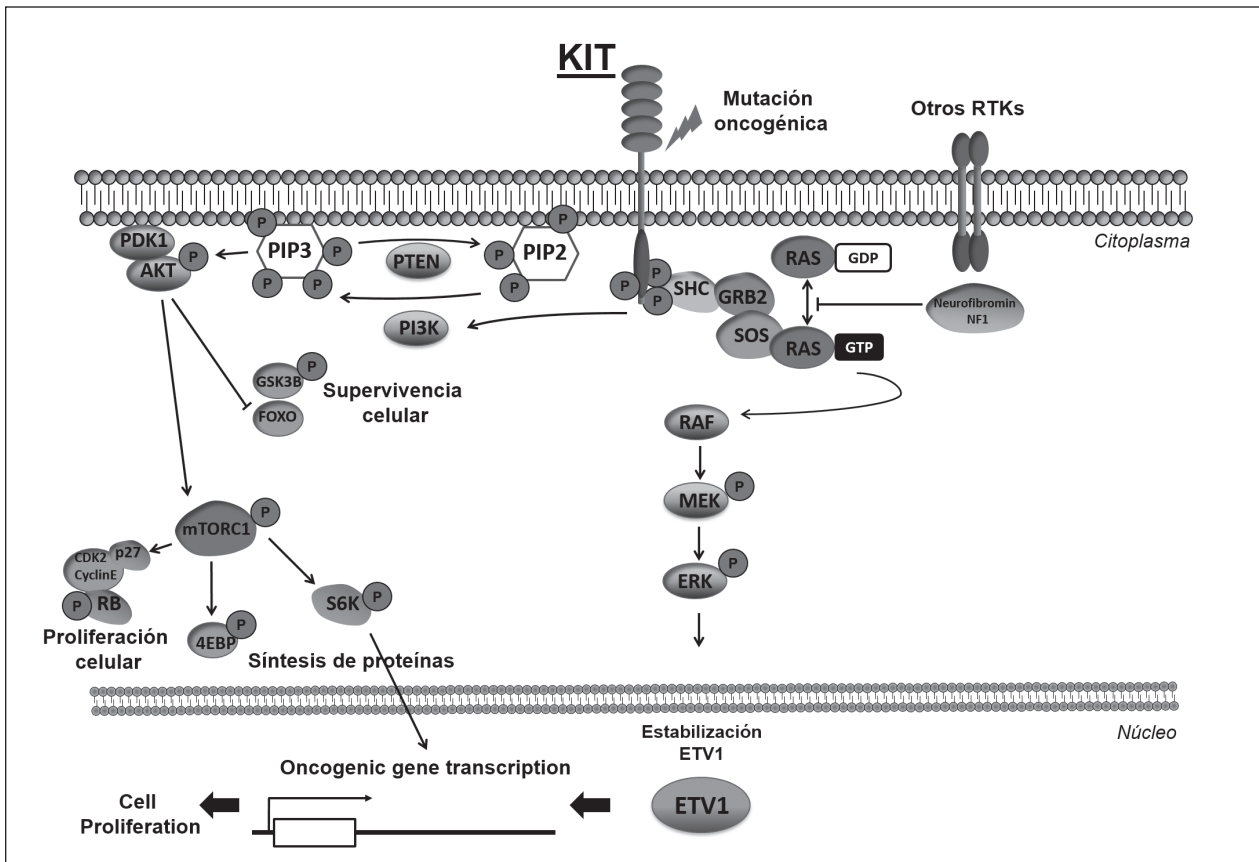


Fig. 2. Principales vías de señalización en KIT: RAS/MAPK y PI3K/AKT/mTOR.

Otras líneas de evidencia también confirman la especial relevancia de la vía de RAS/MAPK en GIST. Por ejemplo, los únicos eventos oncogénicos capaces de iniciar GIST en ausencia de mutaciones en KIT y PDGFRA se encuentran en esta vía, como las mutaciones inactivadoras en el gen supresor tumoral NF1 (26) o las mutaciones activadoras en BRAF (27). Asimismo, la inhibición farmacológica de MEK1/2 en diversos modelos de GIST impacta significativamente en la proliferación y en la muerte celulares (25).

Las formas activas de KIT y PDGFRA también inician la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR. La fosfoinositol 3-quinasa (PI3K) es reclutada y activada por la forma fosforilada de KIT. Al activarse PI3K transforma el inositol bifosfato (PIP2) en inositol trifosfato (PIP3), quien a su vez recluta y activa las quinasas PDK1 y AKT en la membrana celular. Este proceso desencadena una cascada de señalización que resulta en la activación de las proteínas GSK3B, mTOR y S6K, entre otras, implicadas en procesos biológicos relevantes como supervivencia celular, síntesis de proteínas y control de la traducción (6). La señalización de KIT a través de PI3K/AKT/mTOR es esencial para el crecimiento tumoral, tal y como se ha determinado recientemente en modelos murinos de GIST genéticamente modificados (28). Al igual que ocu-

re con la vía de RAS/MAPK, la inhibición selectiva de esta vía provoca importantes efectos antiproliferativos y proapoptóticos, lo que confirma la esencialidad de la señalización dependiente de PI3K en GIST (29).

Es posible que otros RTK y/o intermediarios celulares, como STAT1, STAT3 o AXL, se encuentren activos en GIST, si bien su función específica y su relevancia biológica es, a día de hoy, mayoritariamente desconocida.

BASES BIOLÓGICAS DE LA PROGRESIÓN CLÍNICA DE LOS GIST

PROGRESIÓN CITOGENÉTICA

La activación oncogénica de KIT o PDGFRA es el evento iniciador y esencial en el 90-95% de los GIST. Además, su activación continúa siendo determinante y necesaria durante toda la historia natural (6,30). Sin embargo, la activación oncogénica de KIT/PDGFRA es insuficiente por sí sola para generar la transformación maligna. Por un lado, existe un número limitado de casos en la bibliografía de agrupaciones familiares de GIST familiar con mutaciones germinales en KIT (22) y que no desarrollan GIST hasta la edad media de la vida. Por otro lado, los microGIST (GIST < 1 cm con mutación

oncogénica en KIT/PDGFR α) se encuentran presentes en el 20-30% de la población y casi nunca malignizan. Por lo tanto, la evidencia parece indicar que es necesaria la acumulación de nuevos eventos oncogénicos para el desarrollo de los GIST como neoplasias clínicamente agresivas (31).

La progresión clínica de los GIST desde los microGIST hasta los GIST metastásicos y clínicamente agresivos parece tener un sustrato basado en la acumulación de alteraciones citogenéticas, más que de mutaciones (Fig. 3). El-Rifai demostró que el número medio de alteraciones cromosómicas en microGIST es de 2,6. Este número incrementa en GIST primarios malignos (7,5 alteraciones de media) y llega hasta 9 en GIST metastásicos (32). Aunque se desconoce cuál es el gen diana en la mayoría de estas alteraciones cromosómicas, en algunos casos sí que han podido determinarse.

Las alteraciones cromosómicas iniciales más frecuentes se encuentran en regiones concretas de los cromosomas 1p, 14q y 22q. Concretamente, hasta un 70% de los GIST presentan deleciones focales en 14q (5,33,34) y que tienen como diana al gen *MAX*, proteína asociada al oncogén *MYC* y cuya pérdida conduce a la desregulación del ciclo celular (35). Esto es algo común tanto en los GIST mutados en KIT como en los mutados en PDGFR α (5,35,36).

El espectro de estas alteraciones evoluciona a lo largo de la evolución clínica de la enfermedad y, por ejemplo, se ha detectado la aparición de nuevas alteraciones de forma casi exclusiva en GIST localizados de alto riesgo de recaída. Destacan deleciones en 9p y amplificaciones en 8q y 17q (5,33,36). Estas regiones contienen algunos genes supresores tumorales de gran importancia, como es *CDKN2A* (cromosoma 9p21), que codifica para proteínas

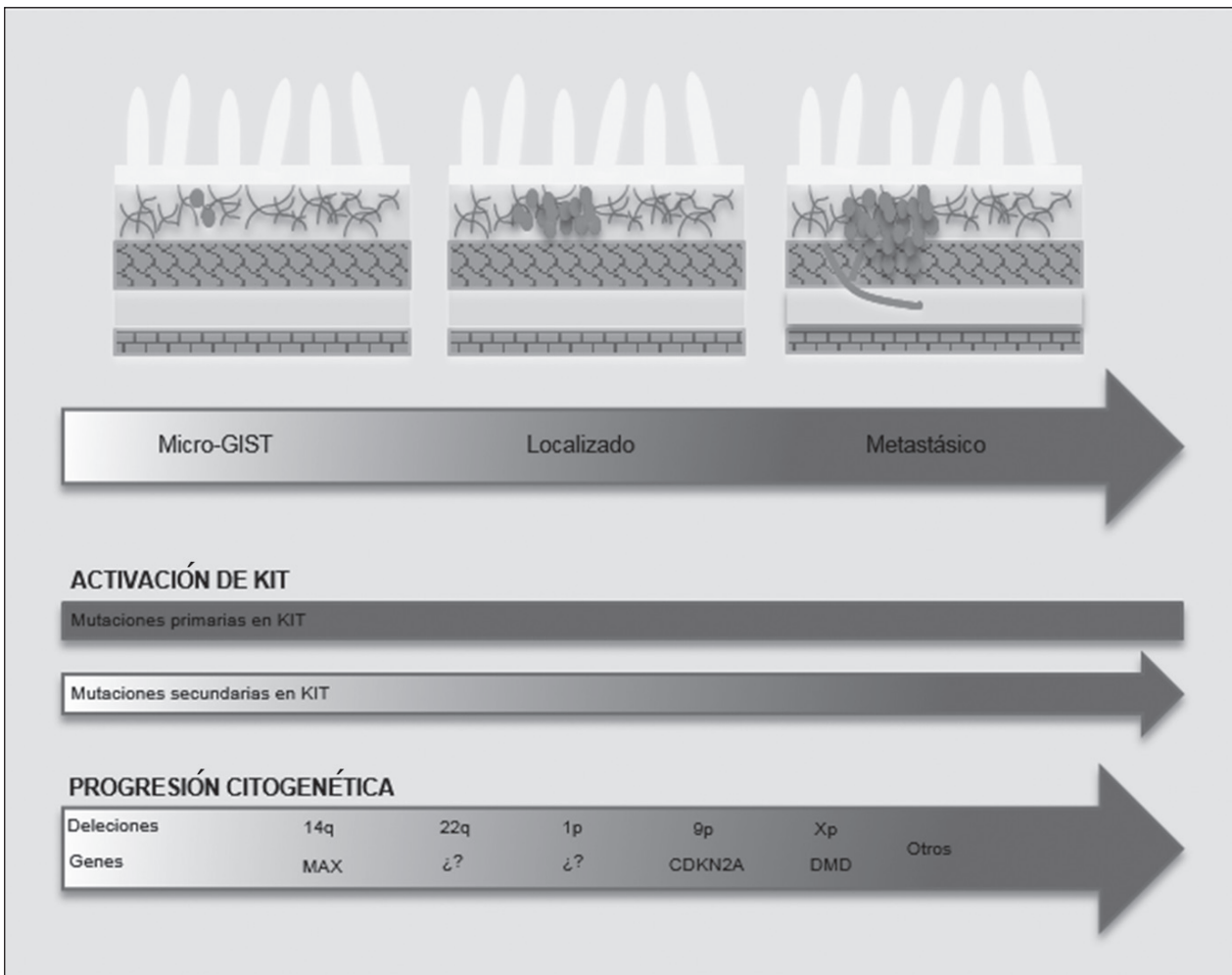


Fig. 3. Progresión clínica y biológica en los GIST. Arriba, progresión clínica. En el medio, la activación de KIT: la mutación primaria en KIT, como evento clonal, está presente a lo largo de todo el curso evolutivo, mientras que las mutaciones secundarias emergen en el contexto metastásico como consecuencia de la presión selectiva por Imatinib. Abajo, progresión citogenética con los principales cromosomas afectados y los genes diana, si son conocidos.

esenciales en el control del ciclo celular, como son INK4 y ARF (30,37,38). Recientemente se ha identificado la presencia de deleciones puntuales en una región concreta del gen *DMD* o distrofina (39). La inactivación de la distrofina está presente en el 96% de los GIST metastásicos y parece ser un gen crítico en el proceso de metastatización de los GIST (invasión, migración celular, adhesión y formación de invadopodia).

Con todo, la progresión citogenética-temporal de los GIST podría simplificarse en una mutación activadora de KIT → deleción de 14q → deleción de 22q → deleción 1p → ganancia de 8q → deleción de 11q → deleción de 9q → ganancia de 17q → deleción en X (30). Sin embargo, se desconoce la mayoría de genes implicados en estos eventos cromosómicos (Fig. 3).

