

TESIS DE LA UNIVERSIDAD  
DE ZARAGOZA

2024

316

Ibon Gurruchaga Sotés

# Papel del Tratamiento con Gemcitabina y Dacarbazina en Sarcomas: Factores Pronósticos y Predictivos de Respuesta

Director/es

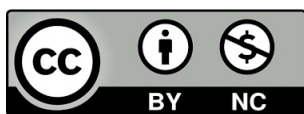
Martínez Trufero, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

ISSN 2254-7606



Prensas de la Universidad  
Universidad Zaragoza



Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**PAPEL DEL TRATAMIENTO CON GEMCITABINA Y  
DACARBAZINA EN SARCOMAS: FACTORES  
PRONÓSTICOS Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA**

Autor

**Ibon Gurruchaga Sotés**

Director/es

Martínez Trufero, Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

2024





# Tesis Doctoral

Papel del Tratamiento con Gemcitabina y  
Dacarbazina en Sarcomas:  
Factores Pronósticos y Predictivos de Respuesta

Autor

Ibon Gurruchaga Sotés

Director

Javier Martínez Trufero

Facultad de Medicina  
2024

# TESIS DOCTORAL

## **Papel del Tratamiento con Gemcitabina y Dacarbazina en Sarcomas: Factores Pronósticos y Predictivos de Respuesta**

**Autor:** Ibon Gurruchaga Sotés

**Director:** Javier Martínez Trufero



**Universidad Zaragoza**

**| Facultad de Medicina |**



Dr. Javier Martínez Trufero  
Director de Tesis  
Zaragoza 23 de Enero de 2024

**Informe final Tesis doctoral:** Papel del Tratamiento con Gemcitabina y Dacarbazina en Sarcomas: Factores Pronósticos y Predictivos de Respuesta

**Doctorando:** Ibón Gurruchaga Sotés.

El desarrollo de este proyecto de investigación del doctorando Ibón Gurruchaga Sotés se ha desarrollado entre los años 2019 a 2024 ajustándose a los requisitos exigidos por la Universidad de Zaragoza y bajo la supervisión de su director.

Una vez analizados los datos , realizada la revisión bibliográfica y la discusión, se han emitido las conclusiones, que considero que se ajustan a una metodología científica rigurosa.

Considero que el estudio responde a cuestiones de relevancia clínica, y que está en condiciones de ser defendido como Tesis Doctoral.

Zaragoza, a 23 de enero de 2024

Firmado :

Dr. Javier Martínez Trufero

Médico adjunto Oncología Médica Hospital Universitario Miguel Servet

Profesor Asociado Departamento Medicina Universidad de Zaragoza



# Agradecimientos

*A Javier Martínez Trufero por toda la ayuda que me ha prestado, porque además de un excelente director de tesis es mejor persona y profesional.*

*A mi familia, a Sergio, a todos mis amigos y a todos los compañeros que he tenido a lo largo de este camino, por haberme apoyado en dos mis proyectos y ser mi sostén.*

*Agradecer a todos los pacientes por su ejemplaridad, porque la sanidad pública es un bien que tenemos que cuidar entre todos.*

*Mila esker guztioi!*



1. Marco Teórico Actual	13
A. Introducción	13
1. Datos epidemiológicos y etiológicos sobre SPB	13
1.1 Incidencia y Mortalidad	13
1.2 Etiología y Factores de Riesgo	15
2. El problema de los SPB como Tumores raros	21
2.1. Nueva clasificación de la OMS de SPB	22
2.2 Subgrupos de SPB	32
B. Abordaje actual en diagnóstico y tratamiento de los SPB	47
1. Dificultades y complejidad	47
2. Multidisciplinariedad	51
3. Centros de referencia	55
4. Algoritmo diagnóstico	61
4.1. Presentación Clínica	61
4.2. Diagnóstico Radiológico	62
4.3. Diagnóstico Patológico	67
4.4 Otros factores pronósticos	80
5. Algoritmo de tratamiento	84
5.1. Enfermedad Localizada	84
5.2. Enfermedad Avanzada	98
C. Gemcitabina en el tratamiento de los SPB	118
1. Características de la Gemcitabina. Mecanismos de acción	118
1.1 Estructura molecular y Mecanismo de Acción	118
1.2 Mecanismos de Resistencia	119
1.3 Farmacodinámica y Toxicidades	121
2. Usos terapéuticos de la Gemcitabina	123



3. Experiencia de Gemcitabina en SPB	125
3.1: Monoterapia	125
3.2. Combinaciones	128
3.3: Desarrollo clínico de Gemcitabina en SPB	136
3.4. Importancia del esquema Gemcitabina - Dacarbazina	137
<b>2. Justificación, Hipótesis y Objetivos</b>	<b>141</b>
A. Justificación del Trabajo	141
B. Hipótesis	141
C. Objetivos	142
Objetivo Principal	142
Objetivos Secundarios	142
<b>3. Material y Métodos</b>	<b>145</b>
A. Tipo de Estudio y Población Diana	145
Criterios de Inclusión	145
Criterios de Exclusión	145
B. Variables Recogidas	146
C. Administración de Tratamiento	149
D. Análisis Estadístico	151
Tamaño muestral	151
Estadística Descriptiva	151
Estadística Inferencial	151
Análisis de supervivencia	152
E. Aspectos Éticos	154
Tratamiento de los datos	154
Conflictos de interés y Financiación	155
<b>4. Resultados</b>	<b>159</b>

A. Estadística Descriptiva	159
1. Datos demográficos	159
1.1 Sexo y Edad	159
1.2 Características de los pacientes	160
2. Características clínico-patológicas del tumor	161
2.1 Características histológicas del tumor	161
2.2 Estadificación Tumoral	163
3. Manejo de enfermedad localizada	168
3.1 Tratamiento perioperatorio	168
3.2 Tratamiento quirúrgico	168
3.3 Resultados en supervivencia	169
4. Manejo de enfermedad metastásica	172
4.1 Tratamientos previos a Gemcitabina - Dacarbazina	172
4.2 Resultados en supervivencia previo a Gemcitabina - Dacarbazina	172
4.3 Tratamientos posteriores a Gemcitabina - Dacarbazina	174
4.4 Resultados en supervivencia posterior a Gemcitabina - Dacarbazina	175
B. Estudio de combinación con gemcitabina - dacarbazina	177
1. Datos Exploratorios de la Combinación	177
1.1 Perfil de Toxicidad	177
1.2 Datos de Reducción de Dosis, Interrupciones y Fin de Tratamiento	178
2. Efectividad de la Combinación	179
2.1 Generalidades	179
2.2 Análisis de Supervivencia	180
2.3 Retratamiento	182
C. Estudio de Factores Pronósticos	184
1. Análisis Inferencial en datos de SLP	184
1.1 Análisis Bivariante	184
1.2 Regresión de COX para SLP	202
2. Análisis Inferencial en datos de SG	206

2.1 Análisis Bivariante	206
2.2. Regresión de COX para SG	228
<b>5. Discusión</b>	<b>238</b>
A. Datos Generales de la Población	238
B. Datos de Efectividad	243
C. Factores Pronóstico y Predictivos de Respuesta	247
1. Factores pronósticos en SLP	247
2. Factores pronósticos en SG	251
D. Últimas Consideraciones	255
1. Manejo en Fase Localizada	255
2. Tratamiento previo a Gemcitabina - Dacarbazina	256
3. Perfil de Toxicidad	258
4. Retratamiento	261
E. Limitaciones del Estudio	263
<b>6. Conclusiones</b>	<b>268</b>
<b>7. Bibliografía</b>	<b>272</b>
<b>8. Anexos</b>	<b>297</b>
Abreviaturas (por orden alfabético)	297
Anexo 1   Directrices para el informe normalizado de SPB - ICCR	300
Anexo 2   Aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)	304
<b>9. Publicación</b>	<b>305</b>







**MARCO TEÓRICO ACTUAL**





# 1. MARCO TEÓRICO ACTUAL

---

## A. INTRODUCCIÓN

### 1. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y ETIOLÓGICOS SOBRE SPB

#### 1.1 Incidencia y Mortalidad

Los Sarcomas de Partes Blandas (SPB), originarios de tejido mesenquimal, comprenden más de 80 entidades diferentes definidas por la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la cual se basa en las características histopatológicas, inmunohistoquímicas (IHQ) y moleculares.

Los sarcomas son consideradas enfermedades raras ya que afectan a menos de 5/100.000 habitantes, mientras que su incidencia, prevalencia, así como mortalidad es difícil de cuantificar. Según el proyecto *RARECARE*, auspiciado por la Unión Europea (UE), la incidencia de los SPB (excluyendo a los tumores del estroma gastrointestinal (GIST)) es de 4-5/100.000 habitantes al año.<sup>(1)</sup> En España, según los datos obtenidos por el *Cancer Incidence in Five Continents (CI5C)* la incidencia de SPB en varones en 2010 fue del 3,3/100.000 habitantes, mientras que en mujeres fue de 2,6/100.000 habitantes, con una tendencia estable desde el inicio de los registros en 1993.<sup>(2)</sup>

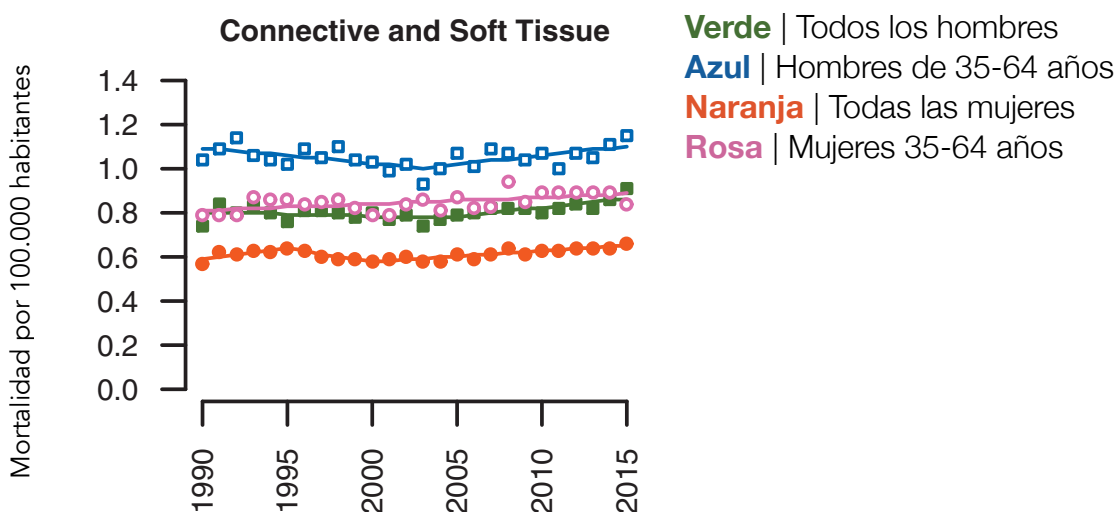
Dentro de los subtipos histológicos, los liposarcomas (LPS) y los leiomiomas (LMS) son los más frecuentes, con una incidencia de <1/100.000/año, comparativamente mayor respecto al resto de SPB que presentan una incidencia <2/1.000.000/año. En cuanto a incidencia por localización del tumor primario, en mujeres la primera localización se da a nivel uterino con una tasa de incidencia cercana a 1/100.000 habitantes, seguida en segundo lugar de la afectación en extremidades y en tercer lugar del tronco. En los varones sin embargo, la principal localización son las extremidades con una incidencia de 0,75/100.000 habitantes, seguido del tronco y de la pelvis en tercer lugar.<sup>(3)</sup> Sin embargo,



parece ser que estos datos infraestiman la incidencia y prevalencia real de estos tumores en la población global, ya que en muchas ocasiones los registros nacionales de neoplasias se realizan en función de la localización del tumor primario y no de la histología. Para confirmar estas sospechas JR. Toro et al analizaron los datos de la *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) entre 1978 y 2001, recogiendo los diagnósticos de sarcomas según la histología (por criterios de la OMS del 2002) y no su localización (salvo los osteosarcomas) y certificaron que la incidencia global de sarcomas incrementaba en un 50%.<sup>(4)</sup>

El hecho de tratarse de una enfermedad rara, conlleva a que las opciones terapéuticas con las que disponemos en la práctica habitual sean escasas, y por lo tanto, la expectativa de vida se vea reducida. La mortalidad global en hombres y mujeres es de 0,9 y 0,6/100.000 respectivamente a nivel de la UE, y con datos superponibles en España, con una mortalidad 0,78 casos/100.000 en varones y 0,60/100.000 en mujeres en 2015, sin grandes variaciones desde el inicio de los registros en 1990 [FIGURA 1].<sup>(5)</sup>

FIGURA 1 | Tendencia en la incidencia de SPB



## 1.2 Etiología y Factores de Riesgo

Se cree que la mayor parte de los SPB son esporádicos, sin una causa subyacente clara conocida. Solo en una mínima parte de estos tumores su génesis de algunos subtipos puede estar parcialmente influenciada por factores genéticos o antecedentes de radioterapia, linfedema u otros carcinógenos.

### 1.2.1 Genética y raza

Son varios los síndromes hereditarios que están asociados a una mayor predisposición para desarrollar un SPB, y según un reciente estudio, hasta un 55% de los pacientes con un SPB presentaban un exceso de variantes en línea germinal con hasta 227 variantes patogénicas conocidas, siendo las más frecuentes aquellas que afectan a *tumor protein 53* (TP53), gen de ataxia-telangiectasia mutado (ATM), *ataxia telangiectasia and Rad3-related protein* (ATR), BRCA2 y ERCC2.<sup>(6)</sup> Si nos detenemos en cada uno de los subtipos histológicos, podemos determinar de una forma más específica esta asociación. En la **TABLA 1** se recogen estas asociaciones.<sup>(7)</sup>

Síndrome	SPB	Gen Asociado	Herencia
Poliposis Adenomatosa Familiar	Tumor Desmoide	APC en 5q21-22	AD
Neurofibromatosis Tipo 1	Tumor de Vaina Nerviosa Periférica	NF1 en 17q11.2	AD
Li-Fraumeni	Diversos subtipos	TP53 en 17p13.1, CHEK2 at 22q12	AD
Retinoblastoma Hereditario	Diversos subtipos	RB1 en 13q14.2	AD
Beckwith-Wiedemann	Rabdomiosarcoma embrionario (RMS)	CDKAIC, KCNQ1OT1, LIT1, IGF2, y H19	Esporádico AD
Sd. de Cáncer por No Reparación de Errores de Emparejamiento	RMS	PSM2 en 7p/q22.1	AR

Síndrome	SPB	Gen Asociado	Herencia
Sd. Costello	RMS	HRAS en 11q15 / 12p12.1	AD
Sd. DICER 1	RMS	DICER1 en 14q23.13	AD
Sd. De Predisposición Familiar a Tumor Rabdoide	Tumor Rabdoide	SMARCB1/INI1 en 22q11.33	AD
Sd. Gorlin	RMS	PTCH en Xp11.23 / 9q22	AD
Leiomiomatosis Hereditaria y Cáncer Renal	Leiomiosarcoma Uterino	FH en 1q42	AD
Sd. de de Aneuploidía en Mosaico Variegada	RMS	BUB1B en 15q15	AR
Sd. de Nimega	RMS	NBS1 en 8q21.3	AR
Sd. Noonan	RMS, Tumor de células gigantes del hueso, Tumor de células granulosas, Tumor Tenosinovial de Células Gigantes	PTPN11 en 12q24, SOS1 en 2-22	AD
Sd. Rubinstein-Taybi	RMS, LMS	CREBBP en 16p13.1	AD
Esclerosis Tuberosa	PEComa, Cordomas	TSC1 en 9q34, TSC2 en 16p13.3, TSC3 en 12q22-24.1	AD
Sd. Werner	Osteosarcoma, RMS	WRN en 8p11.2-12	

Dentro de una revisión literaria, desde la base de datos de la SEER, extrajeron diferencias epidemiológicas en cuanto a la raza. Concluyeron que entre 1973-2008 la incidencia de sarcomas fue de 5,1/100.000 en afroamericanos frente a 4,5/100.000 en blancos, seguido de 2,8/100.000 en indios americanos y asiáticos.<sup>(8)</sup>

### 1.2.2 Linfedema

Como factores adquiridos, clásicamente, el linfedema se ha considerado un factor predisponente de los angiosarcomas, siendo la mayor parte de los casos diagnosticados en mujeres post-mastectomizadas en el brazo afecto de linfedema post-radioterapia. Hay diferentes teorías que explican la predisposición a desarrollar un tumor en dichos tejidos; por un lado, el padecer un déficit inmune regional hace que las células mutantes se

escapen a la vigilancia inmunológica. Y la otra teoría defiende que, al presentar un bloqueo de los ganglios linfáticos, hay una estimulación de la secreción de citoquinas y factores de crecimiento que conlleva a la proliferación tumoral. (9,10)

### 1.2.3 Radioterapia

Nos encontramos con el antecedente de radioterapia (RT) como segundo factor adquirido que predispone a desarrollar SPB, de hecho, se trata del grupo de tumores que mayor asociación tienen a esta técnica. El riesgo relativo asociado a la RT se incrementa con el paso del tiempo, con un pico de incidencia a los 10 años de haber recibido este tratamiento, por lo que tienen un mayor riesgo aquellos pacientes con una expectativa de vida larga, véase pacientes con antecedente de linfomas en la infancia, cáncer de mama, carcinomas de cérvix o de cabeza y cuello.(11) Los subtipos histológicos mayormente asociados son el Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado (SPI), el angiosarcoma, el fibrosarcoma, el LMS y los Tumores de la Vaina Nerviosa Periférica (TVNP).