MUTACIONES SECUNDARIAS EN KIT

La gran adición oncogénica de las células de GIST a la señalización de KIT/PDGFRα conlleva que el 80-90% de los pacientes experimenten un gran beneficio clínico con su bloqueo dirigido mediante el tratamiento aprobado en primera línea: imatinib. Sin embargo, la mayor parte de estos pacientes acabará progresando a esta terapia, típicamente a los 20-24 meses. El principal mecanismo de resistencia a Imatinib, presente hasta en el 90% de los casos, consiste en la reactivación de KIT y de sus vías de señalización a través de la expansión clonal de subpoblaciones celulares tumorales que poseen mutaciones secundarias en el gen de *KIT* (40). Estas mutaciones secundarias en el gen del receptor se producen en cis, es decir, en el mismo alelo portador de la mutación primaria (41).

Al igual que ocurre con las mutaciones primarias, las mutaciones secundarias no se distribuyen de forma aleatoria, sino que se agrupan en dos regiones concretas de los dominios quinasa del gen: el dominio de unión al ATP (codificado por los exones 13 y 14), y el *loop* de activación (codificado por los exones 17 y 18) (Fig. 1). Las mutaciones secundarias en los exones 13 y 14 previenen de forma directa la unión del fármaco al receptor, mientras que las mutaciones en los exones 17 y 18 provocan un cambio en la estructura secundaria del receptor que hace que se mantenga permanentemente en su conformación activa, impidiendo de este modo la unión del fármaco (6,30,40). Se desconoce si las mutaciones secundarias en KIT están presentes desde el inicio de la enfermedad, pero a muy baja frecuencia alélica, o emergen *de novo* durante la presión selectiva ejercida por imatinib (Fig. 3). Independientemente de su origen, la reactivación de KIT a través de mutaciones secundarias como mecanismo predominante de resistencia a imatinib confirma la relevancia de la señalización de KIT a lo largo de toda la historia evolutiva de los GIST y explica el beneficio de fármacos inhibidores de KIT tras la progresión a Imatinib, como sunitinib y regorafenib.

Diversos estudios publicados más recientemente confirman que existe una gran heterogeneidad intralesional e interlesional de mutaciones secundarias en KIT (40). La existencia de esta heterogeneidad mutacional simultánea en diferentes poblaciones celulares conlleva que los fármacos aprobados en segunda y tercera línea (sunitinib y regorafenib, respectivamente) sean incapaces de inhibir selectivamente todas las subpoblaciones resistentes, lo que provoca un beneficio clínico limitado de estos fármacos en comparación con Imatinib. El manejo de los pacientes con esta heterogeneidad policlonal de mecanismos de resistencia es el gran reto actual en el tratamiento de los pacientes con GIST metastásico, y las estrategias terapéuticas han de trabajar mecanismos transversales de inhibición, independientemente del tipo de mutación secundaria. Del mismo modo, y aunque es especulativo, al igual que ocurre en otros tipos de cáncer, las subpoblaciones policlonales no son estáticas, si no que evolucionan a lo largo del tiempo como consecuencia de adaptación a las terapias moleculares. El GIST parece ser un modelo propicio para el desarrollo de estrategias basadas en la detección de mutaciones en plasma (ctDNA), aunque aún se han de llevar a cabo las validaciones pertinentes (Tabla I y Fig. 1).

GIST WILD-TYPE

Aproximadamente, entre un 5% y un 10% de los GIST no presentan mutaciones en los genes de *KIT* y *PDGFRα*. Estos son los denominados *KIT wild-type* (WT) (30,42). Bajo la categoría genérica de GIST WT se incluye un grupo infrecuente de GIST que únicamente tienen como rasgo común que KIT y PDGFRα no son eventos oncogénicos esenciales en su biología. No obstante, podrían establecerse dos subgrupos amplios (Tabla I).

Por un lado, estarían los GIST que presentan deficiencias en alguno de los cuatro complejos que forman la *succinato* deshidrogenasa (SDH). SDH forma parte del complejo II de la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial. Recientemente se ha demostrado que las mutaciones en la SDH generan un fenotipo hipermetilador en los GIST WT, a diferencia de los mutados en KIT/PDGFRα (30,42,43). Esto es consistente con el hecho de que la mayoría de GIST WT progresa en ausencia de aberraciones cromosómicas y que, por tanto, la epigenética y no la genómica tiene un gran peso en este subgrupo tumoral (30). No obstante, el mecanismo oncogénico concreto responsable del desarrollo de estos tumores aún es desconocido. Diversos estudios genómicos realizados en muestras de pacientes han encontrado hiperactivadas las vías del factor inducible de hipoxia 1α (HIF1α) y del factor vascular de crecimiento endotelial (VEGF) (6). Las alteraciones metabólicas en el ciclo de Krebs como consecuencia de la desregulación de SDH propician la hiperactivación del eje HIF1α-VEGF y, posiblemente, la del factor

de crecimiento de la insulina 2 (IGF2) (6,43). Los GIST deficientes en la SDH son comunes en los GIST pediátricos y en los enfermos con el síndrome Carney-Stratakis. Las alteraciones de SDH en los GIST esporádicos del adulto conllevan un curso clínico distinto, caracterizado por una predominancia de edades jóvenes, mujeres, localización gástrica exclusiva y curso clínico muy lentamente evolutivo. Al microscopio, estos tumores se caracterizan por una expresión variable de KIT, bajo recuento mitótico, apariencia epitelioidea y formación de nidos celulares (44). El beneficio de los inhibidores de KIT en los GIST deficientes en SDH es controvertido. En ciertos pacientes parece que Imatinib puede producir estabilizaciones prolongadas. Sin embargo, la ausencia de alteraciones en KIT/PDGFR α hace pensar más en que el tumor está siguiendo el curso evolutivo de la enfermedad e imatinib no está induciendo ningún efecto antitumoral. En cambio, sí que se han reportado datos preliminares en sunitinib y regorafenib, que parecen tener efecto antiproliferativo en estos tumores, previsiblemente como consecuencia de la activación oncológica de la angiogénesis a través del eje HIF1 α -VEGF.

En segundo lugar, están todos aquellos GIST WT en los que no existe deficiencia en la función de la SDH. Aunque los mecanismos son variados, conviene destacar los GIST en los que el evento iniciador involucra la activación oncogénica de la vía de señalización RAS/MAPK. En torno a un 7% de pacientes con neurofibromatosis tipo I causada por la pérdida en el gen supresor tumoral *NF1* llega a desarrollar un GIST a lo largo de su vida (45). Del mismo modo, también se han encontrado GIST WT en los que el evento iniciador es la mutación activadora en BRAF (27). Al igual que hemos mencionado anteriormente, el genotipo también se corresponde con el fenotipo clínico, y estos tumores con activación en RAS/MAPK tienen gran predominancia por localización en el intestino delgado, aparecen formando varios nódulos arrosariados y tienen un curso clínico evolutivo muy lento, pero con resistencia intrínseca a Imatinib. Esto se debe, posiblemente, a que únicamente una de las dos vías que canalizan el programa transformador de KIT (RAS/MAPK, PI3K/AKT/mTOR) se encuentra hiperactivada y, por lo tanto, es parcialmente efectiva. Recientemente hemos descrito que la presencia de eventos genómicos simultáneos pero independientes en ambas vías suplanta más efectivamente a KIT en su papel de evento esencial y genera tumores con mayor agresividad (46).

CORRESPONDENCIA:

César Serrano
Departamento de Oncología Médica
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona
e-mail: cserrano@vhio.net

BIBLIOGRAFÍA

- Hirota S. Gain-of-Function Mutations of c-kit in Human Gastrointestinal Stromal Tumors. *Science* 1998;279(5350):577-80.
- Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995;75(1S):154-70.
- Ducimetière F, Lurkin A, Ranchère-Vince D, et al. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS ONE* 2011;6(8):e20294.
- Hulzinga JD, Thuneberg L, Klüppel M, et al. W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 1995;373(6512):347-9.
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003;299(5607):708-10.
- Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 2011;11(12):865-78.
- Mol CD, Dougan DR, Schneider TR, et al. Structural basis for the autoinhibition and STI-571 inhibition of c-Kit tyrosine kinase. *J Biol Chem* 2004; 279(30):31655-63.
- Corless CL, McGreevey L, Town A, et al. KIT gene deletions at the intron 10-exon 11 boundary in GI stromal tumors. *Journal of Molecular Diagnostics* 2004;6(4):366-70.
- Yuzawa S, Opatowsky Y, Zhang Z. Structural Basis for Activation of the Receptor Tyrosine Kinase KIT by Stem Cell Factor. *Cell* 2007;130(2):323-34.
- Lasota J, Corless CL, Heinrich MC, et al. Clinicopathologic profile of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) with primary KIT exon 13 or exon 17 mutations: A multicenter study on 54 cases. *Modern Pathology* 2008;21(4):476-84.
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
- Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-32.
- Antonescu CR, Sommer G, Sarraf L, et al. Association of KIT exon 9 mutations with nongastric primary site and aggressive behavior: KIT mutation analysis and clinical correlates of 120 gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9(9):3329-37.
- Pauls K, Merkelbach-Bruse S, Thal D, et al. PDGFR- and c-kit-mutated gastrointestinal stromal tumours (GISTs) are characterized by distinctive histological and immunohistochemical features. *Histopathology* 2005;46(2):166-75.
- Xiang Z, Kreisel F, Cain J, et al. Neoplasia Driven by Mutant c-KIT Is Mediated by Intracellular, Not Plasma Membrane, Receptor Signaling. *Molecular and Cellular Biology* 2007;27(1):267-82.
- Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: Frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357-64.
- Kang HJ, Nam SW, Kim H, et al. Correlation of KIT and platelet-derived growth factor receptor alpha mutations with gene activation and expression profiles in gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 2005;24(6):1066-74.
- Matei D, Satpathy M, Cao L, et al. The platelet-derived growth factor receptor alpha is destabilized by geldanamycins in cancer cells. *J Biol Chem* 2007;282(1):445-53.
- Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Research* 2001;61(22):8118-21.
- Isozaki K, Hirota S. Gain-of-Function Mutations of Receptor Tyrosine Kinases in Gastrointestinal Stromal Tumors. *Current Genomics* 2006;7(8):469-75.
- Sommer G, Agosti V, Ehlers I, et al. Gastrointestinal stromal tumors in a mouse model by targeted mutation of the Kit receptor tyrosine kinase. *PNAS* 2003;100(11): 6706-11.

22. Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the KIT gene. *Nature Genetics* 1998;19:323-4.
23. Duensing A, Medeiros F, McConarty B, et al. Mechanisms of oncogenic KIT signal transduction in primary gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Oncogene* 2004; 23(22):3999-4006.
24. Chi P, Chen Y, Zhang L, et al. ETV1 is a lineage survival factor that cooperates with KIT in gastrointestinal stromal tumours. *Nature* 2010;467(7317):849-53.
25. Ran L, Sirota I, Cao Z, et al. Combined inhibition of MAP kinase and KIT signaling synergistically destabilizes ETV1 and suppresses GIST tumor growth. *Cancer Discovery* 2015;5(3):304-15.
26. Miettinen M, Makhoulouf H, Sobin LH, et al. Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2006; 30(4):477-89.
27. Agaram NP, Wong GC, Guo T, et al. Novel V600E BRAF mutations in imatinib-naive and imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Genes Chromosomes and Cancer* 2008;47(10):853-9.
28. Bosbach B, Rossi F, Yozgat Y, et al. (2017). Direct engagement of the PI3K pathway by mutant KIT dominates oncogenic signaling in gastrointestinal stromal tumor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(40):E8448-E8457.
29. Bauer S, Duensing A, Demetri GD. KIT oncogenic signaling mechanisms in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor: PI3-kinase/AKT is a crucial survival pathway. *Oncogene* 2007;26(54):7560-8.
30. Serrano C, Suzane G. Recent advances in the treatment of gastrointestinal stromal tumors. *Ther Adv Med Oncol* 2014;6(3):115-27.
31. Agaimy A, Wünsch PH, Hofstaedter F, et al. Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) are common in adults and frequently show c-KIT mutations. *American Journal of Surgical Pathology* 2007;31(1):113-20.
32. El-Rifai W, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC. DNA sequence copy number changes in gastrointestinal stromal tumors: Tumor progression and prognostic significance. *Cancer Research* 2000;60(14):3899-903.
33. Bergmann F, Gunawan B, et al. Cytogenetic and morphologic characteristics of gastrointestinal stromal tumors. Recurrent rearrangement of chromosome 1 and losses of chromosomes 14 and 22 as common anomalies. *Verh Dtsch Ges Pathol* 1998;82:275-8.
34. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, et al. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: KIT activation and cytogenetic alterations. *Human Pathology* 2002;33(5):484-95.
35. Schafer MJ, White TA, Iijima K, et al. Cellular senescence mediates fibrotic pulmonary disease. *Nat Commun* 2017;8:14532.
36. Wozniak A, Sciort R, Guillou L, et al. Array CGH analysis in primary gastrointestinal stromal tumors: Cytogenetic profile correlates with anatomic site and tumor aggressiveness, irrespective of mutational status. *Genes Chromosomes and Cancer* 2007;46(3):261-76.
37. Perrone F, Tamborini E, Dagrada GP, et al. 9p21 locus analysis in high-risk gastrointestinal stromal tumors characterized for c-kit and platelet-derived growth factor receptor alpha gene alterations. *Cancer* 2005;104(1):159-69.
38. Schneider-Stock R, Boltze C, Lasota J, et al. Loss of p16 protein defined high-risk patients with gastrointestinal stromal tumors: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res* 2005;11(2 Pt 1):638-45.
39. Wang K, Yuen ST, Xu J, et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nature Genetics* 2014;46(6):573-82.
40. Liegl B, Kepten I, Le C, et al. Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J Pathol* 2008;216(1):64-74.
41. Nishida T, Kanda T, Nishitani A, et al. Secondary mutations in the kinase domain of the KIT gene are predominant in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *Cancer Science* 2008;99(4):799-804.
42. Serrano C, George S, Valverde C, et al. Novel Insights into the Treatment of Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Targeted Oncology* 2017;12(3):277-88.
43. Antonescu CR, Viale A, Sarrao L, et al. Gene expression in gastrointestinal stromal tumors is distinguished by KIT genotype and anatomic site. *Clin Cancer Res* 2004;10(10):3282-90.
44. Miettinen M, Wang ZF, Sarlomo-Rikala M, et al. Succinate dehydrogenase-deficient GISTs: A clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 66 gastric GISTs with predilection to young age. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1712-21.
45. Brems H, Beert E, de Ravel T, et al. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncology* 2009;10(5):508-15.
46. Serrano C, Wang Y, Marino-Enríquez A, et al. KRAS and KIT gatekeeper mutations confer polyclonal primary imatinib resistance in GI stromal tumors: relevance of concomitant phosphatidylinositol 3-kinase/AKT dysregulation. *J Clin Oncol* 2015;33(22):e93-6.

Tratamiento médico adyuvante de los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)

V. MARTÍNEZ-MARÍN, J. L. TORRES TENOR, A. PERTEJO FERNÁNDEZ, J. L. RAMÓN PATIÑO,
D. SÁNCHEZ CABRERO, A. REDONDO SÁNCHEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

RESUMEN

El único tratamiento curativo de los GIST localizados es una cirugía óptima R0 sin ruptura capsular ni margen afecto. No obstante, en base a los resultados de estudios aleatorizados fase III, se ha demostrado que con la administración adyuvante de 400 mg diarios de Imatinib se logra incrementar el beneficio en SLR (supervivencia libre de recaída), e incluso en SG (supervivencia global), como ocurre en el caso de 3 años de tratamiento. Además, se ha mejorado en la selección de los pacientes que obtienen un mayor beneficio de la terapia adyuvante, identificando factores tanto pronósticos como predictivos de vital importancia en este escenario, aunque aún queda por integrar de forma sistemática y en guías clínicas el papel del genotipado en el riesgo de recaída y definir mejor el beneficio que obtienen de imatinib las distintas mutaciones de KIT, PDGFRA y aquellos tumores sin mutaciones ni KIT ni PDGFRA, denominados clásicamente como wild-type (WT).

Sin embargo, en la actualidad, con la información de la que disponemos y aceptada de forma unánime, el tratamiento estándar adyuvante es de 400 mg diarios de imatinib durante 3 años para aquellos pacientes de alto riesgo, salvo en la mutación de resistencia en PDGFRA D842V y en los WT con mutación de NF-1.

PALABRAS CLAVE: GIST. Imatinib. Tratamiento adyuvante. Genotipo. Factores pronósticos. Sistema de clasificación de riesgo.

INTRODUCCIÓN

El tratamiento curativo del GIST es la resección completa tipo R0 (cirugía óptima) con la pseudocapsula del tumor intacta y márgenes microscópicos negativos. Para ello, los pacientes deberán cumplir unos criterios de resecabilidad, no debe haber evidencia de

ABSTRACT

The only curative treatment for localized GISTs is an optimal R0 surgery without capsular rupture or affected margin. However, based on the results of randomized phase III studies, it has been shown that with the adjuvant administration of imatinib 400mg daily, it is possible to increase the benefit in SLR (relapse-free survival), and even in SG (overall survival) as it occurs in the case of 3 years of treatment. It has also been improved in the selection of patients who obtain a greater benefit from adjuvant therapy, identifying both prognostic and predictive factors of vital importance in this scenario. Although the role of genotype in the risk of relapse still needs to be integrated systematically and in clinical guidelines, and the benefit obtained from imatinib should be better defined for the different mutations of KIT, PDGFRA and for those tumors without mutations or KIT or PDGFRA, called classically as wild-type (WT).

However, currently with the information that we have and unanimously accepted, the standard adjuvant treatment is imatinib 400mg daily for 3 years for those patients at high risk, except for the mutation of resistance in PDGFRA D842V and in the WT tumors with mutation of NF-1.

KEY WORDS: GIST. Imatinib. Adjuvant treatment. Genotype. Prognostic factors. Risk grading system.

enfermedad metastásica, la morbimortalidad del procedimiento debe ser aceptable, deben realizarse resecciones simples limitadas del tumor y no se precisan márgenes amplios; sin embargo, no deben realizarse enucleaciones del tumor. Dada la infrecuencia de la afectación metastásica ganglionar, la linfadenectomía no está indicada (1-4).

La resección laparoscópica de GIST en centros experimentados puede ser una opción segura y tan efectiva como la laparotomía siempre y cuando se cumplan los mismos criterios de radicalidad quirúrgica (R0) que en cirugía abierta y los mismos cuidados ante una eventual rotura tumoral (5).

Sin embargo, pese a la realización de un tratamiento curativo correcto, las tasas de recaída tumoral y mortalidad fueron elevadas en las series pre-imatinib. Por este motivo se desarrollaron distintos sistemas de gradación del riesgo de recaída y diferentes ensayos clínicos en el escenario adyuvante con el fin de identificar a aquellos pacientes que podrían obtener beneficio de un tratamiento médico tras la cirugía.

FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Los distintos sistemas de clasificación de riesgo han ido evolucionando. Se han vuelto más precisos al incorporar nuevos factores pronósticos identificados en base a la evidencia científica a lo largo del tiempo y han sido validados en diferentes series (6) (Tabla I).

El primer sistema de evaluación fue desarrollado por el grupo de la NIH y publicado por Fletcher en 2002, e incluyó solamente el tamaño tumoral y la actividad mitótica, estableciendo 4 grupos de riesgo (muy bajo, bajo, interme-

dio y alto riesgo). En un análisis multivariante se observó que tanto la actividad mitótica $\geq 5/50$ CGA (campos de gran aumento) como el tamaño tumoral ≥ 10 cm predicen de forma independiente la respuesta al tratamiento (7).

Posteriormente, en 2006 el Instituto de las Fuerzas Americanas de Patología (AFIP) desarrolló una nueva y compleja clasificación tras una revisión realizada por Miettinen y Lasota de una cohorte de 1.765 casos de GIST gástricos y 906 GIST intestinales con seguimiento a largo plazo. Al igual que la revisión de NIH, se concluyó que el tamaño y la actividad mitótica tienen un valor importante en la evolución de estos tumores, pero junto a estos se añadió la localización del tumor como otro factor pronóstico (8).

Comparando la clasificación AFIP con la NIH, en la serie de los GIST gástricos se observó que un 2% de aquellos casos con tamaño entre de 2 y 10 cm y < 5 mitosis / 50 CGA desarrollaron progresión de la enfermedad (este grupo correspondía al de bajo riesgo y riesgo intermedio de la clasificación NIH). Asimismo, pacientes con tumores gástricos de ≥ 10 cm y < 5 mitosis / 50 CGA tuvieron relativamente baja tasa de muerte por GIST (un 11%), y estos pacientes, en cambio, se englobaron en el grupo de alto riesgo de la clasificación de NIH. Esta misma revisión observó otros factores de pronóstico desfavorable en los GIST gástricos, como la localización en la unión esófago-gástrica o fundus, la presencia de necrosis de coagulación, invasión mucosa o ulceración.

TABLA I
SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE RIESGO DE RECAÍDA EN GIST OPERADO VALIDADOS

	<i>Riesgo muy bajo</i>	<i>Riesgo bajo</i>	<i>Riesgo intermedio</i>	<i>Riesgo alto</i>
Consenso NIH (2002)	< 2 cm y < 5 índice mitótico	2 a 5 cm y < 5 índice mitótico	5 a 10 cm y < 5 índice mitótico o < 5 cm y 6 a 10 índice mitótico	> 5 cm y > 5 índice mitótico o > 10 cm y cualquier índice mitótico o cualquier tamaño y > 10 índice mitótico
AFIP (2006)	≤ 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 2 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico; ≤ 2 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 2 cm y ≤ 5 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 10 cm y ≤ 5 índice mitótico; > 2 cm y ≤ 5 cm, y > 5 índice mitótico Intestinal: > 5 cm y ≤ 10 cm, y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: > 5 cm y > 5 índice mitótico Intestinal: > 10 cm o > 5 índice mitótico
NIH Modificada (2008)	Todos: < 2 cm y ≤ 5 índice mitótico	Todos: 2,1 a 5 cm y ≤ 5 índice mitótico	Gástrico: 2,1 a 5 cm y > 5 índice mitótico o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico Todos: < 5 cm y 6-10 índice mitótico	Todos: Rotura tumor, o > 10 cm, o > 10 índice mitótico, o > 5 cm y > 5 índice mitótico No gástrico: 2,1-5 cm y > 5 índice mitótico, o 5,1 a 10 cm y ≤ 5 índice mitótico

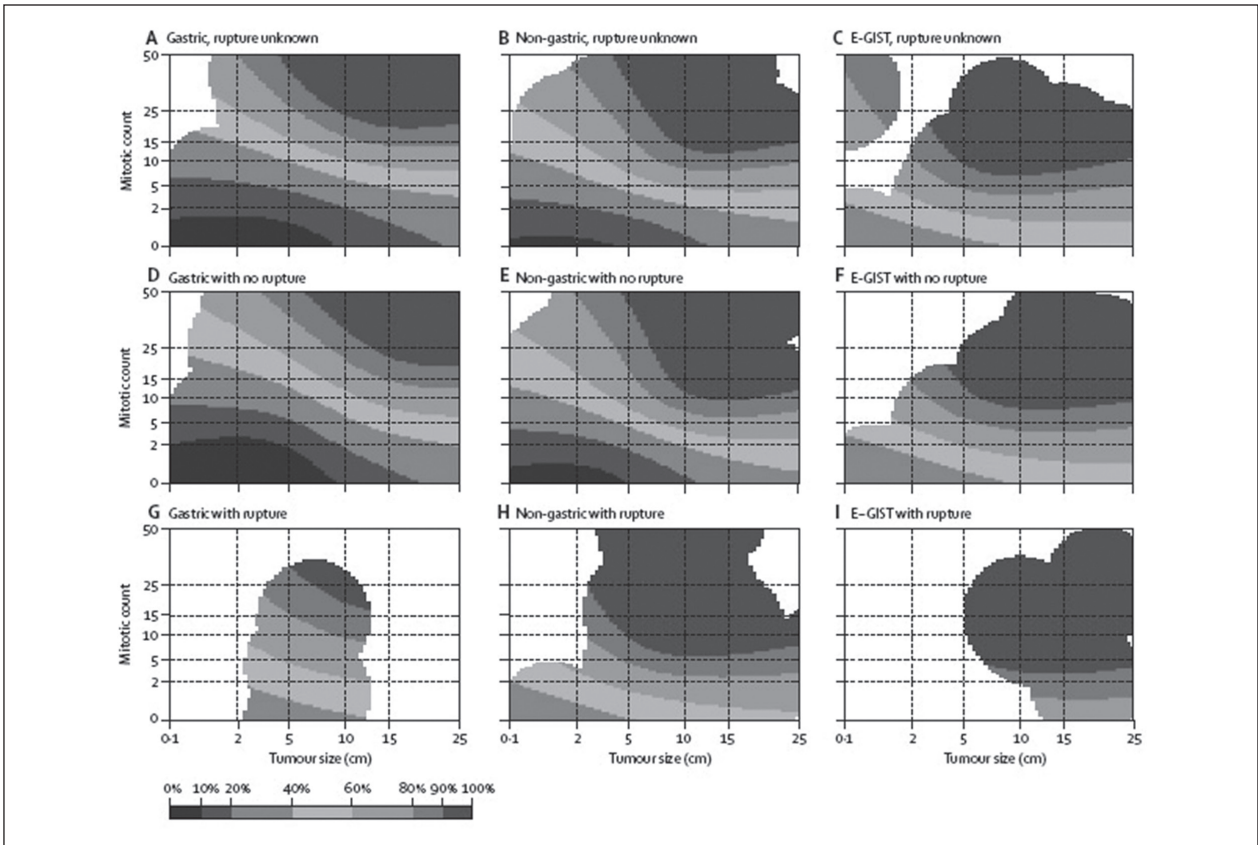


Fig. 1. Mapas continuos de Joensuu.