A pesar de que son poco conocidos los mecanismos moleculares asociados a la génesis tumoral, clásicamente se piensa que el origen suele darse en zonas de penumbra de RT, probablemente en relación al daño parcial de los tejidos y a una reparación génica errática.

Un estudio que analizó la cohorte del registro finlandés de cáncer, detectó un aumento de la incidencia de los sarcomas radioinducidos en aquellos pacientes que recibieron RT por debajo de los 55 años.(12) Otro estudio más reciente analiza una cohorte de 173.580 pacientes de Ontario con antecedente de cáncer de próstata, vejiga, colon, ano-rectal, cérvico-uterino o testicular que los compara entre aquellos que recibieron tratamiento quimioterápico (QT), RT y/o cirugía frente a cirugía exclusiva. Concluyeron que pacientes que habían sido tratados con la combinación de QT y RT eran los que mayor riesgo presentaban de cara a padecer un sarcoma (*Hazard Ratio* (HR) específica 4,07; 95% Intervalo de Confianza (IC) 2,75-6,01;  $P < 0,001$ ) seguido de aquellos que recibieron RT exclusiva (HR específica 2,35; 95% IC, 1,77-3,12;  $P < 0,001$ ). Dentro de sus

conclusiones también destacaron un aumento SPB radioinducidos si se comparaba 2009 con 2016, con una incidencia de 15/100.000 y 32/100.000 habitantes respectivamente.<sup>(13)</sup>

#### 1.2.4 Trauma

A pesar de que, en la práctica diaria, y principalmente en pacientes diagnosticados de osteosarcomas (OS), podemos tener la impresión de que un traumatismo puede conllevar el desarrollo de esta entidad, no se ha descrito como claro factor de riesgo. Contamos con un estudio escandinavo, que recogió datos de hasta 73.000 pacientes, en el que se analizó el riesgo de desarrollar un sarcoma en pacientes intervenidos de artroplastia o prótesis total de cadera sin llegar a encontrar ninguna evidencia.<sup>(14)</sup>

Los tumores desmoides, predominantemente en pared abdominal, sí que pueden desarrollarse o recidivar tras un trauma como es una cirugía, así como aquellos que afectan a extremidades, que podrían estar relacionados con una actividad física intensa previa.<sup>(15)</sup>

#### 1.2.5 Agentes químicos y exposición laboral

Varios han sido los agentes químicos que se han relacionado con el desarrollo de SPB. Dentro de la génesis de los angiosarcomas hepáticos se encuentra el arsénico, el torotrast y el cloruro de vinilo.<sup>(16)</sup> Un metaanálisis (MA) reciente ha confirmado la asociación de exposición a cloruro de vinilo con el aumento de mortalidad específica por angiosarcoma hepático, así como una mayor incidencia de SPB en trabajadores de la madera.<sup>(17)</sup>

Balarajan et al. describió la asociación entre SPB y diferentes tipos de trabajos como el ser granjero, administrador de fincas u horticultor (odds ratio (OR) ajustado 1,7, IC 95% 1, 2,88).<sup>(18)</sup> Contrastando con este estudio, se encuentran otros que o no demuestran dicha asociación, o que la única relación que describen es la de ser jardinero con padecer un SPB (OR 4,1, IC 95% 1, 14).<sup>(19,20)</sup>

### 1.2.6 Infecciones

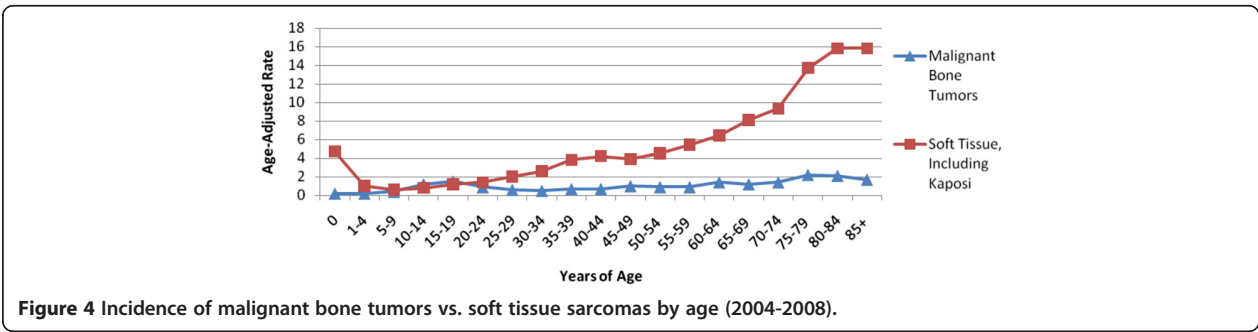
Uno de los factores de riesgo clásicos asociados a los SPB es el Virus Herpes Humano tipo 8 (VHH8) con el desarrollo de sarcoma de Kaposi. Se trata de un virus de transmisión sexual, altamente asociado al desarrollo de este característico SPB tanto en pacientes portadores de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) como en no portadores, que puede encontrarse en pacientes añosos y en inmunosuprimidos.

En el estudio realizado por Franceschi S. et al. se valoraba la posible asociación entre el sarcoma de Kaposi con otros virus, con una cohorte de hasta 814 pacientes (93 casos). Observaron una asociación de este tumor con el Virus Herpes Simple (OR = 2,3, 95% IC 1,1, 4,9), con la varicela (OR 2,1, IC 95% 1,2, 4,1) y con las paperas (OR 2, IC 95% 1,1, 3,8). Destacar que la evidencia con la que contamos solo deriva de este estudio con una cohorte de casos pequeña para poder sacar conclusiones generalizables.<sup>(21)</sup>

### 1.2.7 Otros factores de riesgo

La edad media de aparición de SPB es en torno a los 58 años con un pico de mortalidad a los 65 años. Sin embargo, podemos ver épocas en la vida con una mayor incidencia, por un lado, aquellos SPB que afectan a menores de 5 años y por otro lado, aquellos que afectan a mayores de 50 años, tras el cual se da un incremento progresivo de la prevalencia. En la **FIGURA 2** podemos ver la incidencia según la edad.<sup>(8)</sup>

**FIGURA 2.** Adaptada de Burningham et al. Clinical Sarcoma Research 2012, 2:14



Por último, destacar que otros factores de riesgo clásicos en la carcinogénesis como son el tabaco, el alcohol o el abuso de otras drogas, no han demostrado causalidad en el desarrollo de los SPB.<sup>(8)</sup> A Mode de resumen del apartado expuesto se adjunta

**TABLA 2.**

TABLA 2   Factores de Riesgo de SPB	
Factor de Riesgo	Tumor
Linfedema	Angiosarcoma
Radioterapia	SPI, Angiosarcoma, Fibrosarcoma, LMS, TVNP
Trauma/Agresión quirúrgica	Tumores Desmoides
Arsénico   Torotrast   Cloruro de vinilo	Angiosarcoma Hepático
VHH8	Sarcoma de Kaposi

## 2. EL PROBLEMA DE LOS SPB COMO TUMORES RAROS

Según el reglamento de la UE N° 141/2000 del Parlamento y del Consejo Europeo del 16 de diciembre de 1999 sobre medicamentos huérfanos; enfermedad rara se define aquella con una prevalencia de 5 casos por cada 10.000 habitantes, habiéndose registrado en orpha.net hasta 6172 enfermedades a fecha de enero 2022, entre las que se incluyen los SPB.

Es por ello que cuando un paciente afecto de esta patología entra en contacto con el sistema sanitario, y sobre todo si este sistema no está especializado en abordar los sarcomas, puede devenir en un retraso diagnóstico, un mal enfoque terapéutico y en último término en una mayor morbi-mortalidad que aquellos atendidos en centros de referencia.

Asociada a esta problemática, hay que recalcar que dentro de los SPB encontramos algunos histopatológicamente y molecularmente muy diferentes con implicaciones terapéuticas dispares y que llegar a un diagnóstico correcto en muchas ocasiones es complicado, incluso a ojos de patólogos expertos. Y es que entre un 30-40% de los diagnósticos anatomopatológicos (AP) realizados son inexactos y/o erróneos.<sup>(22,23)</sup>

Son varios los motivos que pueden dar lugar a este tipo de discrepancias, entre las que se encuentran; por un lado, su gran diversidad, dado que hay más de 70 subtipos de SPB siendo muchos de ellos extremadamente raros con una incidencia  $<0,1$  casos/100.000 habitantes. En segundo lugar, se encuentra la complejidad intrínseca de su diagnóstico, dado que los criterios morfológicos que se aplican a otros subtipos tumorales, como son el rápido crecimiento celular, la hiper celularidad o el alto índice mitótico, no siempre son subrogados de agresividad en los sarcomas y por lo tanto se pueden confundir con lesiones benignas. En tercer lugar, la complejidad técnica que supone su diagnóstico, con la incorporación al proceso diagnóstico del estudio molecular,



que conlleva unos estándares de calidad más estrictos y por lo tanto más complejos de interpretar y de integrar en la práctica clínica diaria. Por último, y remarcando nuevamente su excepcionalidad, el diagnosticar este tipo de neoplasias supone un estudio profundo y una actualización constante, que es difícil de conseguir, sobre todo si el patólogo no se dedica de forma exclusiva a esta entidad.<sup>(24)</sup>

Es por ello que desde la OMS se actualiza periódicamente la clasificación AP de estos tumores de cara a facilitar una mejor aproximación diagnóstica a los patólogos y en definitiva un mejor enfoque diagnóstico-terapéutico ulterior.

## **2.1. Nueva clasificación de la OMS de SPB**

### 2.1.1 Resumen esquemático de la clasificación

Desde 1999 que se presentó la primera clasificación estandarizada de SPB por parte de la OMS, de una forma constante se han ido actualizando estas guías, habiéndose publicado el pasado año 2020 la última clasificación. Han incorporado sustanciales cambios en cuanto a lo que es la propia clasificación, pero por primera vez también en cuanto a su confección, ya que han añadido a su diseño además de a un gran número de patólogos expertos en SPB, a oncólogos médicos y radioterápicos, cirujanos y radiólogos. Se han integrado al diagnóstico histopatológico e IHQ el estudio molecular, así como definiciones más precisas a nivel de diferentes categorías clínico-patológicas, aumentando el espectro entre benignidad y malignidad, y asumiendo actualmente entidades con una agresividad intermedia (localmente agresivas o con bajo poder de metástasis a distancia).

A continuación se detalla la nueva clasificación de la OMS, agrupada según el origen citológico de los sarcomas y se resumen las principales novedades en cada subtipo.<sup>(25)</sup>

### 2.1.1.1 Tumores Adipocíticos

Las dos nuevas entidades incorporadas a este grupo son el tumor de células fusiformes atípicas o tumor lipomatoso pleomorfo atípico y el liposarcoma mixoide pleomorfo, ambos dos de características benignas, y manejados exclusivamente mediante cirugía.

TABLA 3 | Tumores Adipocíticos

Benigno	Intermedio (Localmente Agresivo)
Lipoma y Lipomatosis	Tumor lipomatoso atípico
Lipomatosis del nervio	<b>Tumores adipocíticos malignos</b>
Lipoblastoma y Lipoblastomatosis	Liposarcoma bien diferenciado: Lipoma-like, Esclerosante, inflamatorio
Angiolipoma	Liposarcoma indiferenciado
Miolipoma de partes blandas	Liposarcoma mixoide
Lipoma Condroide	Liposarcoma pleomorfo
Lipoma pleomorfo   Células fusiformes	Liposarcoma mixoide pleomorfo
Células fusiformes atípicas   Tumor lipomatoso pleomorfo atípico	
Hibernoma	

### 2.1.1.2 Tumores Miofibroblásticos/fibroblásticos

Dentro de este subgrupo caracterizado por células con diferenciación fibroblástica o miofibroblástica, se han incluido tres nuevos subtipos histológicos; el angiofibroma de partes blandas, que se trata de un subtipo benigno con la presencia del gen fusión AHRR-NCOA2 en la mayoría de los casos. Por otro lado, encontramos el tumor fibroblástico positivo para EWSR-SMAD3, también de características benignas que aparece en manos y pies. Y por último, el tumor fibroblástico CD34 positivo superficial, que al igual que el primer subtipo presentado, también aparece a nivel de piel y

subcutáneo, y que a pesar de sus características histológicas agresivas no se han descrito recaídas tras cirugía reglada.

**TABLA 4 | Tumores miofibroblásticos/fibroblásticos**

<b>Benigno</b>	<b>Intermedio (Localmente Agresivo)</b>
Fascitis nodular	Fibromatosis palmo-plantar like
Fascitis proliferativa y miositis proliferativa	Fibromatosis tipo desmoide
Miositis osificante y Pseudotumor fibro-óseo de los dedos	Lipofibromatosis
Fascitis isquémica	Fibroblastoma de células gigantes
Elastofibroma	Dermatofibrosarcoma protuberans
Hamartoma fibroso de la infancia	<b>Intermedio (Raramente metastásico)</b>
Fibromatosis colli	Dermatofibrosarcoma protuberans, fibrosarcomatoso
Fibromatosis hialina juvenil	Tumor fibroso solitario
Fibromatosis de cuerpos de inclusión	Tumor miofibroblástico inflamatorio
Fibroma de vaina tendinosa	Sarcoma miofibroblástico de bajo grado
Fibroblastoma desmoplásico	Tumor fibroblástico CD34 positivo superficial
Miofibroblastoma	Sarcoma fibroblástico mixoinflamatorio
Miofibroblastoma tipo mamario	Fibrosarcoma infantil
Fibroma aponeurótico calcificante	<b>Maligno</b>
Tumor fibroblástico EWSR1-SMAD3 positivo	Tumor fibroso solitario maligno
Angiomiofibroblastoma	Fibrosarcoma <i>not otherwise specified</i> (NOS)
Angiofibroma celular	Mixofibrosarcoma
Fibroma nugal	Sarcoma fibromixoide de bajo grado
Fibromixoma acral	Fibrosarcoma epitelioides esclerosante
Fibroma de Gardner	

### 2.1.1.3 Tumores fibrohistiocitarios

Se trata de un grupo de tumores que ha ido perdiendo subtipos histológicos con el paso de las nuevas clasificaciones de la OMS. Su denominación hace referencia al

infiltrado fibrohistiocitario, que a pesar de que este componente no tiene potencial de malignización, se trata de una de las características histológicas del tumor, y suele contribuir al desarrollo de la lesión.

Una entidad que ha desaparecido de este subgrupo es el histiocitoma fibroso maligno (HFM), un tumor que abarcaba previamente hasta el 40% de los diagnósticos de sarcomas.<sup>(26)</sup> En la actualidad, la denominación correcta de este subtipo es la de sarcoma pleomorfo indiferenciado (SPI) que actualmente se encuentra dentro del grupo de tumores de diferenciación incierta [TABLA 13]. En esta nueva edición el HFM de células gigantes ha sido reemplazado por el de tumor de células gigantes de partes blandas, por el osteosarcoma extraesquelético y por el osteosarcoma rico en células gigantes. El HFM mixoide se denomina en la actualidad mixofibrosarcoma y se encuentra dentro del grupo anteriormente citado. Por el último, el HFM inflamatorio se ha subdividido en la actualidad en el liposarcoma desdiferenciado y el HFM angiomatoide, que al igual que el SPI forman parte del grupo de tumores de diferenciación incierta.