En lo que se refiere a la serie intestinal, de nuevo el tamaño y las mitosis tuvieron un valor pronóstico muy importante; además, la mortalidad relacionada con el tumor fue superior a la que se presentaba en los gástricos. De nuevo la necrosis de coagulación, la invasión mucosa y la ulceración fueron factores asociados con evolución desfavorable, a los que hay que añadir también la atipia difusa y la morfología epitelioides.

No obstante, el sistema de clasificación más completo es la actual NIH modificada, publicada por Joensuu en 2008 (9), en la que a los factores pronósticos clásicos (tamaño tumoral y mitosis en 50 CGA o en 5 mm²) se incorporan tanto la localización como un nuevo factor independiente del resto: la ruptura de la cápsula tumoral (10). De gran importancia es el hecho de que los “olvidados” tumores de exactamente 5 mitosis son claramente estratificados según este sistema, que ha sido validado mediante su aplicación a series amplias, demostrando que identifica particularmente bien un único grupo de alto riesgo (11).

Además de estos sistemas de clasificación, son de utilidad los mapas continuos de Joensuu o nomogramas como los de Gold o Rossi para permitir una estimación más personalizada del riesgo (12-14) (Figs. 1 y 2).

SERIES RETROSPECTIVAS PRE-IMATINIB

La amplia experiencia publicada por el hospital MD Anderson, con una muestra de 99 pacientes a los que se realizó una resección completa del tumor (R0), mostró una recidiva tumoral en el 50% de los pacientes antes de los dos años y medio, con una mediana de SG de 46 meses (15). Datos similares fueron obtenidos en una serie

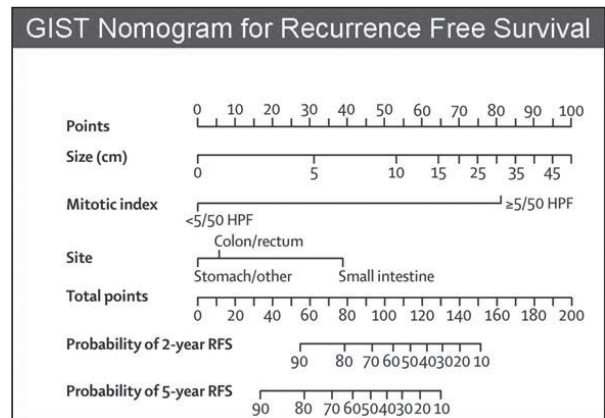


Fig. 2. Nomograma de Gold.

del Memorial SKCC, donde 80 pacientes con enfermedad localizada, tras resección completa, presentaron una tasa de recaída a los 2 años del 40% con una SG a los 5 años del 54% y una mediana de SG de 66 meses (16). La necesidad de mejorar la tasa de curación de los pacientes tras la cirugía, unida a la resistencia a la quimioterapia de este tipo de tumor, fueron decisivas para la introducción de imatinib en el escenario adyuvante tras los primeros datos de eficacia obtenidos en la enfermedad metastásica (17).

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS FASE II Y III EN ADYUVANCIA

A continuación, se detallarán los diferentes ensayos realizados en adyuvancia con imatinib durante los últimos 15 años y que finalmente han llevado a su aprobación durante 3 años a dosis de 400 mg diarios como tratamiento estándar en tumores de alto riesgo (6, 18) (Tabla II).

El estudio fase II ACOSOG Z9000 incluyó 106 pacientes entre los años 2001 y 2003 que fueron tratados con 400 mg diarios de imatinib durante un año tras una resección completa macroscópica tumoral. Los pacientes incluidos presentaban un GIST de alto riesgo, definido como tal un tamaño mayor o igual a 10 cm, la presencia de más de 4 implantes peritoneales o bien la existencia de ruptura capsular (19).

Tras 7,7 años de seguimiento, la tasa de recurrencia fue del 54%, con una SLR del 96%, 60% y 40% a los 1, 3, y 5 años, respectivamente. La tasa de SG a 5 años fue del 83%, muy superior a la de los controles históricos. Las recaídas durante el año de tratamiento fueron escasas, aunque hubo recaídas tardías, incluso a los 4 años de finalizar el tratamiento. Pese a que el conteo mitóti-

co no fue considerado como un criterio de inclusión, la presencia de ≥ 5 mitosis en 50 CGA fue un factor de mal pronóstico en el análisis multivariante. Tras aplicar posteriormente la clasificación de Miettinen a los pacientes incluidos, 57 serían considerados de alto riesgo y 41, de riesgo moderado, los primeros de los cuales presentaban una peor SG y SLR. La tolerancia al tratamiento fue buena, de manera que el 83% de los pacientes incluidos pudo completar el año (19).

Se realizó un estudio mutacional retrospectivo en aquellos pacientes de los que se disponía de material adecuado: el 73,6% del total de los incluidos en el estudio. Aunque los tumores con mutaciones del exón 11 –especialmente deleciones– fueron los de peor pronóstico y se asociaron también a un mayor índice mitótico, obtuvieron un claro beneficio con el tratamiento con imatinib, con una mediana de SLR de 42 meses. Sin embargo, pese a la limitación del pequeño tamaño muestral, los pacientes con mutaciones del exón 9 presentaron las peores tasas de SLR, con una mediana de 19 meses, lo que es un factor pronóstico independiente tras el multivariante (HR 5,1, $p = 0,013$), con una tendencia a peor SG (mediana de 54 meses frente a los 103 meses para tumores con mutaciones del exón 11). En los escasos pacientes con mutaciones en PDGFRA o en aquellos WT, no se vieron diferencias en SLR con el uso o no de imatinib adyuvante (19).

Después del estudio anterior, DeMatteo lideró el estudio ACOSOG Z9001 primera fase III aleatorizado en adyuvancia, en el que se comparó 1 año de tratamiento con 400 mg diarios de imatinib frente a placebo, teniendo como objetivo principal la SLR (20,21). Se incluyeron 713 pacientes, con el criterio de inclusión de presentar un GIST localizado reseado mayor o igual a 3 cm y kit+. Tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 20 meses, se publicaron los primeros análisis de eficacia, en los que la rama experimental con imatinib mostró un

TABLA II
ESTUDIOS FASE III RANDOMIZADOS ADYUVANTES EN GIST LOCALIZADO (6)

	<i>ACOSOG Z9001</i>	<i>EORTC 62024</i>	<i>SSG XVIII/AIO</i>
Agente	Imatinib	Imatinib	Imatinib
Diseño	400 mg, 0 frente a 1 año	400 mg, 0 frente a 2 años	400 mg, 1 frente a 3 años
n	713	835	397
Ratio	1:1	1:1	1:1
Criterios de inclusión	Kit+ y ≥ 3 cm	Riesgo intermedio y alto	Riesgo alto
Objetivo	SLR	SG→SLFI	SLR
Beneficio	SLR:80 % frente a 75%, HR 0.6, $p < 0,001$	SLFI: 87% frente a 84%, HR 0,79, $p = 0,21$ SLR: 69% frente a 63%, $p < 0,001$	SLR: 71,7% frente a 52%, HR 0,6, $p < 0,001$ SG: 92% frente a 58%, HR 0,6, $p = 0,036$
Seguimiento	74 meses	56,4 meses	90 meses

beneficio en SLR en la población por ITT frente a placebo (98% frente a 83%, HR 0,35, $p < 0,001$), aunque sin diferencias en SG (99,2% frente a 99,7%, $p = 0,47$). Cuando se analizaron los resultados en función del tamaño, se objetivó que este beneficio en SLR era solo para los tumores grandes (con un tamaño de entre 6-10 cm, SLR del 98% con imatinib frente al 76% con placebo, $p = 0,05$). Las diferencias eran aún más acusadas en tumores de más de 10 cm (77% frente a 41%, $p < 0,0001$) (20).

En 2014 Corless y cols. publicaron la actualización de este estudio y, con una mediana de seguimiento de 74 meses, se mantuvo un incremento en SLR para la rama con imatinib (HR 0,6, $p < 0,001$). Pese al mayor seguimiento, un año con imatinib no se tradujo en una mejora de la SG, de tal forma que aquellos pacientes con recaídas tras suspenderlo volvieron a presentar un beneficio con su uso. En esta actualización se presentaron los datos retrospectivos de la revisión patológica y del análisis mutacional, realizados en el 90% y en el 71% de las muestras, respectivamente.

Se llevó a cabo un análisis multivariante para SLR en la rama con placebo sin que el genotipado resultase un factor pronóstico independiente, pese a que las deleciones del exón 11 habían mostrado una asociación en el univariante (HR 2,46, IC 95% 1,19-5,10, $p = 0,05$). En la rama de tratamiento tampoco resultó una asociación significativa del genotipo con SLR ($p = 0,13$). En cambio, sí resultaron significativos en el multivariante, para ambas ramas del estudio, el tamaño (peor en tumores grandes), la localización (peor en intestino delgado) y el índice mitótico (peor por encima de 5 mitosis). Este último factor fue el que con más fuerza se asoció al detrimento en SLR, de manera que los tumores con más de 10 mitosis tuvieron un HR de 7,81 (IC 95% 4,42-13,83, $p < 0,001$).

No obstante, sí se observó un efecto positivo del uso de imatinib adyuvante durante un año frente a placebo para SLR en aquellos pacientes con deleciones del exón 11 ($p < 0,001$). Por el contrario, no se observó un claro beneficio en el resto de tipos de mutaciones analizadas de KIT y PDGFRA ni en los pacientes WT. Sin embargo, es necesario tener en cuenta el pequeño número de pacientes analizados para cada subgrupo y el hecho de que, dentro de las mutaciones del exón 9, para ambas ramas del estudio los grupos no estaban bien equilibrados (21).

En 2004 se inició el ensayo fase III multicéntrico EORTC 62024 Intergrupo, en el que colaboraron 12 países (Australia, Bélgica, Dinamarca, Francia, España, Italia, el Reino Unido, Nueva Zelanda, Singapur, Holanda, Alemania y Polonia) y en el que se aleatorizó casi 900 pacientes durante 2 años a tomar 400 mg diarios de imatinib frente a observación (22). Se incluyeron un 40% de tumores de riesgo intermedio y el resto de alto riesgo, según la clasificación NIH 2002 de Fletcher. El objetivo principal del estudio era la SG, aunque fue cambiado en 2009 por supervivencia libre de “fallo a imatinib” (SLFI) debido al pequeño número de fallecimientos y

recaídas en la rama control. Se definió “fallo a imatinib” como el tiempo que transcurría desde el comienzo de imatinib hasta la utilización de otro ITK, como una medida indirecta de resistencias secundarias. Los resultados intermedios de este estudio fueron publicados en diciembre de 2015. Tras un seguimiento de 4,7 años no hubo diferencias en la SLFI a los 5 años (87% para imatinib frente al 84% para placebo, HR 0,79, $p = 0,21$) ni en la SG a los 5 años (100% para imatinib frente al 99% para placebo). Sin embargo, de forma consistente con el resto de estudios, se demostró un claro beneficio en SLR para el imatinib, tanto a los 3 años (84% frente a 66%) como a los 5 años (69% frente a 63%), $p < 0,001$. En ESMO 2017 se comunicaron los datos del análisis final tras 9,1 años de seguimiento sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas ramas para SLFI ($p = 0,307$) ni para SG ($p = 0,429$) tanto a 5 como a 10 años, y manteniéndose el beneficio en SLR para la rama experimental con imatinib (23). Sin embargo, aún no han sido publicados los datos de supervivencia en función del estatus mutacional de los tumores de los pacientes incluidos en este estudio.

La primera publicación del estudio SSG XVIII/AIO, ensayo fase III aleatorizado multicéntrico, fue realizada por Joensuu en 2012 tras 4,5 años de seguimiento, que mostró beneficio en su objetivo primario —SLR— (y, sorprendentemente, también en SG) para 3 años de imatinib. De esta forma, quedó establecida la duración estándar del tratamiento con imatinib adyuvante que seguimos en la actualidad (24).

Entre 2004 y 2008 se incluyeron casi 400 tumores kit+ de alto riesgo (mayores de 10 cm o más de 10 mitosis o más de 5 cm y más de 5 mitosis o cápsula rota) que fueron aleatorizados 1:1 a recibir 3 años frente a 1 año de imatinib 400 mg/día. La actualización, publicada en 2016 tras 90 meses de seguimiento, mantiene el beneficio comunicado previamente, con una SLR a los 5 años del 71,1% para la rama de 3 años de imatinib frente al 52,3% para 1 año (HR 0,6, IC 95% (0,44-0,81, $p < 0,001$) y una SG a los 5 años del 91,9% frente al 58,3%, respectivamente (HR 0,6, IC 95% (0,37-0,97, $p = 0,036$). El tratamiento con imatinib durante 3 años fue relativamente bien tolerado y no supuso más eventos cardíacos ni segundas neoplasias (25).

Recientemente se publicaron los datos del análisis mutacional actualizado tras un seguimiento de 88 meses (26). De los 400 pacientes incluidos en el estudio, pudo realizarse el genotipado a 341 con muestra tumoral adecuada. En un 80,4% de los casos se encontró una mutación en KIT; en un 12,6%, una mutación en PDGFRA, y solo un 7% de los pacientes carecía de mutaciones en ambos genes (fueron considerados WT). Dentro de las mutaciones halladas en KIT, las más frecuentes fueron las del exón 11, de las que un 54,4% deleciones o inserciones-deleciones. Los pacientes con mutaciones en PDGFRA o en el exón 11 que no eran deleciones

(es decir, sustituciones, mutaciones puntuales o inserciones) tuvieron mejor pronóstico, con una SLR favorable respecto a aquellos con deleciones o inserciones-deleciones en el exón 11 o mutaciones en el exón 9. Sin embargo, los pacientes con algún tipo de deleción en el exón 11 (es decir, los de peor pronóstico) fueron los que obtuvieron mayor beneficio del tratamiento con 3 años de imatinib respecto a recibir solo 1 año, con una SLR a los 5 años del 71% frente al 41,3%, $p < 0,001$. En el resto de mutaciones estudiadas del exón 11 y en las mutaciones del exón 9 no se observaron diferencias estadísticamente significativas para SLR entre ambas ramas de tratamiento con imatinib. Además, 30 pacientes con la mutación crítica p.Trp557_Lys558del tuvieron aún peor pronóstico que el resto de pacientes incluidos en el estudio, con una SLR a los 5 años del 48,3% frente al 65,2%, $p = 0,001$.

Sin embargo, cuando se analizó el pronóstico en función del tiempo de tratamiento con imatinib recibido, se objetivó que las deleciones del exón 11, incluidas aquellas que afectan a los codones 557 y/o 558 y a la mutación crítica p.Trp557_Lys558del, se asociaban a un mal pronóstico con peor SLR al recibir solo 1 año de imatinib. Sin embargo, en el brazo de 3 años de imatinib dicha asociación se perdía y dejaban de ser factores con un impacto negativo sobre la SLR. De la misma manera, se observó que, dentro del subgrupo analizado de deleciones del exón 11, aquellos tumores con índice mitótico más alto perdían su asociación a peor pronóstico si la duración de imatinib era de 3 años.

A través principalmente de estos dos últimos ensayos, se evidencia el importante número de recaídas a los 6-18 meses tras la finalización del tratamiento con imatinib. Además, la publicación de este análisis exploratorio del genotipado del SSG XVIII/AIO ha puesto de relevancia el efecto que una mayor duración del tratamiento con imatinib puede tener sobre el riesgo de recurrencia, cambiando incluso el efecto pronóstico de factores conocidos, como el estatus mutacional y el número de mitosis.

Todo ello refleja la incertidumbre existente en cuanto a la correcta duración del tratamiento adyuvante y, si de ser mayor, llegaríamos a ser capaces no solo de retrasar las recaídas, sino de curar a los pacientes.

Intentando aclarar este hecho, se llevó a cabo el ensayo fase II PERSIST 5 (NCT00867113), estudio realizado en Estados Unidos, no aleatorizado, de un solo brazo, con objetivo primario SLR y en el que se administró 400 mg diarios de imatinib durante 5 años a 85 pacientes con GIST localizado operado y de riesgo significativo (es decir, incluyeron tanto riesgo alto como intermedio). La SLR a los 5 años fue del 90%, aunque la tasa de discontinuaciones antes de los 5 años fue del 49% (27).

En la misma línea están, por un lado, el ensayo fase III SSG XXII-GEIS42 (NCT02413736), en el que se randomiza a pacientes con tumores de alto riesgo tras haber completado 3 años de imatinib a continuar hasta 5 años frente a observación y, por otro, el ensayo ImadGIST

(NCT2260505) liderado por el grupo francés, un fase III randomizado que compara 3 años de imatinib frente a 6 en pacientes con riesgo de recaída $\geq 35\%$. Actualmente, ambos en proceso de reclutamiento. Aún habremos de esperar unos años para conocer sus resultados.

En base a los resultados de estos ensayos clínicos fase III, las guías clínicas internacionales (ESMO, NCCN) y nacionales (SEOM, GEIS) recomiendan tratamiento adyuvante con imatinib durante 3 años en pacientes de alto riesgo (1-4). El tratamiento en pacientes de bajo riesgo no está indicado en ninguna de ellas. Por tanto, es esencial establecer de forma correcta el riesgo de recaída de los pacientes con un GIST operado, utilizando para ello los sistemas de clasificación más actualizados (NIH modificada), así como otras herramientas de apoyo para el cálculo individualizado, como los nomogramas de Gold y Rossi o los mapas continuos de Joensuu.

SITUACIONES CONTROVERTIDAS Y PAPEL DEL GENOTIPADO

Hay áreas grises que las guías no aclaran y que siguen generando controversia en su manejo (6). Este es el caso de los pacientes de riesgo intermedio, en los que no hay evidencia suficiente derivada de estudios fase III randomizados para recomendar que sean tratados con imatinib de forma sistemática, con lo que la decisión queda a criterio del médico y paciente. Sin embargo, en esta situación de riesgo intermedio la guía NCCN deja la puerta abierta a realizar un año de imatinib en base a que este tipo de pacientes estaba incluido en el estudio ACOSOG Z9001.

En el caso de la ruptura capsular, la recomendación unánime de las guías es realizar tratamiento adyuvante durante al menos tres años, aunque la duración óptima sería indefinida, lo que es especialmente difícil de plantear en pacientes jóvenes. Por otro lado, Casali presentó en ESMO 2017 los datos del subgrupo de pacientes con ruptura capsular dentro del estudio EORTC 62024 Intergrupo, sin que se encontrara en ellos beneficio ni en SLFI ni SG por recibir tratamiento con imatinib (23). En el análisis exploratorio del estudio SSG XVIII/AIO publicado en *JAMA* el pasado año no se han comunicado los datos a más seguimiento del impacto de la duración de imatinib sobre la ruptura capsular (26).

Aun así, hay consenso en la comunidad científica para considerarlos como tumores con enfermedad micrometastásica y, por tanto, ofrecerles un tratamiento hasta progresión como en la enfermedad diseminada. Por último, en situaciones de cirugía de borde afecto (R1), la reescisión puede contemplarse en casos seleccionados, aunque las recomendaciones no son unánimes al no estar claro que esta actitud impacte en la supervivencia. Ante todo, primero es necesario clasificar al paciente según su riesgo de recaída, pues en casos de tumores de bajo riesgo,

y cuando la ampliación de bordes pueda implicar una alteración funcional severa, es obligado comentar con el paciente la posibilidad de una actitud expectante frente a una acción quirúrgica agresiva con secuelas funcionales.

La integración del genotipo en los sistemas de clasificación de riesgo sigue siendo un tema discutido, pero podría ser de ayuda para establecer mejor el riesgo de recaída de los pacientes. Las únicas recomendaciones específicas realizadas por las guías clínicas respecto al genotipo son las siguientes:

- En tumores con la mutación resistente en PDGFRA D842V, no debe realizarse tratamiento con imatinib adyuvante, dado que no aporta beneficio.
- En tumores WT con presencia de mutación NF1 debe evitarse el tratamiento adyuvante. En el resto de casos WT –que son la mayoría–, se necesitan más datos de ensayos clínicos para una recomendación sistemática de cómo proceder y, por el momento, la decisión de iniciar tratamiento con imatinib adyuvante debe ser individualizada.
- En tumores con mutaciones del exón 9 se desconoce cuál es la dosis óptima de imatinib. Extrapolando los datos obtenidos en enfermedad diseminada, parece que la dosis de 800 mg diarios podría ser más eficaz. Sin embargo, no hay estudios en adyuvancia que valoren dicha dosis, por lo que este escenario no está aprobado.
- Para el resto de mutaciones parece claro el beneficio con imatinib a la dosis estándar de 400 mg diarios.

El grupo GEIS comunicó en ESMO 2014 los resultados de un estudio retrospectivo para valorar la influencia del genotipado en el riesgo de recaída que se realizó en una muestra de 394 GIST localizados. Con una mediana de seguimiento de 84 meses, la SLR a los 7 años fue del 60% para los tumores de riesgo intermedio y del 34% para los de alto riesgo ($p = 0,0001$). Cuando se analizó el impacto que tenía la presencia de la delección de los codones 557-558 del exón 11 en el riesgo de recaída para los tres grupos de riesgo, se objetivó un detrimento en la SLR a 7 años en el grupo de riesgo intermedio, en este caso, del 26% ($p = 0,009$), un valor muy similar al que presentaban los pacientes de alto riesgo. Tras el análisis multivariante, la presencia de la delección 557-558 se mantuvo como un factor de pronóstico independiente para SLR ($p = 0,042$) (28).

En la misma línea, el grupo de Wozniak publicó resultados pronósticos similares tras el análisis retrospectivo de una serie de 1.056 pacientes con GIST localizado (R1/RO). En el análisis multivariante encontraron también que el genotipo era un factor independiente de mal pronóstico ($p < 0,0001$). Con una mediana de seguimiento de 52 meses, la presencia de mutaciones del exón 9 (HR 1,47, $p = 0,037$) y la delección 557-558 del exón 11 en tumores gástricos (HR 1,45, $p = 0,004$) suponía unas tasas de SLR a los 5 años del 37,9% y 33,1%, respec-

tivamente. En base a esto, establecieron un algoritmo de manejo del GIST localizado, de forma que aquellos pacientes con GIST gástrico de riesgo intermedio y delección 557-558 debían tratarse con imatinib durante 3 años ante las altas posibilidades de recaída, muy similares a las de los tumores de alto riesgo (29).

CORRESPONDENCIA:

Virginia Martínez Marín
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario La Paz
Paseo de la Castellana, 261
28046 Madrid
e-mail: virgimarín9@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Poveda A, García del Muro X, López-Guerrero JA, et al. GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer treatment reviews* 2017;55:107-19.
2. Poveda A, Martínez V, Serrano C, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). *Clinical & translational oncology* 2016;18(12):1221-8.
3. Group ESESNW. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology* 2014;25(Suppl. 3):iii21-6.
4. Von Mehren M, Randall RL, Benjamin RS, et al. Soft Tissue Sarcoma, Version 2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *JNCCN* 2016;14(6):758-86.
5. Lian X, Feng F, Guo M, et al. Meta-analysis comparing laparoscopic versus open resection for gastric gastrointestinal stromal tumors larger than 5 cm. *BMC Cancer* 2017;17(1):760.
6. Fernández Hernández JA, Martínez-Marín V. Actualización y revisión del manejo de los tumores del estroma gastrointestinal GIST. Madrid: Arán Ediciones; 2018.
7. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Human pathology* 2002;33(5):459-65.
8. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Seminars in diagnostic pathology* 2006;23(2):70-83.
9. Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Human pathology* 2008;39(10):1411-9.
10. Martín-Broto J, Martínez-Marín V, Serrano C, et al. Gastrointestinal stromal tumors (GISTs): SEAP-SEOM consensus on pathologic and molecular diagnosis. *Clinical & Translational Oncology* 2017;19(5):536-45.
11. Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, et al. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. *EJSO* 2011;37(10):890-6.
12. Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *The Lancet Oncology* 2012;13(3):265-74.
13. Gold JS, Gonen M, Gutiérrez A, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour: a retrospective analysis. *The Lancet Oncology* 2009;10(11):1045-52.
14. Rossi S, Miceli R, Messerini L, et al. Natural history of imatinib-naïve GISTs: a retrospective analysis of 929 cases with