**TABLA 5 | Tumores fibrohistiocitarios**

**Benigno**

Tumor de células gigantes tenosinovial

Histiocitoma fibroso profundo benigno

**Intermedio (Raramente metastásico)**

Tumor fibrohistiocitario plexiforme

Tumor de células gigantes de partes blandas NOS

**Maligno**

Tumor tenosinovial maligno de células gigantes

#### 2.1.1.4 Tumores vasculares

Este grupo de sarcomas comporta una gran variabilidad tanto a nivel histológico como en cuanto a agresividad. Se ha incluido un único subtipo, el hemangioma anastomótico.

TABLA 6   Tumores vasculares	
Benigno	Intermedio (Localmente Agresivo)
Hemangioma sinovial	Hemangioendotelioma Kaposiforme
Hemangioma intramuscular	Hemangioendotelioma retiforme
Malformación arteriovenosa/Hemangioma	Angioendotelioma papilar intralinfático
Hemangioma venoso	Hemangioendotelioma compuesto
Hemangioma anastomótico	Sarcoma de Kaposi
Hemangioma epitelioides	Hemangioendotelioma pseudoangiogénico
Linfangioma y Linfangiomatosis	Maligno
	Hemangioendotelioma epitelioides
	Angiosarcoma

### 2.1.1.5 Tumores pericitarios

La principal característica de este grupo es la presencia de un patrón de crecimiento perivascular, con variaciones en forma epitelioides o fusiformes. Globalmente podríamos decir que se trata de tumores de características benignas, aunque las variantes difusas están asociadas con una mayor morbilidad local. La principal modificación de este subgrupo en la nueva clasificación es el cambio de nomenclatura de hemangiopericitoma por miopericitoma, reservando el nombre de hemangiopericitoma para tumor fibroso solitario.

TABLA 7   Tumores pericitarios (perivasculares)	
Benigno e Intermedio	
Tumor glómico NOS	
Miopericitoma (incluyendo miofibroma)	
Angioleiomioma	
Maligno	
Tumor glómico maligno	

### 2.1.1.6 Tumores de músculo esquelético

No ha habido cambios significativos en este subgrupo, salvo la corroboración de que los rabdomiosarcomas pueden ser tumores primarios de hueso, frecuentemente asociados con fusiones de TFCP con FUS o EWSR1.

TABLA 8   Tumores de músculo esquelético	
<b>Benigno</b>	
Rabdomioma	
<b>Maligno</b>	
Rabdomiosarcoma embrionario	
Rabdomiosarcoma alveolar	
Rabdomiosarcoma pleomórfico	
Rabdomiosarcoma esclerosante/células fusiformes	
Ectomesenquimoma	

### 2.1.1.7 Tumores de músculo liso

La modificación realizada dentro de los tumores de músculo esquelético que afectan al adulto es la inclusión de dos entidades distintas. En primer lugar, el LMS inflamatorio, característico de hombros, tronco y retroperitoneo con células de estirpe de músculo liso de bajo grado asociadas a infiltrados linfoplasmocitarios. En segundo lugar, el tumor de músculo liso asociado a virus de Epstein-Barr (VEB), que como su nombre indica está asociado a infección por VEB, y que afecta a pacientes inmunosuprimidos, principalmente por VIH.

TABLA 9   Tumores de músculo liso	
<b>Benigno</b>	
Leiomioma	
<b>Intermedio</b>	
Tumor de músculo liso de potencial maligno incierto	

Tumor de músculo liso asociado a virus de Epstein-Barr

<b>Maligno</b>
Leiomioma inflamatorio
Leiomioma

2.1.1.8 Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST)

En la nueva clasificación, se atiende de una forma más detallada a los GIST con déficit de succinato deshidrogenasa (SDH), más frecuente en niños y mujeres, con un crecimiento multinodular y de morfología epitelioide, siendo además estos tumores característicamente resistentes a los inhibidores tirosin-kinasa (TKI)

<b>TABLA 10   Tumores del Estroma Gastrointestinal (GIST)</b>
<b>Benigno</b>
Micro-GIST
<b>Maligno</b>
GIST

2.1.1.9 Tumores osteocondrales

En este subgrupo no ha habido cambios destacables, siendo los principales subtipos los que se describen a continuación en la **TABLA 11**.

<b>TABLA 11   Tumores osteocondrales</b>
<b>Benigno</b>
Condroma
<b>Maligno</b>
Osteosarcoma extraesquelético

## 2.1.1.10 Tumores de la vaina nerviosa periférica (TVNP)

En esta nueva clasificación el schwannoma melanocítico pasa a llamarse tumor melanocítico de vaina nerviosa periférica, pasando de una categoría de malignidad intermedia a maligno. La mayor parte de estos tumores presentan una inactivación del gen *PRKAR1A*, con mayor riesgo de recaída local y metastásica, incluso a los años de la cirugía primaria.

TABLA 12 | Tumores de vaina nerviosa periférica

Benigno	Maligno
Schwanoma	Tumor de vaina nerviosa periférica maligno
Neurofibroma	Tumor de vaina nerviosa periférica melanocítico
Perineurinoma	Tumor de células granulares maligno
Tumor de células granulares	Perineurinoma maligno
Mixoma de vaina nerviosa	
Neuroma solitario circunscrito	
Meningioma	
Tumor de vaina nerviosa híbrido	

## 2.1.1.11 Tumores de diferenciación incierta

En este cajón de sastre se incluyen diferentes entidades, entre las que se encuentran los tumores de células fusiformes con reordenamiento del *neurotrophic tyrosine receptor kinase* (NTRK), los tumores neurales lipofibromatosis-like o los tumores semejantes a TVNP con reordenamiento de NTRK.



TABLA 13 | Tumores de diferenciación incierta

Benigno	Maligno
Mixoma	Tumor mesenquimal fosfatúrico maligno
Angiomixoma profundo (agresivo)	Neoplasia de células fusiformes NTRK-reorganizado
Tumor hialinizante angiectásico pleomorfo	Sarcoma sinovial
Tumor mesenquimal fosfatúrico	Sarcoma epitelioides: Proximal y variante clásica
Tumor epitelioides perivasculares benignos	Sarcoma alveolar de partes blandas
Angiomiolipoma	Sarcoma de células claras
<b>Intermedio (Localmente agresivo)</b>	Condrosarcoma mixoide extraesquelético
Tumor fibrolipomatoso hemosiderótico	Tumor desmoplásico de células redondas pequeñas
Angiomiolipoma epitelioides	Tumor rabdoide
<b>Intermedio (Raramente metastásico)</b>	Tumor epitelioides perivasculares malignos
Fibroxiantoma atípico	Sarcoma intimal
Histiocitoma fibroso angiomatoides	Tumor fibromixoides osificantes malignos
Tumor fibromixoides osificantes	Carcinoma mioepitelial
Mioepitelioma	Sarcoma indiferenciado
	Sarcoma de células fusiformes indiferenciado
	Sarcoma pleomorfo indiferenciado
	Sarcoma de células redondas indiferenciado

#### 2.1.1.12 Sarcomas de células redondas pequeñas indiferenciado de hueso y partes blandas

Por último, encontramos esta nueva sección creada en la nueva clasificación, contiene tanto el sarcoma de Ewing, como otras tres nuevas entidades, que difieren del sarcoma de Ewing a nivel clínico, patológico, así como molecular, descritas en la **TABLA 14**.

TABLA 14 | Sarcomas de células redondas pequeñas indiferenciado de hueso y PPBB

**Sarcoma de Ewing**

Sarcoma de células redondas con fusiones EWSR-1 no ETS (EWSR1-NFATC2 Translocation-associated sarcoma)

Sarcomas con CIC reorganizado

Sarcomas con alteraciones en BCOR

2.1.2. Cambios más relevantes en los últimos años.

La integración de la morfología/histología tumoral junto con variables genéticas ha sido uno de los mayores avances dentro de la actualización de las guías de la OMS de SPB desde el año 2000. Muchas de estas variantes genéticas están asociadas con subtipos tumorales específicos; véase la amplificación de *mouse double minute 2 homolog* (MDM2) en el liposarcoma o el reordenamiento de SYT en el sarcoma sinovial. Sin embargo, otras muchas alteraciones, como los genes de fusión, parecen representar hallazgos incidentales estocásticos, que se han ido descubriendo gracias al uso cada vez más extendido de las tecnologías *Next Generation Sequencing* (NGS).

A pesar de este acercamiento hacia el diagnóstico molecular de los SPB, la propia OMS ha detallado que subtipos histológicos no precisan de forma obligatoria de un diagnóstico molecular. En primer lugar, porque en muchas ocasiones, los cortes histológicos son suficientemente característicos como para reconocer el subtipo. Y en segundo lugar, porque se trata de unas guías dirigidas a profesionales de cualquier territorio del mundo, por lo que deben tener en cuenta a aquellos territorios que presentan dificultades económicas y las técnicas diagnósticas son más rudimentarias.

Sin embargo, y contrariamente a lo expuesto previamente, la OMS ha incluido un nuevo subtipo tumoral denominado como neoplasia de células fusiformes con NTRK reordenado, derivado de la primera aprobación de un fármaco basándose exclusivamente en una diana molecular, independientemente de la histología. Es por este

último aspecto por el cual la nueva actualización de las guías ha recibido críticas por parte de la comunidad de sarcomas, ya que tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de los sarcomas deberían entrar en cuestión otros múltiples parámetros, como la localización y/o extensión del tumor, la sensibilidad a otro tipo de tratamientos y la propia sensibilidad a la terapia NTRK.<sup>(27)</sup>

## 2.2 Subgrupos de SPB

Como ya se ha repetido en diversas ocasiones, los SPB son una entidad muy diversa, lo que ello conlleva desde tratamientos radicalmente opuestos, a tasas de recidiva local diferentes, riesgos de recaída metastásica diferentes, todo esto deriva en una morbi-mortalidad muy dispar. De cara a entender mejor este grupo de tumores, se han subclasificado atendiendo a diferentes supuestos, los cuales se describen a continuación.

### 2.2.1: Según grado de agresividad y potencial mortalidad.

Antes de poder valorar los SPB según su agresividad local o su riesgo de mortalidad por la posibilidad de metastatización, debemos comprender su biología y su historia natural, que dependerán del lugar de aparición del tumor primario, de los patrones de crecimiento, del riesgo de afectación ganglionar o de la tendencia a metastatizar por vía hematológica.

Los SPB pueden aparecer en cualquier localización anatómica, siendo la más frecuente las extremidades. Hasta el 50% aparecen en muslos o glúteos, un 20% en torso, y en torno a un 13% en extremidades superiores al igual que en retroperitoneo, siendo la localización más infrecuente (<10%) a nivel de cabeza y cuello.<sup>(28)</sup> Su localización también variará dependiendo del subtipo histológico, siendo los sarcomas epitelioides predominantes en las extremidades superiores o los liposarcomas en extremidades

inferiores, mientras que los tumores desmoplásicos son más prevalentes en cavidad abdominal.<sup>(29,30)</sup>

El riesgo de recaída local en el caso de los SPB de extremidades, es de en torno a un 8-30% según las series<sup>(31,32)</sup>, que dependerá igualmente de la ubicación anatómica del tumor primario, del estadio tumoral, del uso o no de tratamientos perioperatorios, de los márgenes de resección, del grado de diferenciación, de la edad del paciente y de la histología.<sup>(33)</sup> Las tasas de mayor recaída local corresponden a los fibrosarcomas, los TVNP y los LMS. En el caso de los SPB retroperitoneales el hecho de presentar márgenes de resección positivos o tratarse de una histología de LPS aportan un mayor riesgo de recidiva local.

La afectación ganglionar es otro factor de mal pronóstico y de mayor agresividad local, a pesar de que a nivel global solo un 2,6% de los SPB presentan adenopatías patológicas. Ciertos subtipos histológicos tienden a metastatizar con mayor frecuencia en estas localizaciones, como es el rbdomiosarcoma, el sarcoma sinovial, el sarcoma epiteliode, el sarcoma de células claras y los angiosarcomas.<sup>(34-37)</sup>

Hasta un 25% de los pacientes desarrollarán enfermedad metastásica tras un tratamiento radical, aumentando este riesgo en aquellos tumores >5cm, de grado intermedio-alto o con afectación de la fascia. La principal localización de metástasis es el pulmón (70-80%), siendo el sarcoma de Ewing, los TVNP y el condrosarcoma mixoide extraesquelético los que mayor riesgo conllevan. Otras histologías presentan localizaciones características de metástasis, como son los LPS de células redondas/mixoides que migran a retroperitoneo, huesos de columna vertebral o tejidos blandos paraespinales.<sup>(38)</sup> Los LMS retroperitoneales tienden a metastatizar a nivel pulmonar y/o hepático, mientras que los LPS retroperitoneales lo hacen a nivel locorregional.

### 2.2.2.: Según alteraciones genómicas

Los sarcomas a menudo tienen cariotipos simples, que albergan translocaciones genéticas o mutaciones activadoras; o cariotipos muy complejos, que incluyen numerosos reordenamientos genómicos y grandes ganancias y pérdidas cromosómicas, que comúnmente involucran genes del ciclo celular. Con la creación del programa *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), supervisado por el *National Cancer Institute* (NCI), los avances obtenidos en el estudio genómico de los tumores, y concretamente en el caso de los SPB, ha facilitado una mayor exactitud a la hora del diagnóstico anatomopatológico de estas neoplasias, conseguir entender mejor la biología tumoral, y por lo tanto, acercarnos a tratamientos dirigidos y más personalizados dependiendo de alteraciones moleculares diana que presentan dichos tumores. Este programa analizó 206 muestras dentro de 7 subtipos comunes; los más raros estuvieron representados por tan solo 5 casos, por ello un análisis de una cohorte más grande podría definir mutaciones potencialmente accionables.<sup>(39)</sup>

En la actualidad, el estudio molecular de los SPB principalmente sirve para un mejor acercamiento diagnóstico a este grupo de tumores, pudiendo clasificarlos y subclasificarlos de una mejor forma, aunque en un futuro próximo, el hallazgo de alteraciones moleculares conlleve una traducción en nuevas dianas terapéuticas o en optimizar los tratamientos a nuestros pacientes.

Uno de los primeros estudios que abordó la cuestión del estudio molecular de los SPB fue un estudio retrospectivo financiado por el Instituto Nacional Francés de Cáncer, en el que a un total de 395 pacientes, de 32 centros franceses, se les revisó por parte de un patólogo experto la pieza quirúrgica o la biopsia del tumor, dando un probable diagnóstico basándose en las características histopatológicas y otros dos probables diagnósticos diferenciales. Posteriormente, se realizaba un estudio mediante hibridación fluorescente in situ (FISH), hibridación genómica y reacción en cadena de polimerasa (PCR) cuantitativa o PCR transcriptasa inversa (RT-PCR), con un diagnóstico posterior basándose en los resultados moleculares. Tras estos resultados, hasta a un 14% de

pacientes se le modificó el diagnóstico final, que conllevó a un cambio en el manejo y/o pronóstico de 45 pacientes. Por tanto, los investigadores concluyeron que el estudio molecular debería ser obligatorio en el diagnóstico de los SPB.<sup>(40)</sup>

En relación con este estudio, recientemente se ha publicado el protocolo de un ensayo clínico fase II-III multicéntrico en el que se incluyen todos los subtipos histológicos de SPB, en este caso en estadio avanzado, a los cuales se les va a aleatorizar a recibir un tratamiento dirigido según los resultados de una plataforma de NGS.<sup>(41)</sup> Se trata del primer ensayo clínico de estas características en un tumor tan poco frecuente y con tan pocas opciones terapéuticas hasta la fecha, siendo un nuevo hito en el abordaje de estos tumores desde una medicina de precisión, pudiendo cambiar el paradigma de la enfermedad metastásica.

A continuación, se describen las principales alteraciones moleculares que podemos observar según los grandes grupos de genes que pueden verse afectados.

#### 2.2.2.1 Genes Supresores de Tumores (GST)

TP53, se trata de un gen que codifica para la proteína p53, la cual participa en la detención del ciclo celular, la apoptosis y el metabolismo, estando implicada en un gran número de tumores de diferente estirpe. En el caso de los SPB, se han descrito alteraciones en su estructura y funcionamiento, como es en el caso de LMS, SPI, sarcomas sinoviales, LPS, rhabdomiosarcomas y angiosarcomas. Además, la alteración en línea germinal de TP53 conlleva al Síndrome de Li-Fraumeni, presentando estos pacientes una mayor incidencia de rhabdomiosarcomas y LPS con respecto a la población global.