- long-term follow-up and development of a survival nomogram based on mitotic index and size as continuous variables. *Am J Surg Pathol* 2011;35(11):1646-56.
15. Ng EH, Pollock RE, Munsell MF, et al. Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Annals of surgery* 1992;215(1):68-77.
 16. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Annals of surgery* 2000;231(1):51-8.
 17. Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347(7):472-80.
 18. Martínez-Marín V, Maki RG. Knowns and Unknowns of Gastrointestinal Stromal Tumor Adjuvant Therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2016;45(3):477-86.
 19. DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Long-term results of adjuvant imatinib mesylate in localized, high-risk, primary gastrointestinal stromal tumor: ACOSOG Z9000 (Alliance) intergroup phase 2 trial. *Ann Surg* 2013;258(3):422-9.
 20. Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373(9669):1097-104.
 21. Corless CL, Ballman KV, Antonescu CR, et al. Pathologic and molecular features correlate with long-term outcome after adjuvant therapy of resected primary GI stromal tumor: the ACOSOG Z9001 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15):1563-70.
 22. Casali PG, Le Cesne A, Poveda Velasco A, et al. Time to Definitive Failure to the First Tyrosine Kinase Inhibitor in Localized GI Stromal Tumors Treated With imatinib As an Adjuvant: A European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Intergroup Randomized Trial in Collaboration With the Australasian Gastro-Intestinal Trials Group, UNICANCER, French Sarcoma Group, Italian Sarcoma Group, and Spanish Group for Research on Sarcomas. *J Clin Oncol* 2015;33(36):4276-83.
 23. G. Casali P, Le Cesne A, Poveda A, et al. LBA55 Time to definitive failure to the first tyrosine kinase inhibitor in localized gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with imatinib as an adjuvant: Final results of the EORTC STBSG, AGITG, UNICANCER, FSG, ISG, and GEIS randomized trial; 2017.
 24. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *Jama* 2012;307(12):1265-72.
 25. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al. Adjuvant imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2016;34(3):244-50.
 26. Joensuu H, Wardelmann E, Sihto H, et al. Effect of KIT and PDGFRA Mutations on Survival in Patients With Gastrointestinal Stromal Tumors Treated With Adjuvant imatinib: An Exploratory Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncology* 2017;3(5):602-9.
 27. Raut CP, Espat NJ, Maki RG, et al. Extended treatment with adjuvant imatinib (IM) for patients (pts) with high-risk primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): The PERSIST-5 study. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11009-.
 28. Broto JM, Calabuig S, Rubio J, et al. 1416P Dintegrating genotype in risk classification for gist recurrence. A spanish group for sarcoma research (GEIS) study. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl. 4):iv495-iv596.
 29. Wozniak A, Rutkowski P, Schoffski P, et al. Tumor genotype is an independent prognostic factor in primary gastrointestinal stromal tumors of gastric origin: a european multicenter analysis based on ConticaGIST. *Clin Cancer Res* 2014;20(23):6105-16.

GIST: tratamiento para la enfermedad avanzada

A. ESTIVAL, C. BALAÑA, M. DOMENECH, L. ANGELATS

ICO-B-ARGO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona

RESUMEN

El GIST es un tumor resistente a quimioterapia, con menos de un 5% de respuestas. Imatinib, inhibidor de tirosina quinasa de KIT y PDGFR, es el tratamiento de elección en primera línea en pacientes con GIST avanzado, a dosis de 400 mg/d, con tasas de respuesta del 45%, SLP de 18 meses y SG de 55 meses.

Las dos opciones en segunda línea son sunitinib e imatinib a 800 mg (esta segunda alternativa parece más beneficiosa para los pacientes portadores de mutación de KIT en exón 9). Regorafenib es el único fármaco aprobado en tercera línea. El conocimiento del perfil mutacional tiene un valor pronóstico y predictivo de respuesta que, probablemente, en un futuro nos ayudará a seleccionar mejor los tratamientos para pacientes con genotipo específico. El papel de la cirugía en el estadio avanzado es controvertido, aunque puede plantearse de manera individualizada en casos con enfermedad oligometastásica en respuesta al tratamiento y siempre que se prevea una cirugía completa.

PALABRAS CLAVE: GIST Avanzado. Tratamiento. Imatinib. Sunitinib. Regorafenib.

GIST: TRATAMIENTO PARA LA ENFERMEDAD AVANZADA

El GIST es el clásico ejemplo de tumor resistente a quimioterapia, con menos de un 5% de respuestas y una supervivencia mediana de 14 meses. El estudio molecular de estos tumores (tema tratado en capítulos previos) ha facilitado el desarrollo de terapias diana, como los inhibidores de tirosina quinasa. La mayoría de los GIST expresan KIT, y su mutación es la causa de la activación constitutiva más frecuente en estos tumores. Mesilato de imatinib (STI571, Gleevec™, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Suiza) es un inhibidor de tirosina quinasa selectivo

ABSTRACT

GISTs are tumor resistant to chemotherapy, with less than 5% of cases responding. Imatinib, a tyrosine kinase inhibitor against KIT and PDGFR is the front line treatment in patients with advanced GIST. At a dose of 400 mg/d, 45% patients achieve a response, 18 months of PFS and 55 months of OS.

Sunitinib and imatinib at 800 mg are both options that can be used as a second line treatment; this last alternative seems more beneficial for patients carrying the KIT mutation in exon 9. Regorafenib is the only drug approved as a third line treatment. The knowledge of the mutational profile has a prognostic and predictive value and, hopefully, in the near future, will help us to select the best approach for patients carrying a specific genotype. The role of surgery in the advance setting is controversial but might be considered in cases with oligometastatic disease, when it is responding to treatment and only when a complete surgery is feasible.

KEY WORDS: Advanced GIST. Treatment. Imatinib. Sunitinib. Regorafenib.

para ABL, BCR-ABL, KIT y PDGFR, y es el tratamiento de elección en pacientes con GIST avanzado, metastásico o irresecable quirúrgicamente.

La dosis estándar de imatinib es de 400 mg/día, y fue determinada a raíz de dos ensayos clínicos fase III aleatorizados, el EORTC-ISG-AGITG y el NASG-S0033 (1,2). Estos dos estudios incluyeron pacientes con GIST metastásico o irresecable, con expresión de KIT, y fueron aleatorizados a recibir imatinib a dosis de 400 u 800 mg/día. El primer estudio tenía como objetivo primario la supervivencia libre de progresión (SLP) y el segundo, la supervivencia global (SG). Aunque en el ensayo

de la EORTC inicialmente los datos demostraban una mejoría en SLP en la rama de dosis altas, esto no se confirmó con un mayor seguimiento. Ninguno de los dos demostró un impacto sobre la SG, aunque sí una mayor toxicidad en los pacientes que recibían la dosis superior.

Así pues, la SLP con imatinib a dosis de 400 mg fue de 18 meses y la SG, de 55 meses. Las tasas de respuesta con 400 mg fueron similares en ambos estudios: 5% de casos con respuesta completa; 40% y 45%, respuesta parcial y 25% y 32%, con enfermedad estable (1,2).

Los efectos adversos grado 3-4 más frecuentes fueron la anemia, granulocitopenia, edema, fatiga, náusea, diarrea y dolor pleurítico. No obstante, la mayoría de toxicidades fueron moderadas.

Otro dato interesante que aportaron estos estudios fue la respuesta al aumento de dosis, ya que en los pacientes que progresaban a la dosis de 400 mg se permitía aumentar la dosis a 800 mg. En ambos estudios se vio una estabilización de la enfermedad al incrementar la dosis (29% y 28%) e incluso algunas respuestas (2% y 3%) (3).

Por otro lado, cabe añadir en este apartado que datos procedentes de otros estudios indican que, en los pacientes intervenidos de GIST de alto riesgo que progresan después de completar un tratamiento adyuvante con imatinib, el retratamiento sigue siendo efectivo (84% de respuestas). Así pues, la primera línea de tratamiento en pacientes que han finalizado la adyuvancia sigue siendo imatinib (4).

IMPACTO DEL GENOTIPADO EN EL TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Aunque durante mucho tiempo la primera línea estándar en todos los pacientes con GIST metastásico o irre-

secable ha sido imatinib, actualmente se conoce que no todos los pacientes responden igual. Esto se debe a que los tumores presentan mutaciones con diferente sensibilidad, e incluso algunas de ellas son totalmente resistentes.

En los dos estudios previamente mencionados (EORTC y NASG), se estudió el perfil mutacional del GIST. Uno de los resultados a destacar es que los pacientes portadores de la mutación en exón 11 de KIT tenían una SLP y SG superior al resto. La SG para los pacientes con mutación de KIT en exón 11 fue de 60 meses, mientras que fue de 38,4 meses en los portadores de mutación en exón 9 y 49 meses para los *wild type* (sin mutación en KIT ni PDGFRA). No obstante, la única diferencia estadísticamente significativa fue entre la mutación en el exón 11 y en el resto de población (5,6). Las tasas de respuesta a imatinib (respuesta completa o parcial) también fueron mejores para los pacientes con mutación en el exón 11: 71,7% frente a 44,4% y 44,6% en caso de mutación en el exón 9 y *wild type*, respectivamente, y el tiempo a la progresión tumoral fue de 24,7 meses frente a 16,7 meses (exón 9) y 12,8 meses (*wild type*) (5) (Tabla I).

El estudio de la EORTC indicó que los pacientes portadores de la mutación en el exón 9 tenían una mayor SLP con la dosis de 800 mg respecto al resto de pacientes. Sin embargo, en el estudio NASG-S0033 no se confirmó un impacto en SLP ni en SG, aunque la tasa de respuesta sí fue mayor (5,7). Posteriormente, se publicó el metanálisis que revisó los 1.640 pacientes tratados en ambos ensayos (8). La presencia de la mutación en el exón 9 de KIT fue el único factor predictivo de respuesta al tratamiento con altas dosis (47% con dosis de 800 mg/día frente al 21% con dosis de 400 mg/día, $p = 0,0037$) que confería, además, un aumento en SLP. No obstante,

TABLA I
TASAS DE RESPUESTA A IMATINIB SEGÚN EL GENOTIPO (5)
Tumor genotype vs. objective clinical response for all CD117 + tumors

Response	Genotype															
	KIT 8		KIT 9		KIT 11		WT		KIT 13		KIT 17		PDGFRA 12		PDGFRA 18	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
CR			1	3.1	18	6.4	3	4.5	0	0.0						
PR	1	100.0	11	34.4	162	57.2	22	32.8	2	40.0	1	25.0	1	100.0	1	25.0
SD			12	37.5	53	18.7	19	28.4	1	20.0	2	50.0			2	50.0
PD			3	9.4	18	6.4	12	17.9	1	20.0	1	25.0			1	25.0
NA			5	15.6	32	11.3	11	16.4	1	20.0						
	1		32		283		67		5		4		1		4	

Nota: Responses were reported for both confirmed and unconfirmed tumor from eligible patients.

KIT 8: mutation of KIT exon 8; WT: wild type (no mutation of KIT or PDGFRA); CR: complete response; PR: partial response; SD: stable disease; PD: progressive disease; NA: not assessable.

dado que estos datos no se traducen en un impacto en SG, el uso de imatinib a dosis de 800 mg/día en pacientes portadores de mutación de KIT en el exón 9 sigue siendo un tema de controversia (Fig. 1). Su elección debe individualizarse para cada paciente teniendo en cuenta los posibles beneficios y toxicidad.

Aunque infrecuente, y poco representada en los estudios realizados, los pacientes con la mutación más frecuente de PDGFRA, la D842V, son completamente resistentes a imatinib (9). Ningún estudio ha demostrado respuestas y, en los pacientes que han conseguido una estabilización de la enfermedad, esta ha durado unos pocos meses. Así pues, actualmente están probándose moléculas diana contra este genotipo específico, algunas de ellas con resultados esperanzadores, como crenolanib y avapritinib (BLU-285) (10,11). Otras mutaciones menos frecuentes de PDGFRA también han demostrado resistencia a imatinib *in vitro* (D842Y, D843-843IM), mientras que algunas, como la V561D, son extremadamente sensibles, con datos de respuesta parecidos a la mutación en exón 11 de KIT (7,9,12).

Finalmente, recopilando todos estos datos, podemos concluir que el conocimiento de la biología molecu-

lar del tumor nos aporta una información pronóstica y predictiva, importante antes del inicio de una terapia. Probablemente, en un futuro cercano será determinante para aplicar el tratamiento adecuado a cada paciente y mutación.

TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

La eficacia citotóxica de imatinib puede verse a partir de las 4 semanas de su inicio, cuando se produce el fenómeno llamado “degeneración mixoide”, en el que las células neoplásicas son sustituidas por un material mixoide compuesto por células necróticas (13). Aun así, imatinib no es únicamente un agente citotóxico, sino que también es citostático, de modo que algunas de las células del GIST pueden permanecer en modo quiescente y, a lo largo del tiempo, desarrollar mutaciones de resistencia al tratamiento y proliferar (14). Las mutaciones primarias (que se dan hasta en un 15% de casos) y la aparición de mutaciones de resistencias secundarias llevan a una inevitable progresión tumoral (15). Así pues, aunque se trata de un tratamiento bien tolerado y ofrece un prolongado periodo de supervivencia libre de progresión (con una mediana de 24 meses) (1), la eficacia de imatinib está limitada a dichas mutaciones.

Antes de plantear un cambio de actitud terapéutica en pacientes con GIST metastásico en tratamiento con imatinib, deben tomarse una serie de consideraciones: confirmar que se trate de una progresión real y no de una respuesta tipo CHOI (16), asegurar que el paciente está cumpliendo correctamente con la posología y descartar interacciones farmacológicas que reduzcan los niveles sanguíneos del fármaco (17,18). Una vez confirmada la progresión, deben plantearse las diferentes alternativas.

El aumento de dosis de imatinib, de 400 mg/día a 800 mg/día, puede ser una opción. En los dos estudios comentados previamente en primera línea (EORTC-ISG-AGITG y el American Intergroup study -S0033), los pacientes que progresaban y hacían cruzamiento a la rama de 800 mg/día obtuvieron respuestas parciales o enfermedad estable (30% en ambos ensayos) (1,2). En el estudio de la EORTC, el tiempo medio a la progresión fue únicamente de 81 días, aunque el 18% de los pacientes se mantuvo sin progresión durante 1 año más después del incremento de la dosis (3).

La otra opción de tratamiento en segunda línea es Sunitinib. Maleato de sunitinib (SUTENT, SU11248; Pfizer, Nueva York, Estados Unidos) es un inhibidor multiquinasa activo frente a KIT, PDGFRA y las tres isoformas del receptor de VEGF, característica que le diferencia de imatinib. El estudio fase III, que le dio la aprobación en segunda línea, aleatorizó (2:1) 312 pacientes con GIST avanzado en progresión a imatinib a recibir sunitinib a dosis de 50 mg durante 4 semanas en ciclos de 6 semanas o placebo (19). La SLP en los pacientes

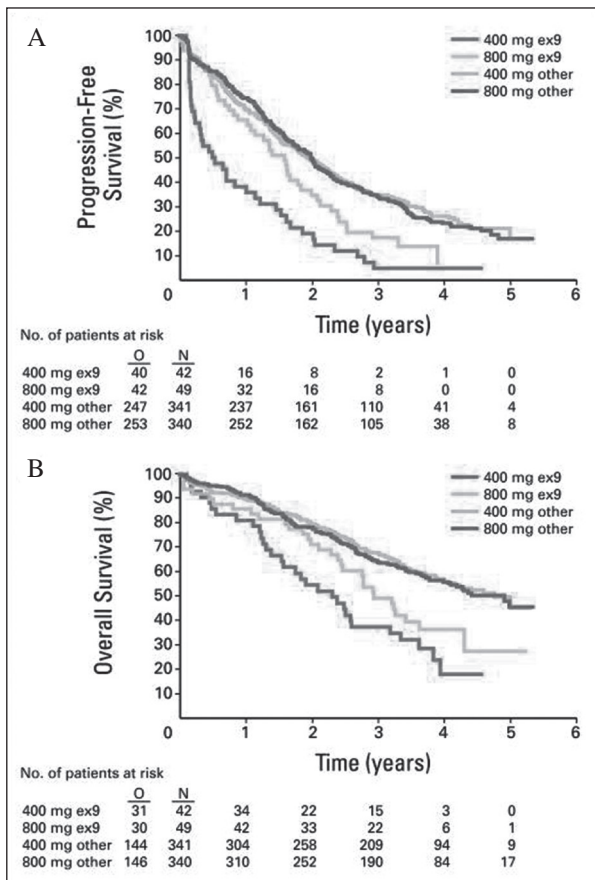


Fig. 1. SLP y B: SG según genotipado en pacientes tratados con Imatinib a 400 mg/día y 800 mg/día (8).

tratados con sunitinib fue de 27,3 semanas frente a 6,4 semanas en la rama control (HR 0,33, 95% CI 0,23-0,47; $p < 0,0001$). La respuesta al tratamiento fue modesta, con un 7% de respuestas parciales, aunque con un 58% de pacientes con enfermedad estable.

Las toxicidades grado 3 más comunes fueron fatiga, síndrome mano-pie, hipertensión, diarrea y trastornos hematológicos en las tres series, aunque cabe destacar que la fatiga en cualquier grado se dio hasta en un 20% en pacientes con placebo (frente al 29% en la rama del fármaco). Estudios posteriores han observado que la hipertensión parece correlacionarse con la eficacia al tratamiento (20). Otros efectos adversos característicos de sunitinib son el cambio en la coloración de la piel y el pelo, la estomatitis y el hipotiroidismo. La posología de sunitinib a 37,5 mg/día de manera continua es una alternativa eficaz, con un mejor perfil de seguridad (21).

Un estudio intentó dilucidar el mejor tratamiento de segunda línea entre la escalada de imatinib a 800 mg/día o sunitinib en pacientes con GIST portadores de la mutación en el exón 11 de KIT (22). Se trata de un estudio retrospectivo en el que se evaluaron 79 pacientes (64%) que habían recibido imatinib 800 mg/día y 44 (36%) a los que se les había administrado sunitinib (28 pacientes con el esquema de 50 mg 4 semanas *on/2 off* y 16 tratados con 37,5 mg continuado). Los pacientes que progresaban al aumento de dosis de imatinib se trataban con sunitinib. Se observó un beneficio clínico en 46 de los 79 pacientes (58,2%) del grupo de escalada de dosis a 800 mg/día, con respuesta parcial en el 18,9%. En el grupo de sunitinib, un 65,9% de pacientes (29 de 44) tuvo un beneficio clínico, con un 31,8% de pacientes (14 de 44) con respuesta parcial. Las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas ni en beneficio clínico ni en tasa de respuestas ($p = 0,5194$ y $p = 0,1660$).

El tiempo a la progresión fue mejor en los pacientes que recibían sunitinib: 10 meses (95% CI, 9,7-10,9) frente a 5 meses (95% CI, 3,6-6,7) para los tratados con imatinib a 800 mg/día ($p = 0,012$). Un análisis de subgrupos determinó que imatinib era menos efectivo en los pacientes que tenían una delección en el exón 11 de KIT que en los pacientes portadores de otra mutación en dicho exón. No se observaron diferencias significativas en SG, probablemente por el cruzamiento, así como tampoco en la eficacia de los dos esquemas de sunitinib.

Así pues, podemos concluir que las dos alternativas en segunda línea son sunitinib y el aumento de dosis de imatinib a 800 mg/día. Esta segunda opción parece más beneficiosa para los pacientes portadores de mutación en exón 9. Del mismo modo, los pacientes con esta mutación (exón 9 de KIT) obtienen un mayor beneficio clínico que los pacientes con tumores con mutación en el exón 11 (58% frente al 34% en beneficio clínico y 37% frente al 5% en respuestas, respectivamente; $p = 0,002$), con mejor SLP y SG. Por otro lado,

los pacientes con mutaciones secundarias en el exón 13 y 14 de KIT parecen beneficiarse más del tratamiento con sunitinib que aquellos con mutación en el exón 17 y 18 de KIT (7,8 frente a 2,3 meses en SLP [$p = 0,0157$] y 13 frente a 4 meses en SG [$p = 0,16$]) (23).

TRATAMIENTO TRAS PROGRESIÓN A SUNITINIB

Actualmente, el único tratamiento aprobado a la progresión de sunitinib es regorafenib.

Regorafenib es un fármaco inhibidor multiquinasa que bloquea quinasas implicadas en la angiogénesis (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 y TIE2), la oncogénesis (KIT, RET, RAF-1, BRAF y BRAFV600E) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). Estudios preclínicos demostraron la actividad del fármaco en GIST y otros modelos tumorales (24), por lo que prosiguió su investigación centrada en pacientes con GIST en un estudio fase 2. En este estudio, se confirmó su actividad en pacientes con GIST resistentes a tratamientos tirosina quinasa previos, consiguiendo una SLP de 10 meses (25). A raíz de estos datos, se decidió realizar el estudio fase III aleatorizado contra placebo (2:1), en el que se incluyeron pacientes con GIST metastásico o irreseccable en progresión a imatinib y/o sunitinib (el 97% había recibido previamente ambos fármacos) (26). Regorafenib fue prescrito a dosis de 160 mg/día durante 3 semanas en ciclos de 4 semanas y las toxicidades grado 3 más frecuentes fueron la hipertensión (23,5%), el síndrome mano-pie (19,7%) y la diarrea (5,3%). El síndrome mano-pie, en cualquier grado, se dio en más de la mitad de los pacientes tratados (56,1%).

La SLP fue de 4,8 meses para los pacientes que recibieron Regorafenib frente a 0,9 meses para el grupo de placebo (HR 0,27; 95% CI, 0,19-0,39; $p < 0,0001$), y en el 75,9% de pacientes tratados con regorafenib (101 de 133) se objetivó un beneficio clínico (4,5% respuesta parcial y 71,4% enfermedad estable). Estos datos no impactaron en la SG, probablemente por el entrecruzamiento de pacientes.

TRATAMIENTO A LA PROGRESIÓN A IMATINIB, SUNITINIB Y REGORAFENIB

Dado que no hay tratamientos aprobados a la progresión de estos tres fármacos tirosina quinasa, la primera actitud a considerar es la inclusión de los pacientes en un ensayo clínico.

Otra alternativa a plantear puede ser el retratamiento con imatinib o con alguno de los agentes tirosina quinasa recibidos previamente, aunque la eficacia es escasa y no parece impactar en la calidad de vida, por lo que en estos casos hay que tener en cuenta el balance riesgo-beneficio (27,28).

Otros tratamientos tirosina quinasa, como sorafenib, pazopanib y ponatinib, han sido testados en pacientes con GIST, aunque la evidencia es menor. Sorafenib (Nexavar, Bayer Healthcare Pharmaceuticals y ONYX Pharmaceuticals) demostró actividad en pacientes con GIST en progresión a imatinib y sunitinib en dos estudios fase II (29,30). La dosis utilizada fue de 400 mg/12 horas, obteniendo respuestas en el 13% de los pacientes y enfermedad estable en más del 50%. La SLP fue de 4,9 y 5,3 meses en cada uno de los estudios y la SG de 9,7 y 13 meses. Por tanto, tanto los datos de eficacia como la toxicidad son muy parecidos a los obtenidos con regorafenib.

Pazopanib (Votrient, GlaxoSmithKilne, Philadelphia, PA) también ha sido ensayado en el mismo perfil de pacientes en dos estudios. El estudio fase II PAZOGIST obtuvo una SLP a 4 meses del 45% (frente al 18% con placebo; $p = 0,03$) y SLP de 3,4 meses. Posteriormente, otro estudio reportó una SLP de 1,9 meses (31,32). Así pues, en conclusión, pazopanib tampoco aporta mayor eficacia que regorafenib.

Ponatinib es un fármaco inhibidor de KIT –incluyendo los casos con mutación en el exón 17– y de PDGFRA. Se han presentado datos prometedores del estudio fase II en pacientes pretratados con varias líneas (el 74% de casos había recibido 4 líneas). El beneficio clínico en portadores de la mutación primaria en el exón 11 fue del 55% (33). Actualmente hay otro ensayo fase II en reclutamiento (POETIG).

Para concluir, con los datos de los que disponemos en la actualidad podemos decir que el retratamiento puede ser una opción en pacientes seleccionados y que el resto de tratamientos ensayados tiene poca evidencia que apoye su uso.

TRATAMIENTOS EN FASE DE INVESTIGACIÓN

Afortunadamente, en los últimos años se han iniciado estudios con nuevos fármacos (valatinib, masatinib, crenolanib, avapritinib, DCC-2618) en pacientes con esta patología, algunos de ellos con resultados prometedores, aunque aún iniciales (10,11,34,35).

Todo indica que en los próximos años el tratamiento del GIST metastásico puede sufrir cambios interesantes (al menos en genotipos específicos) gracias a la incorporación de nuevas terapias eficaces en pacientes portadores de mutaciones infrecuentes.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

El tratamiento quirúrgico del GIST metastásico ha sido, y sigue siendo, tema de controversia, por lo que merece un apartado propio en este capítulo. Muy proba-

blemente debido a la supervivencia prolongada de estos pacientes, incluso en enfermedad avanzada, las intervenciones sobre el tumor primario y las metástasis son tema de constante investigación.

En muchos tumores, incluyendo el sarcoma, la metastasectomía ha conseguido aumentar el tiempo libre de enfermedad o incluso su curación. Diversos estudios retrospectivos han objetivado una mejoría en supervivencia en pacientes en respuesta a imatinib sometidos a una cirugía completa de las metástasis (36,37). La cirugía parcial o *debulking* no parece impactar en el pronóstico (38).

Teóricamente, la resección de lesiones metastásicas debería eliminar las células quiescentes y evitar o retrasar la aparición de mutaciones de resistencia a imatinib. No obstante, desafortunadamente, no se han podido realizar estudios prospectivos aleatorizados con un gran número de pacientes, y es poco probable que puedan llevarse a cabo en un futuro, con lo que la evidencia sobre este tema es limitada.