Otro gen implicado en la tumorigénesis de los SPB es el *retinoblastoma transcriptional corepressor 1* (RB1), el cual codifica la proteína Rb que regula el ciclo celular deteniéndolo en la entrada a fase S. La pérdida de su función se da por una mutación directa del gen o por mutaciones que conllevan un incremento en los niveles de

Rb fosforilado. Los SPB mayormente asociados con la pérdida de función de RB1 son los LMS, los SPI, y los mixofibrosarcomas. Además, al igual que con TP53, RB1 se puede ver afectado en línea germinal conllevando un mayor riesgo de retinoblastoma, y por lo tanto un mayor riesgo de otros SPB, principalmente de LMS.

La vía de señalización de RAS-MAPK, participa en la transcripción de genes, y se ve regulada por la neurofibrina 1 (NF1), que aumenta la tasa de hidrólisis de la guanosina trifosfato de Ras, actuando como un supresor de tumores al reducir la actividad de Ras. Cuando el paciente padece una alteración en línea germinal del gen de NF1, presenta un síndrome denominado Neurofibromatosis tipo 1, el cual conlleva un mayor riesgo de TVNP, rhabdomyosarcomas, SPI y LPS.

Otra vía de señalización que puede verse afectada por los GST es la PIK3/AKT/mTOR, mediante *phosphate and tensin homologous gen* (PTEN). Hasta un 38,6% de pacientes con LMS, rhabdomyosarcoma o sarcoma epitelial pueden presentar alteraciones en este gen.<sup>(42)</sup>

Otros GST que se han visto involucrados en estos tumores son el *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A* (CDKN2A), implicado en los TVNP y presente en pacientes con Neurofibromatosis Tipo 1, así como SMARCB1 y SMARCA4, inactivados frecuentemente en los sarcomas epitelioides, tumores rabdoideos y algunos sarcomas uterinos y pulmonares.<sup>(43,44)</sup>

#### 2.2.2.2 Oncogenes

En los SPB es menos frecuente la presencia de alteraciones a nivel de oncogenes que de alteraciones de GST. Un análisis genómico realizado para caracterizar los SPB destacó que las alteraciones del número de copias somáticas (SCNA) a menudo involucran las vías de señalización MDM2-P53 y P16-CDK4-RB1. En el caso de los LPS desdiferenciados, hasta el 100% presentaba amplificaciones en MDM2, 86% en CDK4 y

76% en HMGA2.<sup>(45)</sup> Otras alteraciones que se observaron fueron por ejemplo la ampliación de MYOCD en el LMS, que se encuentra involucrada en la vía de PI3K/AKT/mTOR; o por ejemplo alteraciones en EGFR en el caso de los sarcomas sinoviales.<sup>(46)</sup> Como posteriormente describiremos, algunas translocaciones cromosómicas conllevan una codificación de oncoproteínas, como es en el caso del Sarcoma de Ewing, los sarcomas de células claras, el LPS mixoide o el rabdomiosarcoma alveolar.

### 2.2.2.3 Translocaciones Cromosómicas

A continuación, se presentan las principales alteraciones cromosómicas en forma de translocaciones que podemos encontrar en algunos SPB, los cuales nos pueden ser de ayuda en el proceso diagnóstico de estos tumores. Estos hallazgos deben ser tomados con precaución, y deben ser un arma más dentro del estudio anatomopatológico en el cual se incluye la morfología, el teñido mediante IHQ, así como las características clínicas y/o radiológicas.

TABLA 15   SPB y su asociación a alteraciones cromosómicas (modif. de uptodate.com)		
Translocaciones	Genes	Tipo de gen
<b>Sarcoma de Ewing</b>		
t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1	Factor de Transcripción
t(21;22)(q22;q12)	EWSR1-ERG	Factor de Transcripción
t(7;22)(p22;q12)	EWSR1-ETV1	Factor de Transcripción
t(17;22)(q12;q12)	EWSR1-ETV4	Factor de Transcripción
t(2;22)(q35;q12)	EWSR1-FEV	Factor de Transcripción
t(2;16)(q35;p11)	FUS-FEV	Factor de Transcripción
t(16;21)(p11;q24)	FUS-ERG	Factor de Transcripción
t(11;22)(q24;q12)	EWSR1-FLI1	Factor de Transcripción
<b>Sarcoma de Células Redondas Indiferenciada con BCOR o reordenamiento CIC</b>		
t(X;X)(p11;p11)	BCOR-CCNB3	Progresión de ciclo celular
t(4;19)(q35;q13) or t(10;19)(q26;q13)[1]	CIC-DUX4	Factor de Transcripción



Translocaciones	Genes	Tipo de gen
<b>Sarcoma de Células Claras</b>		
t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-ATF1	Factor de Transcripción
<b>Tumor Desmoplásico</b>		
t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1	Factor de Transcripción
<b>Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético</b>		
t(9;22)(q22-31;q11-12)	EWSR1-NR4A3	Factor de Transcripción
<b>Liposarcoma Mixoide</b>		
t(12;16)(q13;p11)	FUS-DDIT3 (FUS-CHOP)	Factor de Transcripción
t(12;22)(q13;q12)	EWSR1-CHOP (EWSR1-DDIT3)	Factor de Transcripción
<b>Rabdomiosarcoma Alveolar</b>		
t(2;13)(q35;q14)	PAX3-FOXO1A*	Factor de Transcripción
t(1;13)(p36;q14)	PAX7-FOXO1A*	Factor de Transcripción
<b>Sarcoma Sinovial</b>		
t(X;18)(p11;q11)	SS18-SSX1, SSX2, or SSX4	Remodela la cromatina para alterar la transcripción
<b>Dermatofibrosarcoma Protuberans</b>		
t(17;22)(q22;q13)	COL1A1-PDGFB	Factor de Crecimiento
<b>Fibrosarcoma Congenito</b>		
t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	Receptor de Factor de Transcripción
<b>Tumor Miofibroblástico Inflamatorio</b>		
Reordenamientos 2p23	TMP3-ALK	Receptor de Factor de Crecimiento
	TMP4-ALK	Receptor de Factor de Crecimiento
<b>SPB Alveolar</b>		
t(X;17)(p11.2;q25)	ASPL-TFE3	Factor de Transcripción
<b>Tumor Fibroso Solitario</b>		
Inversión 12q13	NAB2-STAT6	Factor de Transcripción
<b>Hemangioendotelioma Epiteliode</b>		
t(1;3)(p36;q25)	WWTR1-CAMTA1	Factor de Transcripción

#### 2.2.2.4 Clasificación según inestabilidad de microsatélites (MSI) y Tumor Mutational Burden (TMB)

Numerosos han sido los estudios que han analizado la presencia de MSI y TMB en los SPB, alcanzando todos ellos conclusiones similares. Se trata de tumores con bajas tasas de MSI-High así como de TMB, estando más presente en tumores como el SPI, los angiosarcomas o los LMS uterinos.<sup>(46,48-50)</sup>

Para concluir con este apartado, podríamos encuadrar los SPB en dos grandes subgrupos. Por un lado, sarcomas con alteraciones genéticas específicas, siendo el GIST el paradigma de este grupo. En segundo lugar, contamos con los sarcomas sin alteraciones genéticas específicas y que presentan un cariotipo complejo. Suelen presentar una carga mutacional baja con frecuentes alteraciones a nivel de genes del ciclo celular como TP53, CDK4, MDM2, RB e INK4a como ya fue descrito por C.R. Antonescu en 2006, siendo el pico de incidencia de estos tumores entre la década de los 50 a los 60 años de edad [TABLA 16].<sup>(51)</sup> Precisamente es este último grupo de tumores el más frecuente dentro de los SPB, y el más numeroso incluido en ensayos con quimioterapia sistémica aplicada de forma genérica para SPB.

TABLA 16 | Clasificación según alteraciones moleculares

Alteraciones Específicas	Cariotipo Complejo
Liposarcoma de células redondas/Mixoide	Liposarcoma Pleomórfico
Sarcoma de Ewing	SPI
Tumor Desmoplásico de Células Redondas	Mixofibrosarcoma
Sarcoma Sinovial	Leiomiomasarcoma
Rabdomiosarcoma Alveolar	TVNP
Dermatofibrosarcoma Protuberans	Rabdomiosarcoma Pleomorfo
Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético	Angiosarcoma
Tumor del Estroma Endometrial	Osteosarcoma Extraesquelético
Sarcoma de Células Claras	

Fibrosarcoma Infantil
Tumor Inflamatorio Miofibroblástico
Tumor Fibroso Solitario
GIST
Fibromatosis Desmoide
Liposarcoma Bien Diferenciado/Desdiferenciado

### 2.2.3. Según sensibilidad a tratamientos

Al igual que con las variables previamente descritas, podemos clasificar los SPB según la sensibilidad diferentes tratamientos oncoespecíficos. Hasta pasada la primera década de los 2000 apenas teníamos opciones quimioterápicas, utilizando exclusivamente esquemas citotóxicos, mientras que en los últimos años han ido surgiendo diferentes tratamientos con una gran diversidad de mecanismos de acción, desde terapias dirigidas hasta inhibidores del punto de control (IPC) o terapia de receptor de antígeno quimérico (CAR-T). Dada la variabilidad en la génesis tumoral, en su historia natural y en su microambiente, las opciones terapéuticas varían de una histología a otra, al igual que la sensibilidad y la respuesta a los mismos.

A continuación, presentamos diferentes subtipos histológicos clasificados según su sensibilidad a diferentes grupos de tratamientos.

#### 2.2.3.1 Subtipos histológicos sensibles a la quimioterapia.

El LPS desdiferenciado es un tumor quimiosensible, por lo cual el manejo va a ser similar a la mayoría de subtipos de SPB, siendo las antraciclinas el tratamiento estándar en primera línea. Otros esquemas útiles y efectivos en líneas posteriores son la trabectedina o la eribulina con ensayos clínicos que lo avalan.

En segundo lugar, tenemos el LPS de células redondas/mixoide que además de su radiosensibilidad, se caracteriza por ser sensible a diferentes esquemas en combinación de antraciclinas con ifosfamida o dacarbazina, así como trabectedina en monoterapia.<sup>(52-54)</sup> El uso en combinación de epirrubicina e ifosfamida o la trabectedina también ha demostrado ser eficaz tanto en neoadyuvancia como en adyuvancia.<sup>(55)</sup>

Continuando con los SPB quimiosensibles tenemos el LMS que ha demostrado una moderada sensibilidad, siendo los LMS uterinos los que mayores tasas de respuesta han presentado a la quimioterapia. Dentro de las opciones terapéuticas más estudiadas y que más beneficio han aportado a este subtipo se encuentra la doxorrubicina y la ifosfamida en 1ª línea metastásica con tasas de respuestas objetivas (TRO) en torno al 15-17%.<sup>(56)</sup> En los últimos años, los esquemas de combinación con antraciclinas, como son la doxorrubicina con trabectedina o la doxorrubicina con la dacarbazina parecen demostrar mejor SG, con estudios recientemente publicados que avalan estas combinaciones.<sup>(57-59)</sup>

Siguiendo con tumores quimiosensibles, los angiosarcomas presentan una peculiaridad, y es que además de ser sensible a tratamientos basados en antraciclinas, el paclitaxel semanal<sup>(60,61)</sup> o la gemcitabina<sup>(62)</sup> son esquemas con resultados similares y con tasas de respuesta del 62% y del 68% respectivamente.

El sarcoma sinovial es uno de los subtipos histológicos de SPB más quimiosensibles que conocemos hasta la fecha, principalmente a ifosfamida y antraciclinas. Incluso la ifosfamida en monoterapia puede ser una buena opción en estos pacientes con resultados a largo plazo.<sup>(63,64)</sup> Otros esquemas terapéuticos que también han demostrado ser eficaces son el pazopanib con supervivencia libre de progresión (SLP) de 4,6 meses frente a placebo (1,6 meses), o la trabectedina con SLP a 3 meses del 21%.<sup>(65,66)</sup>

Por último, el tumor fibroso solitario (TFS) es una entidad que a pesar de tener resultados desalentadores con el uso de doxorrubicina<sup>(67)</sup>, otros esquemas terapéuticos

como la dacarbazina<sup>(68)</sup>, o la trabectedina<sup>(69)</sup> han demostrado ser eficaces. A diferencia de los otros subtipos mencionados previamente, el TFS responde también a terapia dirigida con antiangiogénicos, como podría ser el pazopanib<sup>(70)</sup>, sunitinib<sup>(71)</sup> o sorafenib<sup>(72)</sup>.

### 2.2.3.2 Subtipos histológicos resistentes a la quimioterapia.

A pesar de lo previamente descrito, encontramos otros subtipos de SPB resistentes a esquemas clásicos de quimioterapia que, sin embargo, muestran respuesta a terapia dirigida.

Uno de estos tumores es la neoplasia de células epitelioides perivasculares, también conocido como PEComa. Se trata de un tumor con escasa respuesta a tratamientos quimioterápicos, con bajas respuestas a esquemas basados tanto en antraciclinas como a gemcitabina.<sup>(73)</sup> Presentan mutaciones a nivel de TSC1 y TSC2, las cuales participan en la vía de señalización de mTOR, por lo que se ha explorado el uso de inhibidores de mTOR en este subgrupo. Se han descrito pequeñas series de pacientes en los que se ha demostrado eficaz el uso de sirolimus así como de temsirolimus.<sup>(74-76)</sup> En 2021 se publicó el ensayo clínico fase 2 *AMPECT*, en el que se administraba nab-sirolimus a estos pacientes, con TRO de 39% y con estabilizaciones de la enfermedad del 52%, SLP de 10,6 meses y una SG de 10,6 meses.<sup>(77)</sup>

Otra neoplasia característicamente quimiorresistente es el sarcoma alveolar de partes blandas (SAPB).<sup>(78)</sup> Sin embargo, presenta una translocación que genera la fusión de ASPSCR1 a TFE3 derivando en un incremento de transcripción de MET y por lo tanto activando las cascadas de mTOR/AKT y RAS/RAF/MEK, lo que ello supone ser un potencial candidato a terapia dirigida. Estudios con pazopanib<sup>(79)</sup> demostraron TRO del 27% y estabilizaciones del 58%, u otro estudio con tivantinib<sup>(80)</sup>, inhibidor selectivo de MET, con tasas de control de enfermedad (EE + RP) del 78%.

Siguiendo con tumores resistentes a quimioterapia, nos encontramos con los tumores miofibroblásticos inflamatorios, asociado hasta en un 50% de los casos a alteraciones en ALK, ROS y RET.<sup>(52)</sup> Por ello, se ha estudiado el uso de crizotinib con TRO del 36% en un ensayo clínico fase I/II.<sup>(81)</sup>

Por último, destacar los sarcomas de células claras, siendo característica su quimio y radiorresistencia y los cuales presentan un incremento de expresión de c-MET. El uso de tivantinib, al igual que en el SAPB, ha demostrado eficacia en el mismo ensayo clínico fase I/II con TCE del 36%.<sup>(80)</sup> U otro ensayo clínico *basket*, *EORTC90101*, en el que se incluyeron 26 pacientes con sarcoma de células claras, que pese a no alcanzar su objetivo primario de TRO (3,8%), consiguió una TCE del 69%.<sup>(82)</sup>

A modo de resumen se adjunta la **TABLA 17** con la clasificación de diferentes subtipos histológicos de SPB de acuerdo con su sensibilidad a la QT estándar.

TABLA 17   Clasificación según sensibilidad a QT (modificado de Dangoor et al.)	
Quimiosensibilidad Relativa	Subtipos histológicos
QT como parte integral del tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumores de la familia de los S. Ewing</li> <li>- Rabdomiosarcoma Alveolar y Embrionario</li> </ul>
Quimiosensible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumor Desmoplásico de Células Redondas y Pequeñas</li> <li>- Sarcoma Sinovial</li> <li>- Liposarcoma de Células Redondas/Mixoide</li> <li>- Leiomiosarcoma Uterino</li> </ul>
Moderadamente Quimiosensible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liposarcoma Pleomorfo</li> <li>- Sarcoma Epitelioide</li> <li>- Rabdomiosarcoma Pleomorfo</li> <li>- Leiomiosarcoma</li> <li>- Angiosarcoma</li> </ul>
Parcialmente Quimiosensible	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TVNP</li> <li>- Mixofibrosarcoma</li> <li>- Liposarcoma Desdiferenciado</li> <li>- Sarcoma de Células Claras</li> <li>- Sarcoma del Estroma Endometrial</li> </ul>
Quimioresistente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SAPB</li> <li>- Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético</li> </ul>

### 2.2.3.3 Subtipos histológicos con respuesta a inhibidores del punto de control (IPC)

Desde la introducción en la práctica clínica de los IPC en la mayor parte de los tumores de órgano sólido, se ha ido progresivamente estudiando su eficacia en tumores más infrecuentes como son los sarcomas, y más concretamente los SPB.

De cara a entender la baja representatividad de estos tumores en ensayos clínicos con IPC, independientemente de su baja incidencia, se explica también porque se cree que son tumores inmunológicamente inactivos; debido a una baja TMB y un microambiente tumoral inmunosupresor. Un estudio reciente caracterizó molecularmente 206 SPB, con TMB de 1,06 mut/mB.<sup>(46)</sup> Además, hasta un 20% de los sarcomas están asociados a translocaciones<sup>(47)</sup>, lo cual conlleva a menos cambios genómicos que otros sarcomas, esto genera una menor concentración de neoantígenos y por lo tanto una menor inmunogenicidad.

Otro marcador subrogado de respuesta a IPC es la expresión de PD1/PDL1. En el caso de los SPB, tan solo un 12% de los sarcomas analizados presentan expresión de PDL1<sup>(83)</sup>, con una presencia de hasta el 75% de linfocitos T CD4 reguladoras inmunosupresoras y una baja carga de CD8 hasta en el 75% de las muestras. Añadido a todo esto, se ha visto como en la evolución de los sarcomas, más concretamente en los LPS retroperitoneales, con la progresión y la recurrencia del mismo, los linfocitos T infiltrantes disminuyen y la expresión de PD-L1 aumenta<sup>(84)</sup>. En otro estudio, se observó que los SPB recidivantes tenían una puntuación más baja del antígeno leucocitario humano (HLA), lo que sugiere una presentación antigénica alterada.<sup>(85)</sup> Teniendo en cuenta estos datos, se entrevé que los SPB participan en una respuesta inmune antitumoral y cambian en formas que facilitan el crecimiento tumoral, lo que respalda la noción de que los SPB son atacados activamente, aunque de manera ineficaz, por el sistema inmunitario.

Uno de los EC más conocidos en SPB tratados con IPC en monoterapia es el *SARC028*, en el que se trató con pembrolizumab a pacientes con SPB o sarcomas óseos que habían progresado a entre 1 y 3 esquemas previos de quimioterapia. Dentro de los SPB, se encontraban representados principalmente LMS, LPS, SPI y sarcomas sinoviales. La TRO en pacientes con SPB fue del 18%, destacando los pacientes con SPI y LPS desdiferenciado.<sup>(86)</sup> Basándose en estos resultados, se confeccionó una expansión de la cohorte con LPS y SPI reportándose TRO de 10% y del 23% y una SG de 12 y 13 meses respectivamente.<sup>(87)</sup>

El uso combinado de IPC también ha sido estudiado en los SPB, como podemos ver con el EC *Alliance* con nivolumab e ipilimumab, con TRO del 16% en LMS, mixofibrosarcomas, SPI y angiosarcomas.<sup>(88)</sup> Al igual que en el *SARC028*, este EC también contó con una cohorte de expansión con LPS desdiferenciados con TRO del 14%.<sup>(89)</sup> Otros ensayos clínicos también han demostrado beneficio en otros subtipos histológicos como el EC *DART* con la misma combinación de IPC para los angiosarcomas con TRO del 25%.<sup>(90)</sup>

Al igual que con la quimioterapia, se están analizando diferentes combinaciones de inmunoterapia junto con terapia dirigida, como puede ser el estudio *InmunoSarc* con el combo de nivolumab y sunitinib con una SLP a 6 meses del 48%, un TRO del 16% y un 72% de estabilizaciones. Los principales subtipos histológicos analizados fueron los SAPB, los sarcomas sinoviales, SPI, angiosarcoma, sarcoma de células claras, TFS, condrosarcoma mixoide extraesquelético o el hemangioendotelioma epitelioides. A pesar del pequeño tamaño del estudio y al no estar potenciado para ver diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes subtipos, los SAPB fueron los que más se beneficiaron de este tratamiento.<sup>(91)</sup> En el estudio *NCT02636725* se seleccionó a población con SAPB a los que se les administró pembrolizumab + axitinib con TRO del 54,5% y SLP a 3 meses de 72,7%.<sup>(92)</sup>



A continuación, se resumen diferentes ensayos clínicos específicos según histotipo y basados en IPC. [TABLA 18]<sup>(93)</sup>

TABLA 18   EC específicos del histotipo y basados en IPC (modificado de Banks et al)			
Ensayo Clínico	Tratamiento experimental	Histología	Resultados
NCT03623581	Geptanolimab	SAPB	TRO: 37,8%
NCT03141684	Atezolizumab	SAPB	TRO (preliminar): 37,2%
NCT03123276 (GEMMK)	Pembrolizumab - Gemcitabina	LMS SPI	EE (8/11) RP (2/2)
NCT03219671	Nivolumab - Ipilimumab	Sarcoma de Kaposi	TRO: 66%
NCT03307616	Nivolumab - RT Nivo - Ipi - RT	UPS	Respuesta patológica media 95%
	Nivolumab Nivolumab - Ipilimumab	LPS desdiferenciado	Respuesta patológica media 22,5%
NCT02636725	Pembrolizumab - Axitinib	SAPB	TRO: 54,5 %
NCT03899805	Pembrolizumab - Eribulina	LMS   SPI   LPS	TRO: 5,3%
NCT02428192	Nivolumab Nivolumab - Ipilimumab	LMS	TRO 0%
NCT03012620	Pembrolizumab	SAPB TDCRP Sarcomas con def. SMARCA4	TRO 50% TRO 3,2% 12,5%
Alliance	Nivolumab	UPS TDCRP GIST	TRO: 7% TRO: 8% TRO: 0%
	Nivolumab - Ipilimumab	UPS TDCRP GIST	TRO: 14% TRO: 14% TRO: 0%
SARC028	Pembrolizumab	UPS TDCRP	TRO: 23% TRO: 10%
DART	Nivolumab - Ipilimumab	Angiosarcoma	TRO: 25%
NCT04172805	Toripalimab - Alotinib	SAPB	TRO: 25%
InmunoSarc	Sunitinib ± Nivolumab	SPB	TRO: 22%
NCT03611868	Pembrolizumab - APG-115	LPS   TVNP	TRO: 33% (TVNP)
DAPPER	Durvalumab - Cediranib/ Olaparib	LMS avanzado	TRO: 0%

## B. ABORDAJE ACTUAL EN DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS SPB

### 1. DIFICULTADES Y COMPLEJIDAD

Como se puede entrever con los datos expuestos previamente, el manejo diagnóstico y terapéutico de los sarcomas es cuanto menos complejo. A pesar de la continuidad asistencial que brindamos a nuestros pacientes, comenzando por la detección en atención primaria, hasta el manejo diagnóstico-terapéutico a nivel hospitalario, seguido del manejo sintomático exclusivo multimodal, con relativa frecuencia vemos procesos diagnósticos dilatados en el tiempo y variabilidad a nivel terapéutico tanto intra como interhospitalario y comunitario.

Muchas son las variables que modifican el curso de la enfermedad de los pacientes con tumores raros, como es en nuestro caso con los SPB. Empezando por una detección precoz, los SPB muchas veces se presentan con síntomas inespecíficos, de forma oligosintomática y lentamente progresiva, en pacientes de edad joven, en los cuales la sospecha diagnóstica de una neoplasia suele ser la última en una larga lista de etiologías. Acompañado a esto, si es el compañero de atención primaria quien sospecha de una neoplasia, en muchos sistemas sanitarios, no se cuenta con unidades de referencia para realizar un diagnóstico rápido, certero y con la correcta consecución y número de pruebas complementarias a realizar.

Varios son los estudios a nivel europeo que han intentado dilucidar qué es lo que ocurre a lo largo de todo el proceso diagnóstico, revelando tiempos diagnóstico y complicaciones presentes en el paso del paciente por la atención sanitaria. En el estudio *SURVSARC* se entrevistaron a 1099 pacientes con diagnóstico hace 2-10 años de un sarcoma, en el que se les preguntó sobre el intervalo diagnóstico. Hasta un 55% de los pacientes relató  $\geq 1$  mes y un 28%  $\geq 3$  meses de intervalo entre la primera consulta y el diagnóstico (denominado intervalo-diagnóstico), y un 60%  $\geq 1$  mes y un 36%  $\geq 3$  meses desde el primer síntoma hasta que consultó (denominado intervalo-paciente). Los

principales factores de riesgo para un intervalo-diagnóstico prolongado fueron ser mujer, tener menos de 70 años y presentar un sarcoma sinovial o un cordoma. Y los principales factores de riesgo para un intervalo-paciente prolongado fueron presentar un sarcoma de piel o pelvis y padecer un SPB con histología de LPS o rabdomiosarcoma. Sin embargo, el presentar un estadio III fue un factor de menor tiempo de intervalo-paciente.<sup>(94)</sup> Este mismo grupo ha puesto en marcha otro estudio europeo que valora el intervalo entre el primer síntoma y el diagnóstico. Analiza las variables que influyen en un intervalo prolongado y pretende determinar la influencia de estos en la calidad de vida (QoL) y en SG y SLP.<sup>(95)</sup> Tenemos datos de otros estudios que nos refrendan que un retraso diagnóstico de > 6 meses puede suponer un detrimento en SG a 5 años de 77% vs. 59,7%.<sup>(96)</sup>

A esto debemos añadirle la situación post-pandémica en la que vivimos, que ha conllevado una rápida reorganización de la asistencia médica, lo que inicialmente provocó la reducción del acceso a la atención especializada, la interrupción de las pruebas diagnósticas y la modificación tanto de los partes quirúrgicos como de los tratamientos de diferentes tipos de cáncer. El estudio italiano *SarCorD* ha intentado analizar la influencia de la COVID-19 en el manejo de los sarcomas. De los 185 pacientes analizados, siendo el grupo intervención aquel al que se le diagnóstico el sarcoma en el primer año de la pandemia y el grupo control el año previo, se observó un periodo de tiempo hasta el diagnóstico tumoral de 103 días vs 90 días ( $p=0,024$ ), sin retrasos en el inicio del tratamiento, y hasta la fecha sin variaciones en el estadio tumoral al diagnóstico ni en la supervivencia.<sup>(97)</sup>

Una vez superado el obstáculo del proceso diagnóstico, nos encontramos con la aproximación terapéutica adecuada para cada paciente. A pesar de contar con numerosos protocolos, guías clínicas tanto nacionales como internacionales, en muchas ocasiones la decisión final depende tanto de la pericia quirúrgica del cirujano, los medios técnicos con los que cuentan los oncólogos radioterápicos, el criterio diagnóstico del anatomopatólogo y como de la experiencia del oncólogo médico, alcanzando un alto

nivel en todas estas características en centros con un gran volumen de pacientes con SPB y con medios técnicos y personales específicos para esta entidad. En la actualidad, dentro del estado, contamos con diferentes “Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud” (CSUR) los cuales abordan al paciente de forma integral en todo el proceso de su neoplasia, cuentan con una experiencia dilatada en el campo para el que son centro de referencia, como veremos posteriormente.

Pero desgraciadamente, para remitir a un paciente a estos CSUR el facultativo también cuenta con ciertos *hándicaps*, y es que los trámites para derivar pacientes a otras comunidades autónomas (CCAA) muchas veces supone un retraso en el manejo de su patología, en este caso con un pronóstico y resultados tiempo-dependientes, además de suponer un sesgo de selección para los mismos. Y esto es porque no todos los pacientes y sus familiares pueden asumir los costes personales y económicos que supone un viaje a otra CCAA, en ocasiones a horas de distancia, incluso teniendo que trasladar su residencia habitual. A pesar de los diferentes modelos de financiación de los sistemas de salud y la dificultad para extrapolar datos de un país a otro, muchos son los estudios, principalmente a nivel de Estados Unidos (EEUU), que han valorado la situación financiera del paciente y la relación que tiene con su pronóstico vital. En un estudio de EEUU con 1106 pacientes, se describió como los pacientes con bajos recursos tenían una SG menor independientemente del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico, con SG de 61% vs 71% respecto a pacientes con ingresos medios-altos.<sup>(98)</sup> Otro estudio incide en la misma teoría, comparando pacientes con seguros *Medicaid*, programa de seguros de salud del Gobierno de EEUU para gente con bajos recursos, frente a otro tipo de seguros, concluyendo que los primeros presentaban una menor supervivencia específica de enfermedad tanto para SPB como para sarcomas óseos, así como una mayor tasa de amputaciones de miembro.<sup>(99)</sup>

Si estas dificultades no fueran suficientes, debemos añadir la que probablemente sea la que mayor repercusión final puede traer a nuestros pacientes, tanto si son atendidos en un CSUR como si lo son en un hospital comarcal. Se trata de la escasa

investigación, evidencia científica y avances en tratamientos sistémicos que podemos ofrecerles, todo esto debido a una baja inversión por parte de la industria farmacéutica. Y es que en la actualidad ellos son el principal motor de investigación clínica a nivel mundial, pero dada la baja frecuencia de estos tumores, la alta variabilidad biológica y por ende de respuesta a los tratamientos, estos tumores requieren una gran inversión económica para una baja rentabilidad, por lo que se buscan otros nichos de mercado.

Contamos con escasa evidencia respecto a la inversión que se realiza en investigación para todo tipo de sarcomas, siendo difícil la comparación con otros grandes grupos tumores que abarcan la mayor parte de los fondos, como son el cáncer de mama, el cáncer colorrectal o el cáncer de próstata. Un estudio ha analizado datos extraídos de *PubMed* de EC fase I y II en sarcomas entre 2000 y 2018, su financiación, los fármacos estudiados y su posterior validación en EC fase III. De los 238 EC valorados, el 87% tenían alguna fuente de financiación, de los cuales 59,9% era a través de la industria, el 52,7% vía gubernamental y el 27,5% de fondos privados. Solo el 5% de los ensayos fase I y II resultaron en ensayos fase III, con 11 de 12 estudios financiados por la industria, aplicando en el 90% de los EC fármacos con indicaciones para otras patologías.<sup>(100)</sup> Haciendo una búsqueda en <https://clinicaltrials.gov> para EC fase I y II, al igual que en el estudio previamente citado, en cáncer de mama la plataforma da como resultado 3.473 EC, en cáncer colorrectal 1.514 y en cáncer de próstata 1.834.

## 2. MULTIDISCIPLINARIEDAD

Hoy en día, el abordaje de una persona enferma se realiza desde una visión global, integral y abarcando tanto diferentes especialidades hospitalarias además de requerir el apoyo de atención primaria, enfermería, psicología, trabajo social o técnicos de diferentes ramas. Todo ello conlleva a que la atención del paciente debe ser coordinada, participando cada actor tanto en momentos concretos de la asistencia médica como a lo largo de toda la enfermedad, y para esto es indispensable un comité multidisciplinar al que atiendan los profesionales citados. Como veremos a continuación, todos estos aspectos están recogidos en los criterios acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como centros de referencia del Sistema Nacional de Salud (SNS).

Un estudio del grupo francés de sarcomas, *NETSARC*, analizó la repercusión que podría tener en el paciente el presentar los casos en el comité multidisciplinar de los centros de referencia en sarcomas. Los resultados apoyan el uso de estas sesiones con beneficios en un mejor cumplimiento de las guías de práctica clínica, mayor número de biopsias realizadas antes de la cirugía, y una mayor calidad de la cirugía inicial con menos reintervenciones (todos  $P < 0,001$ ), lo que esto conlleva a una mayor supervivencia libre de recaída local y SLE.<sup>(101)</sup>

Como hemos ido viendo hasta el momento, el abordaje de los pacientes con sarcomas es complejo. Empezando por la fase diagnóstica, en la que precisamos coordinarnos entre radiólogos, cirujanos y patólogos de cara a la obtención de una muestra representativa del tumor guiándonos por las imágenes e indicando al patólogo la localización de mayor sospecha y/o agresividad; ya que la positividad de una biopsia por punción esta entre el 74-98%,<sup>(102-105)</sup> y ésta dependerá de las indicaciones que den los profesionales implicados. Asociado a esto, la toma de la biopsia habrá que realizarla tras el estudio radiológico del tumor primario, de cara a que no se vea artefactado por la manipulación de la zona. Posteriormente debe haber una fina coordinación entre los

servicios de oncológica médica y/o radioterapia así como con radiología y cirugía en los casos en los que se planteó tratamiento neoadyuvante.