En un estudio con 39 pacientes diagnosticados de GIST con metástasis hepáticas, se objetivó mejor supervivencia en aquellos que se trataban con imatinib neoadyuvante (durante 6 meses) y cirugía seguida de imatinib que en los que recibían únicamente imatinib. La supervivencia a 1 año fue del 100% en el primer grupo y del 89% en el segundo, mientras que a 3 años fue del 85% frente al 60%, respectivamente (39). Las diferencias en supervivencia entre los dos grupos fueron estadísticamente significativas, e incluso se beneficiaron los pacientes con escasa respuesta a imatinib.

Un segundo estudio prospectivo fase III intentó reclutar pacientes con GIST metastásico en respuesta a imatinib (tratados durante 3-12 meses) y aleatorizarlos a seguir con el tratamiento o realizar cirugía de la enfermedad residual y seguir con imatinib. El estudio se cerró prematuramente por falta de reclutamiento, con 41 pacientes (de los 210 planeados). La SLP a 2 años fue del 57,7% en los pacientes solo con imatinib y del 88,4% en la rama de cirugía, mientras que la SG fue de 49 meses en el primer grupo y no se alcanzó en el segundo. No se consiguieron diferencias estadísticamente significativas entre la SG en las dos ramas de tratamiento, aunque sí hubo indicios de que la cirugía podía tener un beneficio (40). Cabe destacar que ningún paciente incluido tenía metástasis hepáticas.

Uno de los últimos estudios publicados sobre el tema intentó buscar factores prequirúrgicos que impactaran sobre la supervivencia en pacientes con GIST que recibían cirugía de la enfermedad metastásica (41). Se concluyó que los pacientes oligometastásicos y en respuesta al tratamiento sistémico serían los mejores candidatos para la cirugía de las metástasis, aunque algunos pacientes en progresión podrían beneficiarse en menor grado. El tiempo de tratamiento con imatinib previo a la cirugía no fue factor pronóstico.

La recomendación de cirugía de las metástasis en pacientes con GIST metastásico debe proponerse en caso de que la enfermedad sea oligometastásica y se encuentre en respuesta al tratamiento, siempre que se prevea una cirugía completa. La resección del tumor primario tiene un objetivo diferente, por lo que debe considerarse como tratamiento paliativo en pacientes que presenten síntomas como el sangrado, el dolor, la oclusión o la perforación.

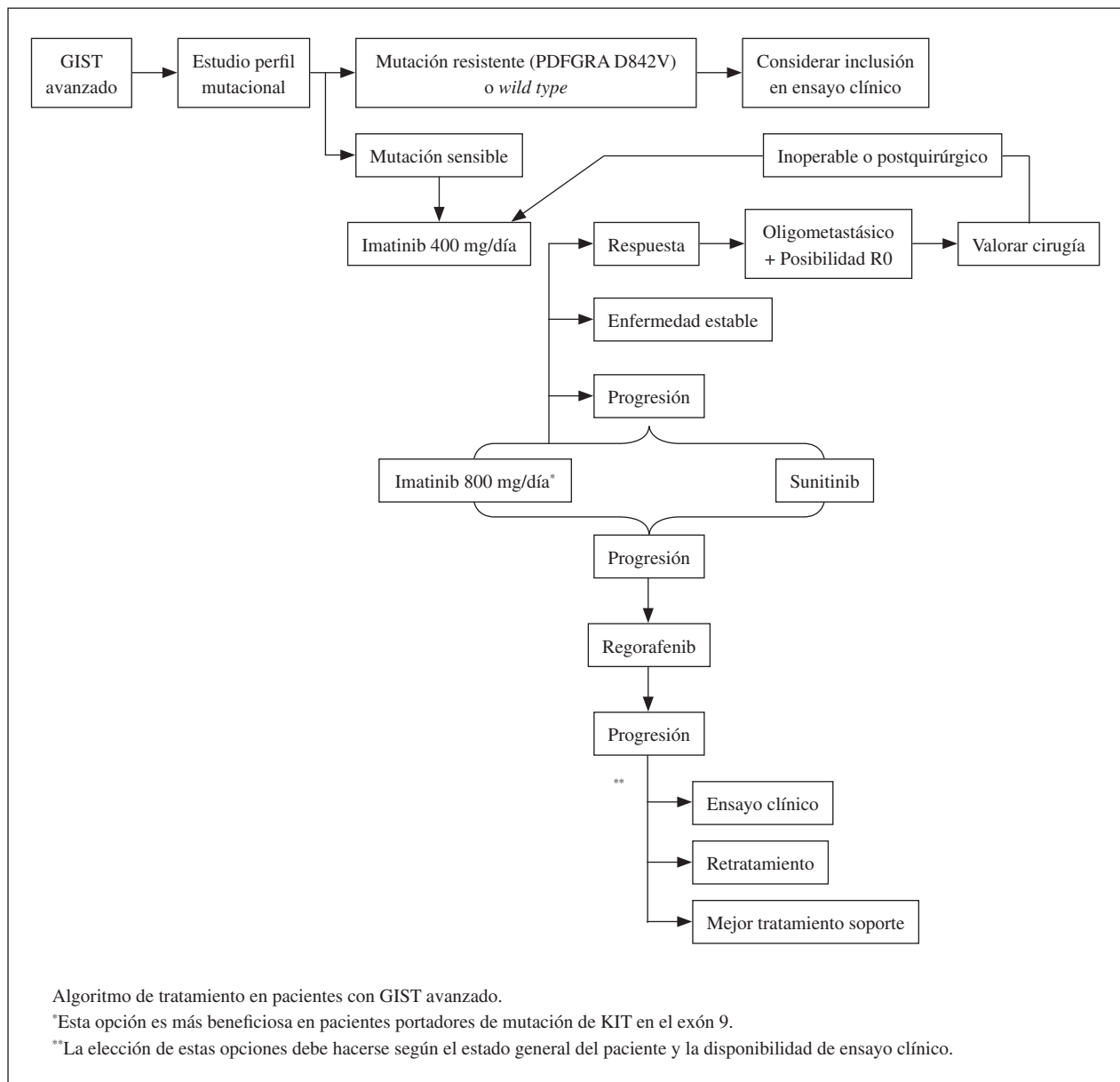
En cualquier caso, sí puede determinarse que en pacientes metastásicos con intervención completa y libres de enfermedad debe mantenerse el tratamiento con imatinib de por vida, ya que la persistencia de enfer-

medad microscópica no tratada lleva a una inevitable progresión y se ha demostrado que, aunque en el momento de la progresión se reintroduzca imatinib, no todos los pacientes responden de nuevo (42).

CORRESPONDENCIA:

Anna Estival
ICO-B-ARGO. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Carretera de Canyet, s/n
08916 Badalona, Barcelona
e-mail: aestival@toncolgia.net

ANEXO 1: ALGORITMO DE TRATAMIENTO DEL GIST AVANZADO



BIBLIOGRAFÍA

1. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet* 2004;364(9440):1127-34.
2. Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol* 2008;26(4):626-32.
3. Zalcberg JR, Verweij J, Casali PG, et al. Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005;41(12):1751-7.
4. Reichardt P, Hartmann JT, Hall KS, et al. Response to imatinib Rechallenge of GIST That Recurs Following Completion of Adjuvant imatinib Treatment - the First Analysis in the SSGXVIII/AIO Trial Patient Population. *Eur J Cancer* 2011;47(Supl. 2):15.
5. Heinrich MC, Owzar K, Corless CL, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5360-7.
6. Heinrich MC, Rankin C, Blanke CD, et al. Correlation of Long-term Results of imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors With Next-Generation Sequencing Results: Analysis of Phase 3 SWOG Intergroup Trial S0033. *JAMA Oncol* 2017;3(7):944-52.
7. Debiec-Rychter M, Sciot R, Le Cesne A, et al. KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Cancer* 2006;42(8):1093-103.
8. Gastrointestinal Stromal Tumor Meta-Analysis Group. Comparison of two doses of imatinib for the treatment of unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors: a meta-analysis of 1,640 patients. *J Clin Oncol* 2010;28(7):1247-53.
9. Corless CL, Schroeder A, Griffith D, et al. PDGFRA mutations in gastrointestinal stromal tumors: frequency, spectrum and in vitro sensitivity to imatinib. *J Clin Oncol* 2005;23(23):5357-64.
10. Heinrich MC, Griffith D, McKinley A, et al. Crenolanib inhibits the drug-resistant PDGFRA D842V mutation associated with imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2012;18(16):4375-84.
11. Heinrich MC, Jones RL, Mehren Mv, et al. Clinical activity of BLU-285 in advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 15):11011-.
12. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4342-9.
13. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001;344(14):1052-6.
14. Liu Y, Perdreau SA, Chatterjee P, et al. imatinib mesylate induces quiescence in gastrointestinal stromal tumor cells through the CDH1-SKP2-p27Kip1 signaling axis. *Cancer Res* 2008;68(21):9015-23.
15. Antonescu CR, Besmer P, Guo T, et al. Acquired resistance to imatinib in gastrointestinal stromal tumor occurs through secondary gene mutation. *Clin Cancer Res* 2005;11(11):4182-90.
16. Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1753-9.
17. Demetri GD, Wang Y, Wehrle E, et al. imatinib plasma levels are correlated with clinical benefit in patients with unresectable/metastatic gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2009;27(19):3141-7.
18. Poveda A, Martínez V, Serrano C, et al. SEOM Clinical Guideline for gastrointestinal sarcomas (GIST) (2016). *Clin Transl Oncol* 2016;18(12):1221-8.
19. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368(9544):1329-38.
20. George S, Reichardt P, Lechner T, et al. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib. *Ann Oncol* 2012;23(12):3180-7.
21. George S, Blay JY, Casali PG, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009;45(11):1959-68.
22. Vincenzi B, Nannini M, Fumagalli E, et al. imatinib dose escalation versus sunitinib as a second line treatment in KIT exon 11 mutated GIST: a retrospective analysis. *Oncotarget* 2015.
23. Heinrich MC, Maki RG, Corless CL, et al. Primary and secondary kinase genotypes correlate with the biological and clinical activity of sunitinib in imatinib-resistant gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5352-9.
24. Wilhelm SM, Dumas J, Adnane L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer* 2011;129(1):245-55.
25. George S, Wang Q, Heinrich MC, et al. Efficacy and safety of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of imatinib and sunitinib: a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2012;30(19):2401-7.
26. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):295-302.
27. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(12):1175-82.
28. Yoo C, Ryu MH, Nam BH, et al. Impact of imatinib rechallenge on health-related quality of life in patients with TKI-refractory gastrointestinal stromal tumours: Sub-analysis of the placebo-controlled, randomised phase III trial (RIGHT). *Eur J Cancer* 2016;52:201-8.
29. Wiebe L, Kasza KE, Maki RG, et al. Activity of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): A phase II trial of the University of Chicago Phase II Consortium. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl. 15):10502-.
30. Park SH, Ryu MH, Ryoo BY, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs* 2012;30(6):2377-83.
31. Mir O, Cropet C, Toulmonde M, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(5):632-41.
32. Ganjoo KN, Villalobos VM, Kamaya A, et al. A multicenter phase II study of pazopanib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) following failure of at least imatinib and sunitinib. *Ann Oncol* 2014;25(1):236-40.
33. Heinrich MC, vonMehren M, Demetri GD, et al. A phase 2 study of ponatinib in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy: Initial report. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl. 15):10506-.
34. Le Cesne A, Blay JY, Bui BN, et al. Phase II study of oral masitinib mesilate in imatinib-naive patients with locally advanced or metastatic gastro-intestinal stromal tumour (GIST). *Eur J Cancer* 2010;46(8):1344-51.

35. Joensuu H, De Braud F, Grignani G, et al. Vatalanib for metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST) resistant to imatinib: final results of a phase II study. *Br J Cancer* 2011;104(11):1686-90.
36. Raut CP, Posner M, Desai J, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006;24(15):2325-31.
37. Gronchi A, Fiore M, Miselli F, et al. Surgery of residual disease following molecular-targeted therapy with imatinib mesylate in advanced/metastatic GIST. *Ann Surg* 2007;245(3):341-6.
38. Bauer S, Rutkowski P, Hohenberger P, et al. Long-term follow-up of patients with GIST undergoing metastasectomy in the era of imatinib - analysis of prognostic factors (EORTC-STBSG collaborative study). *Eur J Surg Oncol* 2014;40(4):412-9.
39. Xia L, Zhang MM, Ji L, et al. Resection combined with imatinib therapy for liver metastases of gastrointestinal stromal tumors. *Surg Today* 2010;40(10):936-42.
40. Du CY, Zhou Y, Song C, et al. Is there a role of surgery in patients with recurrent or metastatic gastrointestinal stromal tumours responding to imatinib: a prospective randomised trial in China. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1772-8.
41. Roland CL, Bednarski BK, Watson K, et al. Identification of preoperative factors associated with outcomes following surgical management of intra-abdominal recurrent or metastatic GIST following neoadjuvant tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Surg Oncol* 2018.
42. Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, et al. Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):942-9.