Es preciso mantener unos tiempos adecuados entre el tratamiento, la reevaluación y la posterior cirugía, de cara a evitar una posible progresión del tumor en ese lapso de tiempo. Otro momento de vital importancia se da en el propio acto quirúrgico, ya que es preciso una coordinación con el servicio de anatomía patológica con el objetivo de realizar estudios intraoperatorios y poder tomar decisiones en la propia cirugía. Tras la intervención, llega otro de los puntos críticos en la toma de decisiones, con la valoración de la pieza tumoral en el comité, se debe considerar si el paciente es candidato a tratamiento adyuvante, cuestión que se debe debatir de forma consensuada entre todas las partes implicadas y de forma multidisciplinar. En muchas ocasiones, y principalmente en sarcomas óseos, en este punto también entra en escena el servicio de rehabilitación, quienes deben estar familiarizados con este tipo de pacientes y los cuales van a ser los que a largo plazo puedan aportar al paciente una mayor QoL, reinserción laboral y adaptación a su nueva situación funcional.

Otro punto a tener en cuenta, y en el que va a ser preciso una valoración multidisciplinar, es en resecciones no planificadas, aquellas situaciones en las que se presupone que el tumor a reseccionar es benigno y con el estudio anatomopatológico definitivo se obtiene un diagnóstico de malignidad. En esta circunstancia el patólogo será el que nos informe de los márgenes de resección, el cirujano será el que valorará si la reintervención es factible guiado en parte por el criterio de los radiólogos, y el oncólogo será el que considerará si ese paciente se va a beneficiar de una reintervención o de QT y/o RT atendiendo a criterios pronósticos y predictivos. Sin un comité multidisciplinar coordinar a tantos servicios sería impensable. Para recalcar la importancia de este punto, recordar que se ha descrito presencia de tumor residual en cirugías no planificadas del 24-74%.<sup>(106-108)</sup>

No solo es importante el manejo multidisciplinar al inicio de la enfermedad, sino que durante el seguimiento del paciente es importante una visión conjunta y superespecializada por parte de los médicos que atienden al enfermo. Como se ha detallado previamente, el pulmón es uno de los primeros órganos que se ve afectado por en una situación metastásica, y en ciertas ocasiones el valorar lesiones ocupantes de espacio (LOE) pulmonares como metastásicas requiere de un conocimiento no solo radiológico sino también de la historia natural de la enfermedad, por esto mismo también es imprescindible una visión holística y multidisciplinar para abordar estas situaciones. Hay que tener en cuenta que en los adultos con SPB hasta el 33% de las LOEs pulmonares serán benignas<sup>(109)</sup>, y que muchas veces el TC no es suficiente para valorar micrometástasis siendo necesario completar el estudio con PET-TC o incluso mediante una valoración intraoperatoria.<sup>(110)</sup>

Todos estos aspectos y otros muchos más deben ser tenidos en cuenta en el abordaje de un paciente oncológico, y en definitiva son los que van a traer la excelencia y la diferencia en una atención global con una repercusión posterior en datos de SLP, SG y QoL. Muchas son las series de casos y cohortes que han analizado la repercusión que tiene el manejo multidisciplinar de estos pacientes como queda representado en la **TABLA 19.**<sup>(111)</sup>

**TABLA 19 | Serie de casos y cohortes de beneficio de multidisciplinariedad (modificado de Martín Broto J.)**

Objetivos	Número pacientes	Resultados
Centro Sarcomas vs Hospital General	263	SLE 5 años: 39 vs 19% SG a 5 años: HR 0,59 (alto grado)
Magnitud de experiencia institucional	1467	OR mortalidad 1,4 OR amputación 3,5 Si no son atendidos en centros de referencia en <3 meses
Adecuación de práctica clínica a guías	100	Manejo multidisciplinar prequirúrgico predijo mayor adecuación a guías y mejor control local



Objetivos	Número pacientes	Resultados
Atención en centro de sercomas vs no especializado	1851	TC/RMN prequirúrgica: 35 vs 80% Margenes amplios: 11 vs 66% Recurrencia local: 0,7 vs 0,2
Resultados antes vs después de implementación de multidisciplinaria	134	Recurrencia local: 13 vs 48% SLE: 69 vs 36%
Supervivencia en centro especializado de sarcomas óseos vs pediátrico vs no-universitario	1267 (osteosarcoma) 831 (S. Ewing)	Osteosarcoma RR: Unidad de sarcomas óseos 1 (reference) Hospital Infantil 0.72 (0.57–0.92) Otros 1.10 (0.90–1.34) H. No Universitario 1.33 (1.03–1.71)
Aproximación diagnóstica de un comité multidisciplinar en las decisiones tomadas	269	Aproximación diagnóstica 95,4% Aproximación de recaída 100% Reintervención tras cirugía no programada 81,2% Diagnóstico de M1 pulmonares 87,1-91,9%
Presentación con unidad multidisciplinar tras QT en S. Ewing	481	Mejoría en SG en pacientes con enfermedad metastásica No influencia en SG en pacientes con enfermedad localizada

Por todo esto y a modo de cierre de esta sección, remarcar que desde las instituciones europeas, al igual que los profesionales, también se le está dando una gran importancia al manejo del paciente oncológico de forma multidisciplinar, como se recoge en una declaración elaborada por todos los integrantes del proceso asistencial del paciente oncológico, y en el cual se describen los objetivos, la organización, derechos, deberes y formas de empoderar al paciente en su toma de decisiones.<sup>(121)</sup>

### 3. CENTROS DE REFERENCIA

Dentro del SNS con el objeto de “mejorar la equidad en el acceso a los servicios de alto nivel de especialización de todos los ciudadanos, concentrar la experiencia de alto nivel de especialización garantizando una atención sanitaria de calidad, segura y eficiente y mejorar la atención de las patologías y procedimientos de baja prevalencia” se crearon a través del Real Decreto 1302/2006 los CSUR, los cuales tienen como objetivo<sup>(122)</sup>:

- ▶ Dar cobertura a todo el territorio nacional y atender a todos los pacientes en igualdad de condiciones independientemente de su lugar de residencia.
- ▶ Proporcionar atención en equipo multidisciplinar: asistencia sanitaria, apoyo para confirmación diagnóstica, definir estrategias terapéuticas y de seguimiento y actuar de consultor para las unidades clínicas que atienden habitualmente a estos pacientes.
- ▶ Garantizar la continuidad en la atención entre etapas de la vida del paciente (niño-adulto) y entre niveles asistenciales.
- ▶ Evaluar los resultados.
- ▶ Dar formación a otros profesionales.

En la actualidad, el SNS cuenta con 7 centros CSUR para el abordaje integral de los sarcomas en el adulto (3 en Barcelona, 2 en Madrid, 1 en Sevilla y 1 en Valencia) y con 4 centros en el caso de sarcomas de la infancia (Barcelona, Madrid, Sevilla y Valencia).

Que en España existan solo estos centros de referencia CSUR no implica necesariamente que fuera de esos centros los pacientes estén recibiendo siempre una atención subóptima. De hecho, las convocatorias para optar a ser CSUR siempre han sido muy limitadas en número, primando el volumen de pacientes de los hospitales con más población. La capacidad de poder ser reconocidos como CSUR ha respondido al interés particular de determinadas comunidades autónomas y del propio Ministerio de Sanidad.

A fecha de hoy existen otros centros en España que cumplen estos requisitos, pero no han tenido oportunidad de ser reconocidos.

Toda necesidad de crear una red de CSURs para una patología concreta va precedida por una justificación dada por parte del Ministerio de Sanidad, en el caso de los sarcomas en los adultos se aduce, como se ha ido desgranando a lo largo de la memoria, que teniendo una incidencia conjunta tanto de los SPB como de los sarcomas óseos de no más de 5-6 por cada 100.000 habitantes, añadido a su dificultad y singularidad en el manejo, esto requiere una mayor subespecialización y por lo tanto centros de referencia.<sup>(123)</sup>

Los criterios que se deben cumplir de cara a la solicitud de una unidad multidisciplinar como CSUR se dividen en diferentes categorías, resumidas a continuación<sup>(123)</sup>:

▸ Experiencia del CSUR:

- Actividad asistencial: Número mínimo de pacientes que deben atenderse o procedimientos que deben realizarse al año.
- Otros datos: Investigación, actividad docente postgrado, formación continuada, publicaciones, sesiones multidisciplinarias

▸ Recursos específicos del CSUR:

- Comité de Tumores y Comité de Sarcomas/Tumores musculoesqueléticos con procedimientos normalizados de trabajo
- Recursos humanos con una Unidad Multidisciplinar básica que al menos debiera contar con: 1 oncólogo médico, 2 traumatólogos, 1 cirujano general, 1 oncólogo radioterápico, 1 anatomopatólogo, 1 radiólogo y personal de enfermería de hospitalización y quirófano
- Formación básica de los miembros del equipo, con tiempos mínimos de experiencia personal en sarcomas
- Equipamiento específico en todas las áreas

- Recursos de otras unidades o servicios además de los propios del CSUR, en los que se incluyen otros servicios y personal sanitario que pudiera participar en todo el proceso diagnóstico-terapéutico
- Seguridad del paciente
- Sistemas de información adecuado
- Indicadores de procedimiento y resultados, que se valorarán en los principales servicios implicados

Como se puede observar, los criterios para su solicitud son muy concretos y el Ministerio es convenientemente estricto a la hora de conceder esta categoría a una unidad, ya que a ellos se remitirán pacientes de toda la geografía tanto nacional como posiblemente europea. Sin embargo, y como se ha ido precisando, queda parte del territorio infrarrepresentado con ausencia de hospitales en el norte del país, así como en los territorios fuera de la península, lo que ello compromete uno de los primeros preceptos de un CSUR y es que, a pesar de poder atender a todos los pacientes de la geografía, estos probablemente tengan dificultad para poder tener una asistencia adecuada en un hospital lejos de su lugar de residencia. Aunque contraria a esta idea, el grupo *NETSARC*, grupo francés de sarcomas, demostró la ausencia de diferencias respecto a lugar de residencia del paciente y/o poder adquisitivo (HR 1).<sup>(124)</sup> No se trata de un estudio del cual podamos sacar conclusiones para nuestra población, dado que el grupo *NETSARC* cuenta con 26 centros de referencia en todo Francia, a diferencia de España que cuenta con 6.

Otros organismo y entidades, al igual que el Ministerio de Sanidad, han querido plasmar en un documento las especificaciones que debería cumplir un hospital o unidad para conseguir un abordaje de calidad en los sarcomas, y un ejemplo de ello son las guías realizadas por la *European CanCer Organisation* (ECCO).<sup>(125)</sup> Se trata de unas guías nacidas a raíz de un informe de la *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC) que destacaba las importantes variaciones en la atención de los pacientes con cáncer en los diferentes países miembros de la UE, y como ello podría repercutir en su

calidad de vida. Realizadas por parte de los implicados en la asistencia a un paciente con un sarcoma, desde el oncólogo al cirujano, incluyendo sociedades de cuidados paliativos o geriatras, hasta un comité asesor de pacientes.

Este documento recoge en diferentes apartados las características de la atención de pacientes con sarcomas, las cuales se pueden resumir en las siguientes:

- Vías de atención del cáncer que cubran todo el recorrido del paciente
- Puntualidad de la atención
- Volumen mínimo de pacientes atendidos
- Equipos multidisciplinares
- Auditoría y asesoramiento de la calidad de los resultados y procesos de atención
- Educación, potenciación de inclusión en EC, información para pacientes.

La importancia de estos centros de referencia es mayúscula y esta refrendada por múltiples estudios tanto a nivel nacional como internacional, con modelos similares que ofrecen otros sistemas sanitarios. Desde *NETSARC* han analizado el beneficio de la atención de 2.945 pacientes en hospitales de referencia según los resultados quirúrgicos obtenidos en sarcomas retroperitoneales. Esto se ha traducido en cirugía primaria R0 de 41,9% vs 12,3% frente a hospitales fuera de la red y una SG a 2 años de 87% frente al 70% ( $p < 0,001$ ), siendo un predictor independiente en el análisis multivariante y una OR 2 veces menor de muerte.<sup>(126)</sup> Otro estudio del mismo grupo, en este caso abarcando a 35.748 pacientes con cualquier subtipo histológico de sarcoma, valoró el mismo aspecto de la repercusión que suponía en el paciente el ser intervenido en un centro de esta red de referencia frente a cualquier hospital nacional. Las conclusiones fueron similares, demostrando un beneficio en el manejo quirúrgico de estos pacientes dentro de *NETSARC*, con una menor tasa de recaídas locales, una mayor supervivencia libre de evento y una mayor SG con HR de 0,681.<sup>(127)</sup>

Como se ha descrito previamente, es imperiosa la rápida recepción de pacientes en centros CSUR, para evitar añadir más retrasos a la toma de decisiones terapéuticas en

estos pacientes. Por esta razón, y para realmente recibir a los pacientes que se puedan beneficiar de una atención en un centro de referencia, se está utilizando la telemedicina como eje para la consulta a los especialistas que forman parte de estos centros. En un estudio prospectivo desde 2010 a 2018 se revisaron los datos de los pacientes comentados de forma telemática previa consulta en un hospital de referencia en sarcomas de Reino Unido. El 26,0% de los casos discutidos requirieron revisión directa, el 30,3% se consideró para seguimiento por su especialista de referencia, al 16,5% se le recomendaron más estudios complementarios y al 22,5% se le recomendó una rebiopsia. Todo esto conllevó a una reducción en las primeras visitas innecesarias entre 2018 y 2010 (inicio del programa) con un ahorro comprendido de 670.700£ durante un período de 9 años.<sup>(128)</sup>

Desde el Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS), mediante un registro nacional de sarcomas, se ha realizado una radiografía comparando el manejo de sarcomas en centros de referencia frente a hospitales locales y la repercusión que tiene en datos de SLE y SG. Del total de 622 pacientes que fueron analizados, se extrajeron varias conclusiones, entre las cuales destaca el beneficio en SG del 82% vs 70,4% en pacientes manejados en centros de referencia, y esto directamente relacionado con otros resultados. Como es una mejoría en supervivencia libre de recaída (SLR) a 3 años del 66% frente al 46% ( $p=0,019$ ) de los pacientes a los que se les realizó la biopsia diagnóstica en un centro de referencia frente a los que no, o un beneficio en SLR a 3 años del 66% frente al 44% ( $p=0,011$ ) en pacientes a los que se les administró quimioterapia perioperatoria en centros de referencia. Así mismo, en el ámbito de la enfermedad metastásica también se vieron diferencias estadísticamente significativas, ya que los pacientes manejados en centros de referencia tenían una mayor SG (30,4 vs 18,5 meses ( $p=0,036$ ) frente a aquellos manejados en hospitales locales.<sup>(129)</sup>

Estos datos no han pasado desapercibidos para los grupos cooperativos y las sociedades oncológicas, ya que de acuerdo a sus resultados muchas guías recomiendan el manejo de estos pacientes en centros de referencia, con un nivel de evidencia III y un

grado de recomendación A dentro de las guías ESMO y SEOM de SPB<sup>(130,131)</sup> y nivel de evidencia IV y recomendación grado B en las guías ESMO de sarcomas óseos.<sup>(132)</sup>

Por último, destacar que los profesionales además de contar con el apoyo de estas unidades reconocidas por parte del Ministerio, también cuentan con unidades de referencia a nivel supranacional, en los países que forman parte de la Unión Europea. Al igual que el grupo GEIS en España, en otros países se han consolidado grupos de atención a los pacientes con sarcomas, los cuales además de ser en muchas ocasiones sensibilizadores y educadores en sarcomas también cuentan con redes de hospitales de referencia en estos tumores raros. Un claro ejemplo de ello son el *Scandinavian Sarcoma Group*, que abarca a Dinamarca, Noruega, Suecia, Finlandia e Islandia o el *Groupe Sarcome Français* en el país galo. Además, para poder facilitar tanto al médico especialista como al paciente consejo sobre el manejo adecuado, inclusión en ensayos clínicos o una segunda opinión, tenemos a nuestra disposición *EURACAN*, el organismo europeo de cánceres raros, que a su vez es parte de la red de centros de referencia europeos (ERN).

## 4. ALGORITMO DIAGNOSTICO

De cara al abordaje diagnóstico, como se ha incidido previamente, uno de los aspectos más importantes, sino el más, dentro de todo el proceso diagnóstico es el contar con un equipo multidisciplinar, que como hemos visto, va a conseguir que nos adecuemos mejor a las guías clínicas y a realizar un diagnóstico lo más rápido y efectivo posible.

### 4.1. Presentación Clínica

El debut de la clínica va a depender principalmente de la localización tumoral, así como del subtipo tumoral que va a presentar el paciente; por ello, en muchas ocasiones nos encontramos grandes retrasos diagnósticos, al no tener datos de alarma que le hagan consultar al paciente ni sospechar al clínico.

Por lo tanto, hablamos de una estimación o de grandes grupos de síntomas que nos podemos encontrar en nuestros pacientes. Lo más característico suele ser la aparición de una masa que va incrementando su tamaño, de más de 5 cm en su diámetro mayor, profunda, que suele crecer en el mismo plano anatómico hasta alcanzar la fascia y/o estructuras óseas, de mayor consistencia que el tejido circundante y que por compresión de estructuras vecinas puede generar una *pseudocápsula*, pudiendo ir acompañado de aumento de temperatura local o de enrojecimiento.<sup>(133)</sup> En una revisión de 365 pacientes, los principales factores prediagnósticos asociados a malignidad fueron la profundidad del tumor, seguido del tamaño tumoral mayor de 5cm y del rápido crecimiento del mismo, sin embargo, el dolor fue el síntoma menos asociado con malignidad.<sup>(134)</sup>

Recordar la frecuencia de la distribución corporal de estos tumores, que influirá en la aparición más temprana de sintomatología. Hasta casi un 50% afecta a nivel de muslos, glúteos o ingle, seguido de un 18% a nivel del torso, con un 13% a nivel de extremidades superiores y retroperitoneo, y por último con menos del 10% a nivel de



cabeza y cuello.<sup>(28)</sup> Otros síntomas que podrían presentar, aunque poco frecuentes, serían un cuadro constitucional con pérdida de peso y/o anorexia, astenia o fiebre. Por último, deberemos tener en consideración factores de riesgo que pueda presentar el paciente y que nos hagan pensar en primer lugar que nos encontramos ante una neoplasia; como es el padecer algún síndrome hereditario de predisposición a cáncer y en especial a sarcomas, como por ejemplo el Síndrome de Li-Fraumeni o la Neurofibromatosis; además de otros factores predisponentes como presentar un linfedema crónico o haber recibido radioterapia.

Dentro de las guías de Reino Unido de manejo de pacientes con sarcomas se consideran tres supuestos en los que se debería remitir de forma urgente-muy preferente a completar estudio:

1. Cualquier paciente con una masa con un crecimiento rápido o mayor a 5cm, independientemente de si es dolorosa o no, debería ser remitido a ecografía urgente o a una unidad de sarcomas.
2. Si la ecografía no es concluyente de benignidad, el paciente debería ser remitido a unidades de diagnóstico rápido de cáncer.
3. Cualquier masa retroperitoneal o abdominal sospechosa de SPB debería ser remitida a una unidad de referencia previa biopsia y/o resección.

## 4.2. Diagnóstico Radiológico

Varias son las pruebas diagnósticas que serán de gran utilidad durante el proceso diagnóstico y terapéutico del paciente, cada una con una indicación y un momento de realización concreto cómo veremos a continuación.

### 4.2.1 Evaluación del tumor primario

Las dos pruebas principales que utilizaremos de cara a valorar la extensión del tumor primario serán tanto la TAC como la RMN; la primera de cara a valorar principalmente tumores abdominales, viscerales y/o retroperitoneales, y la segunda sin

embargo, más indicada para tumores de extremidades, a nivel genital femenino o de cabeza y cuello.

Dentro del estudio diagnóstico de los pacientes con sarcomas, la *American College of Radiology* (ACR) ha desarrollado diversas guías muy completas, en las cuales se basan otra guías de consenso de sociedades oncológicas como la ESMO o la de Reino Unido; por ello atenderemos a sus principales criterios de cara a valorar el estudio diagnóstico que debemos realizar en estos pacientes.<sup>(135,136)</sup>

#### 4.2.1.1 Estudio Inicial

Con la aparición de una masa con criterios clínicos de sospecha de malignidad, detallados previamente, deberemos seguir con un estudio inicial urgente. En el caso de que nos encontremos ante una lesión superficial, lo recomendado es iniciar el estudio con una radiografía simple así como con una ecografía de la región.

La **radiografía simple** es de gran utilidad de cara a realizar un diagnóstico diferencial inicial rápido, pudiendo identificar flebolitos de un hemangioma, masas osteocartilaginosas, condromatosis sinovial o miositis osificante. Además, podremos valorar la presencia de material externo o cambios en el hueso cercano, sirviéndonos todo ello para poder determinar qué prueba radiológica subsiguiente es la más adecuada. En un estudio con 495 pacientes con diagnóstico de SPB, el 62% de los pacientes presentaron en la radiografía inicial lesiones sospechosas de malignidad, en un 27% calcificaciones, en el 22% afectación ósea y en un 11% grasa intrínseca.<sup>(137)</sup> Remarcar que hay localizaciones en las que la radiografía simple no será de gran utilidad, como la región paraespinal, en casos de afectación de tejidos profundos de manos y pies y en lesiones de pequeño tamaño.<sup>(138)</sup>

La segunda prueba diagnóstica recomendada en esta fase inicial o de triaje es la **ecografía de partes blandas**.<sup>(131,139,140)</sup> Un estudio con 219 pacientes con SPB

confirmado a los que se les realizó previamente una ecografía diagnóstica, demostró que el uso de esta prueba aportaba una sensibilidad del 93,3%, una especificidad del 97,9%, y un valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del 45,2% y del 99% respectivamente.<sup>(141)</sup>

Como hemos remarcado, en aquellas lesiones profundas el triaje o diagnóstico inicial puede ser más complejo por lo que además de recomendar la radiografía simple, dentro de las guías de ACR se recomiendan a criterio del clínico otras pruebas como la ecografía, o el TC con contraste intravenoso (iv), sin contraste o ambos. Es importante destacar que diferentes guías no recomiendan realizar biopsia guiada por imagen como exploración inicial de una masa sospechosa, las razones son varias.<sup>(131,136,142)</sup> Por un lado, entre el 20-25% de las lesiones sospechosas pueden confirmarse como malignas o no, exclusivamente con las características radiológicas mediante RMN.<sup>(143)</sup> Por otro lado, el realizar una biopsia previa a una imagen de estadificación puede alterar la arquitectura del tumor y por lo tanto cambiar el estadio T e incluso la N, por cambios inflamatorios a nivel peritumoral que conlleve a una alteración ganglionar locorregional.

#### 4.2.1.2 Estudios siguientes a realizar

Si tras la radiografía simple y la ecografía se continúa sospechando malignidad lo indicado sería completar el **estudio locorregional** dependiendo de la localización del tumor primario. En caso de lesiones abdominales o retroperitoneales con una prueba de TAC con contraste iv suele ser suficiente. En caso de tratarse de una lesión a nivel de alguna extremidad, cabeza y cuello o a nivel uterino se recomienda realiza una RMN, ya que se trata de una prueba que consigue delimitar mejor el tumor y valorar la extensión a estructuras circundantes, principalmente músculo.

Tras el estudio radiológico completo a nivel locorregional, posteriormente estaría indicado confirmar el diagnóstico de malignidad mediante **estudio histológico**. Tanto la biopsia guiada por imagen como la biopsia escisional, al igual que las pruebas

radiológicas indicadas previamente, debería realizarse en un centro de referencia mediante radiólogos o cirujanos expertos. En el caso de que se trate de una lesión superficial de menos de 2-3 cm, podría realizarse mediante biopsia escisional, sin embargo, en el resto de situaciones, en caso de accesibilidad, lo adecuado sería realizar una biopsia percutánea con aguja gruesa (BAG) de al menos 14-16G. A la hora de realizar la técnica, el radiólogo deberá tener diferentes cuestiones en mente. Por un lado, realizar varios pases de cara a obtener muestra suficiente para el estudio histológico, IHQ y molecular en caso de precisarse. En caso de tratarse de lesiones lipomatosas grandes, biopsiar aquellas zonas más heterogéneas y con un comportamiento más agresivo a nivel radiológico. Además, deberá planificarse el trayecto de la aguja, de tal modo que a la hora de la resección completa del tumor en quirófano se pueda extirpar también el trayecto de la aguja. Y por último, no se recomienda la realización de una punción-aspiración mediante aguja fina (PAAF), salvo con la intención de confirmar una recidiva tumoral o valorar si hay afectación ganglionar. Una vez obtenido el tejido se recomienda un estudio inmediato de la muestra mediante sección congelada, de cara a valorar la rentabilidad de la muestra, aunque no se recomienda esta técnica para el estudio completo de la muestra. Posteriormente se anima a los patólogos a conservar una muestra en fresco congelada de cara a estudios moleculares posteriores o con intención investigadora. (131,133)

#### 4.2.2 Evaluación de enfermedad a distancia

Dado que hasta un 20% de los pacientes con nuevo diagnóstico de sarcoma presentarán metástasis, y que de estos hasta el 75% se encontrarán en el pulmón, es imprescindible realizar un estudio de extensión completo. Las guías de la ACR, valoran tres opciones diferentes de cara al estudio de las metástasis pulmonares, TC con contraste iv, TC sin contraste iv o TC con/sin contraste iv. A pesar de no contar con evidencia con respecto al estudio con contraste y con/sin contraste, las guías se postulan claramente, recomendando el estudio mediante **TC sin contraste**. Este mismo consenso recuerda que un 10% de los pacientes fueron infradiagnosticados de metástasis pulmonares, y fue en la propia cirugía mediante palpación cuando se diagnosticaron de

estadio IV. A pesar de eso, y con los avances en radiodiagnóstico, cortes de imagen axiales de 6mm tienen una especificidad del 89,8% para diagnosticar metástasis pulmonares,<sup>(144)</sup> siendo las lesiones sólidas de >5mm las más sospechosas, frente a las <5mm en vidrio esmerilado las que menos.<sup>(145)</sup>

Otra prueba útil dentro del estudio de metástasis a nivel pulmonar es el **positron emission tomography** (PET)-TAC marcado con 18F-fluorodesoxiglucosa (18FDG). Un estudio demostró una sensibilidad del 81% junto con una especificidad del 94% para la detección de metástasis pulmonares. A pesar de estos datos, contamos con otros estudios con resultados contradictorios; por un lado, un estudio que destaca el escaso beneficio que aporta la combinación del PET-TAC frente a la TAC en exclusiva<sup>(146)</sup>, sin embargo, otro estudio retrospectivo recomienda su uso.<sup>(147)</sup> Por todo ello, las guías consideran que podría ser apropiado el uso del PET-TAC en situaciones concretas y a criterio del clínico. Otras pruebas diagnósticas recogidas en las guías serían PET-RMN con escasa evidencia o radiografía de tórax.

Otro aspecto que habría que tener en cuenta en el estudio de extensión del paciente con nuevo diagnóstico de sarcoma son la afectación metastásica a nivel extrapulmonar. Dentro de las mismas guías, consideran en esta situación apropiado el realizar un PET-TC con 18FDG para descartar un estadio IV. Para apoyar esta recomendación se basan en diferentes estudios, entre otros en un MA de pacientes con osteosarcoma a los que se les estadificó con 18FDG-PET-TAC con una sensibilidad del 93% y una especificidad del 97% para detección de metástasis. También se ha demostrado su utilidad para valorar la afectación ganglionar<sup>(148,149)</sup> o para cuantificar la actividad metabólica, esta última siendo útil también como indicador pronóstico.<sup>(150)</sup> Otras pruebas complementarias que podrían considerarse para descartar enfermedad metastásica serían: la gammagrafía ósea, la gammagrafía ósea con *single-photon emission computed tomography* (SPECT) o SPECT-TAC en áreas de interés y por último 18FDG-PET-RMN.<sup>(135)</sup>

Por último, y con la confirmación histológica, deberemos valorar la **historia natural** de dicho tumor y los riesgos que le atañen, dado que algunos subtipos presentan una mayor afinidad para metastatizar en localizaciones concretas. En el caso de los sarcomas sinoviales, sarcomas de células claras, angiosarcomas y sarcomas epitelioides se recomienda valorar la afectación ganglionar mediante TAC o RMN dada su alta afinidad por metastatizar en dichas localizaciones; en el resto de sarcomas la incidencia es menor al 1%. En el caso de los tumores lipomatosos atípicos de extremidades, dado el bajo riesgo que presentan de metástasis, se podría realizar únicamente una radiografía simple de tórax como estudio de extensión. A la hora de valorar la afectación metastásica abdomino-pélvica se recomienda de forma general realizar en todos los pacientes un TAC de esta localización, con especial atención en los liposarcomas mixoides dada su predilección por diseminarse a nivel abdominal. En este último supuesto incluso se ha llegado a valorar el uso de la RMN de cuerpo completo, aunque aún no se ha estandarizado. Por último, destacar la afinidad que tienen los sarcomas de células claras, los angiosarcomas y los SAPB para metastatizar a nivel cerebral, por lo que las guías aconsejan al clínico valorar el completar estudio craneal mediante TAC o RMN craneal. (131,133)

## 4.3. Diagnóstico Patológico

### 4.3.1 Estudio Diagnóstico

Tras realizar múltiples pases mediante BAG preferiblemente, el patólogo deberá aportar en el informe de la biopsia un número mínimo de datos de cara a plantear la secuencia de tratamientos posteriores. El diagnóstico histológico se debería hacer por un patólogo experto y basándose en la última actualización de la clasificación de la OMS, actualmente de 2020<sup>(151)</sup> y debería cumplimentar un número básico de datos en el momento del diagnóstico, o con la pieza quirúrgica basándose en las directrices para el informe normalizado de SPB, elaborado por la *International Collaboration on Cancer Reporting* (ICCR), que se adjunta en el **ANEXO 1**.<sup>(152)</sup>

El diagnóstico patológico inicial se basará principalmente en la morfología de las células ayudado por diferentes tinciones de IHQ. Algunos marcadores IHQ-s serán más característicos que otros, como puede ser la desmina en tumores con diferenciación miogénica como el rhabdomyosarcoma o el LMS. La presencia de S100 y neurofilamentos sugiere un origen neuroectodérmico, como en las células melanocíticas, pero también se pueden teñir algunos subtipos histológicos concretos, siendo los más característicos los sarcomas de células claras y los PEComas. La positividad para el Factor VIII-related es característico de los sarcomas de origen endotelial. Por último, y a pesar de que la citoqueratina raramente se expresa en los sarcomas, es útil de cara a discernir entre el sarcoma sinovial y el sarcoma epitelioides que expresa citoqueratina frente a el fibrosarcoma, que no lo hace.

Tras la identificación del subtipo histológico al que nos enfrentamos, se debería dilucidar el grado de diferenciación del tumor, basándonos en los criterios de la *Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer* (FNCLCC), los cuales tienen en cuenta el grado de diferenciación, el porcentaje de necrosis y el número de mitosis, como se ve reflejado en la **TABLA 20**.<sup>(153)</sup> Es importante tener en cuenta la heterogeneidad del tumor, por lo que en muchas ocasiones la biopsia inicial no será representativa de todo el tumor y de variaciones en el grado tumoral con respecto a la pieza quirúrgica. Hay que tener en cuenta también que la graduación del tumor no será valorable en la pieza quirúrgica en caso de que el paciente haya recibido tratamiento neoadyuvante en forma de quimioterapia y/o radioterapia, ya que éstas traen cambios morfológicos y biológicos a nivel celular. Además, algunos subtipos histológicos ya tienen definidos un grado de diferenciación acorde con las guías de la ICCR, como se detalla en la **TABLA 21**.

**TABLA 20 | Criterios para el grado de diferenciación de la FNCLCC**

Diferenciación Tumoral	Necrosis	Nº de mitosis
1 pto: Bien	0 ptos: Ausente	1 pto: n<10
2 ptos: Moderado	1 pto: <50%	2 ptos: 10-19

Diferenciación Tumoral	Necrosis	Nº de mitosis
3 ptos: Pobre - Anaplásico	2 ptos: $\geq 50\%$	3 ptos: $n \geq 20$

La suma de los 3 criterios determina el grado de malignidad  
**Grado 1** = 2-3 puntos | **Grado 2** = 4 - 5 puntos | **Grado 3** = 6 puntos

**TABLA 21 | Grado de diferenciación de SPB de acuerdo con las guías ICCR (modificado de Gronchi A. Et al)**

Tumores que por definición son de alto grado	Tumores con comportamiento variable, en el que puede ser útil asesoramiento del riesgo específico de tumor
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoma de Ewing</li> <li>- Radomiosarcoma</li> <li>- Angiosarcoma</li> <li>- Liposarcoma Pleomórfico</li> <li>- Osteosarcoma de PPBB</li> <li>- Condrosarcoma Mesenquimal</li> <li>- Tumor Desmoplásico de Células Redondas</li> <li>- Tumor Rabdoide Extrarrenal</li> <li>- Sarcoma Intimal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liposarcoma Mixoide</li> <li>- Leiomiosarcoma</li> <li>- Tumor Maligno de Vaina Nerviosa Periférica</li> <li>- Tumor Fibroso Solitario</li> <li>- Mixofibrosarcoma (HFM Mixoide)</li> <li>- Liposarcoma Desdiferenciado</li> </ul>
Tumores que por definición son de bajo grado	Tumores de comportamiento variable para los cuales los parámetros de graduación no están bien definidos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Liposarcoma Bien diferenciado / Tumor Lipomatoso atípico</li> <li>- Dermatofibrosarcoma Protuberans</li> <li>- Fibrosarcoma Infantil</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemangioendotelioma epitelioides</li> <li>- Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético</li> </ul>
Tumores que no se pueden graduar, pero con tendencia a metástasis a los 10-20 años	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoma Alveolar de PPBB</li> <li>- Sarcoma de Células Claras</li> <li>- Sarcoma Epitelioides</li> <li>- Sarcoma Sinovial</li> <li>- Sarcoma Fibromixoide de Bajo Grado</li> <li>- Fibrosarcoma Epitelioides Esclerosante</li> </ul>	

Por último, aunque se detallará más adelante, el estudio histológico e IHQ de la biopsia debería completarse, al menos en los supuestos que se mencionarán posteriormente, con un estudio molecular de cara a perfilar o confirmar el diagnóstico histológico, mediante técnicas de FISH o de PCR, ya que como se mencionó



previamente, en el estudio *GENSARC* hubo una modificación del diagnóstico en 53 pacientes con cambios en tratamientos y en pronóstico en 45 pacientes.<sup>(40)</sup>

#### 4.3.2 Estudio de la pieza quirúrgica

En el caso de que el paciente no haya sido sometido a una biopsia inicial, debería realizarse un informe con los datos mencionados previamente además de los que se van a desgranar a continuación, todo ello apoyándose en las guías consenso realizadas por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC)* y la *Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG)*.<sup>(154)</sup>

De cara a completar el informe de la pieza quirúrgica el patólogo deberá determinar la profundidad tumoral en relación con la fascia superficial y los márgenes. Estos márgenes se pueden categorizar en 4 grupos, aunque en la actualidad las guías ESMO recomiendan al patólogo informar según los criterios del margen radical.

- ▶ Margen Intralesional: Atraviesa el tumor, por lo tanto, el tumor permanece en el paciente.
- ▶ Margen Marginal: El plano quirúrgico atraviesa la *pseudocápsula*, siendo alta la tasa de recaída local, debido a la probable *satelitosis*.
- ▶ Margen Amplio: El plano quirúrgico se encuentra en el tejido sano, pero en el mismo compartimento que el tumor. La tasa de recurrencia es baja y se relaciona únicamente con recaídas a nivel del compartimento afecto.
- ▶ Margen Radical: Se extirpa el tumor incluyendo los compartimentos afectados y existe un riesgo mínimo de recurrencia local. En la actualidad, este es el margen que se tiene en cuenta de cara a marcar un pronóstico tumoral y un riesgo de recidiva tanto local como metastásica. Se puede subclasificar en tres grupos.
  - R0: sin tumor en el margen.
  - R1: el tumor se extiende hasta el margen quirúrgico.
  - R2: tumor residual macroscópico.

La evaluación del margen es compleja y debe tener en cuenta tanto el subtipo histológico del sarcoma resecado como la naturaleza del margen de resección R1. Un margen de resección positivo en un órgano o estructura crítica preservada intencionalmente puede tener un significado pronóstico muy diferente al de un margen R1 multifocal no previsto por parte del cirujano.<sup>(155)</sup>

Dentro de la pieza quirúrgica hay otras características más allá del estadiaje que son de gran interés de cara al manejo terapéutico que realizaremos posteriormente con el paciente. En los casos en los que el paciente ha recibido algún tratamiento neoadyuvante, el patólogo podrá ver diferentes cambios histológicos que responderán a la eficacia del tratamiento. Se valorará el porcentaje de necrosis, aunque es cierto que no podrá ser diferenciado de la necrosis preexistente al tratamiento neoadyuvante. Otro cambio que se puede observar son las llamadas "células fantasma", aquellas células con pérdida de núcleo y de características citoplasmáticas específicas. Desde el documento consenso de la EORTC-STBSG se propone medir porcentualmente estas zonas no viables como "no teñibles" con una categorización de A-E, definiéndose la categoría A como ausencia de células teñibles y la E con  $\geq 50\%$  de células teñibles; considerándose la categoría A la que mayor respuesta al tratamiento presenta, y la E la que menos. Otras características histológicas que pueden ayudar al patólogo de cara a valorar la respuesta al tratamiento son la presencia de zonas de fibrosis o hialinización. Y por último, contamos con el uso de la IHQ, de cara a valorar la actividad proliferativa mediante el KI-67, que en el caso de los SPB, nos podría ser útil a la hora de identificar áreas tumorales con una mayor actividad.<sup>(154)</sup>

#### 4.3.3 Estadiaje y grupos pronósticos

El método más extendido a nivel internacional del estadiaje de los sarcomas es el planteado por la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), siendo la 8ª edición de 2017 la última publicada.<sup>(156)</sup> En la actualidad contamos con 3 TNMs diferenciados para SPB retroperitoneales, así como de tronco y extremidades, los cuales son superponibles , [TABLA 22] y por otro lado para SPB de vísceras abdominales y torácicas [TABLA 23]. El

sistema de estadificación del AJCC no ha tenido un uso generalizado para los sarcomas retroperitoneales, ya que no tiene en cuenta ni el subtipo histológico ni la localización del tumor primario y/o las metástasis, adquiriendo gran peso dentro de los grupos pronósticos el tamaño tumoral. Un estudio recopiló de la base nacional de cáncer de EEUU 6427 pacientes con sarcoma retroperitoneal y comparó tanto la T como el grupo pronóstico de acuerdo con la 8ª edición de la AJCC. Las conclusiones que sacaron fueron que ésta actualización incorpora parámetros de tamaño tumoral que caracterizan mejor a la mayoría de los pacientes, pero recalcan que el tamaño del tumor por si solo es un predictor modesto, ya que en el análisis multivariante realizado, el estadio T más alto se asoció con una SG disminuida (T4 HR de 1,3), pero el alto grado y la resección incompleta (R2) fueron factores pronósticos con más peso.<sup>(157)</sup> No son pocas las críticas recibidas por esta actualización, de hecho, la propia NCCN propone solo realizar cambios en los criterios de TNM y de grupos pronósticos en tanto en cuanto se consideren incluir dentro del cálculo de los estadios y de los grupos pronósticos; el subtipo histológico, el tamaño tumoral, el grado y la profundidad de invasión; dado que han demostrado ser factores con mayor peso que los que se tienen en cuenta hoy día.<sup>(158)</sup>

**TABLA 22 | Criterios TNM para SPB retroperitoneal, de extremidades y de tronco (AJCC UICC 8ª Edición)**

<b>Diferenciación Tumoral</b>		<b>Necrosis</b>	
<b>Tumor Primario (T)</b>			
<b>Categoría T</b>	<b>Criterio T</b>		
TX	El tumor primario no puede ser evaluado		
T0	No evidencia de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 5cm en diámetro mayor		
T2	Tumor >5cm y ≤ 10cm en diámetro mayor		
T3	Tumor >10cm y ≤ 15cm en diámetro mayor		
T4	Tumor >15cm en diámetro mayor		
<b>Ganglios regionales (N)</b>			
<b>Categoría N</b>	<b>Criterio N</b>		
N0	No afectación ganglionar o estatus desconocido		

Diferenciación Tumoral	Necrosis
N1	Afectación metastásica de ganglios regionales
<b>Metástasis a distancia</b>	
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis a distancia

**TABLA 23 | Criterios TNM para SPB de vísceras tóricas y abdominales (AJCC UICC 8ª Edición)**

Diferenciación Tumoral	Necrosis
<b>Tumor Primario (T)</b>	
Categoría T	Criterio T
TX	El tumor primario no puede ser evaluado
T1	Confinado al órgano
T2	Extensión más allá del órgano
- T2a	Invade serosa o peritoneo visceral
- T2b	Extensión más allá de la serosa (mesenterio)
T3	Invasión de otro órgano
T4	Invasión multifocal
- T4a	2 localizaciones
- T4b	3-5 localizaciones
- T4c	>5 localizaciones
<b>Ganglios regionales (N)</b>	
Categoría N	Criterio N
N0	No afectación ganglionar o estatus desconocido
N1	Presencia de afectación ganglionar metastásica
<b>Metástasis a distancia</b>	
Categoría M	Criterio M
M0	No metástasis a distancia
M1	Presencia de metástasis

TABLA 24 | Criterios TNM para SPB de cabeza y cuello (AJCC UICC 8ª Edición)

Diferenciación Tumoral		Necrosis
<b>Tumor Primario (T)</b>		
Categoría T	Criterio T	
TX	El tumor primario no puede ser evaluado	
T1	Tumor $\leq$ 2cm	
T2	Tumor $>$ 2cm y $\leq$ 4cm	
T3	Tumor $>$ 4 cm	
T4	Invasión de estructuras vecinas	
- T4a	Invasión de órbita, base de cráneo o de la dura, de vísceras centrales, de músculos pterigoideos	
- T4b	Invasión de parénquima cerebral, arteria carótida, musculatura paravertebral o de sistema nervioso central vía perineural	
<b>Ganglios regionales (N)</b>		
Categoría N	Criterio N	
N0	No afectación ganglionar o estatus desconocido	
N1	Presencia de afectación ganglionar metastásica	
<b>Metástasis a distancia</b>		
Categoría M	Criterio M	
M0	No metástasis a distancia	
M1	Presencia de metástasis	

TABLA 25 | Criterios TNM para LMS/sarcoma de estroma endometrial de cuerpo uterino (AJCC UICC 8ª Edición)

Tumor Primario (T)		
Categoría T	Estadio FIGO	Criterio T
TX	—	El tumor primario no puede ser evaluado
T0	—	No hay tumor primario
T1	I	Tumor limitado al útero
- T1a	IA	Tumor $<$ 5cm
- T1b	IB	Tumor $>$ 5cm
T2	II	Tumor se extiende más allá del útero, dentro de pelvis

<b>Tumor Primario (T)</b>		
- T2a	IIA	Afectación de anejos
- T2b	IIB	Afectación de otros tejidos dentro de la pelvis
T3	III	Tumor infiltra estructuras abdominales
- T3a	IIIA	1 localización
- T3b	IIIB	> 1 localización
T4	IVA	Tumor invade vejiga y/o recto
<b>Ganglios regionales (N)</b>		
<b>Categoría N</b>		<b>Criterio N</b>
NX	—	Ganglios no evaluados
N0	—	No afectación ganglionar o estatus desconocido
N0(i+)	—	Células tumorales aisladas no más de 0,2mm
N1	IIIC	Presencia de afectación ganglionar metastásica
<b>Metástasis a distancia</b>		
<b>Categoría M</b>		<b>Criterio M</b>
M0		No metástasis a distancia
M1	IVB	Presencia de metástasis a distancia (excluidos anejos, recto y vejiga)

Por todo ello, además de contar con los grupos pronósticos para los sarcomas retroperitoneales, de tronco y extremidades [TABLA 26], diferentes grupos colaborativos han ido generando diversos nomogramas y calculadoras pronósticas más adecuadas para los SPB, ya que tienen en cuenta otros parámetros como los referidos. Reseñar que desde la AJCC no se han propuesto grupos pronósticos para los sarcomas en vísceras torácicas ni abdominales.

TABLA 26 | Grupos Pronósticos según AJCC (8ª Ed.)

<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>Grado</b>	<b>Grupo pronóstico</b>
T1	N0	M0	G1, GX	<b>IA</b>
T2, T3, T4	N0	M0	G1, GX	<b>IB</b>
T1	N0	M0	G2, G3	<b>II</b>

T	N	M	Grado	Grupo pronóstico
T2	N0	M0	G2, G3	<b>IIIA</b>
T3, T4	N0	M0	G2, G3	<b>IIIB</b>
Cualquier T	N1	M0	Cualquier G	<b>IIIB</b>
Cualquier T	Cualquier N	M1	Cualquier G	<b>IV</b>

El análisis pronóstico de estos tumores por tanto también podría realizarse a través de nomogramas o calculadores de riesgo, aspecto recogido en las últimas guías de ESMO-EURACAN-GENTURIS del 2021, con una recomendación nivel IV-A.<sup>(131)</sup> Los tres instrumentos pronósticos más utilizados en la práctica clínica asistencial son los siguientes:

En primer lugar, el nomograma del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC), el cual tiene en cuenta la edad del paciente, la profundidad del tumor, el grado (alto o bajo grado), subtipo histológico (abarca fibrosarcoma, HFM, LPS, LMS, sarcoma sinovial y TVNP), la localización del tumor (cabeza y cuello, extremidades superiores, inferiores, retroperitoneal/intraabdominal, tronco/torácico, visceral) y por último el tamaño tumoral (según los criterios de TNM). Con todos esos datos la calculadora da una cifra de probabilidad de muerte a los 4, 8 y 12 años desde la cirugía.<sup>(159)</sup> Posteriormente, ha sido adaptado y validado utilizando los grados de diferenciación según la FNCLCC.<sup>(160)</sup>

En segundo lugar, contamos con el Nomograma de la Universidad de Helsinki, un instrumento de cara a valorar el pronóstico de pacientes con SPB de tronco y extremidades. Realizado utilizando una base de datos del Hospital Universitario Central de Helsinki y validado posteriormente con una serie del Hospital de Lund. En este caso, al igual que los compañeros del MSKCC, facilitan al clínico una calculadora web ("Prognomics" - <http://www.prognomics.org/sam>), la cual nos arrojará la supervivencia específica por sarcoma a los 10 años según el tamaño tumoral (en mm), la necrosis (si/no),

invasión vascular (sí/no), grado (1-4), profundidad tumoral (profundo o superficial) y por último la localización (tronco o extremidades).<sup>(161)</sup>

Por último, contamos con el denominado "Sarculator", una aplicación móvil realizada por diferentes entidades internacionales, principalmente europeas, que integra dentro de la misma calculadora población con sarcoma retroperitoneal resecado y población con SPB de extremidades resecadas. De cara a validar este instrumento, analizaron características tumorales y datos de supervivencia de 523 pacientes con sarcomas retroperitoneales resecados, consiguiendo así realizar un nomograma para la predicción de la SLE y de la SG.<sup>(162)</sup> Por otro lado, recogieron de igual forma datos básicos de 1452 pacientes con SPB de extremidades confeccionando un nomograma predictor de SG y de supervivencia libre de metástasis a distancia.<sup>(163)</sup> Esta calculadora ha sido posteriormente alimentada y validada por diferentes cohortes en los mismos supuestos<sup>(164,165)</sup> así como en población con sarcoma retroperitoneal con primera recaída,<sup>(166)</sup> manteniendo en todo momento su valor pronóstico.

#### 4.3.4 Estudio Molecular

En el caso de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón, paradigma del estudio molecular, el estudio molecular es parte indispensable del diagnóstico inicial de estos pacientes, tanto por su repercusión pronóstica como predictiva de respuesta a tratamientos dirigidos. Sin embargo, en el caso de los SPB, aún queda mucho para que el estudio molecular amplio y estandarizado sea parte de la práctica clínica habitual. De todas formas las guías ya empiezan a definir situaciones en las que asociado a un diagnóstico histológico se recomienda completar el estudio a nivel molecular; como es el caso de las guías de ESMO de SPB de 2021, que recomienda realizar un estudio molecular en los siguientes supuestos:<sup>(131)</sup>

1. Cuando el diagnóstico histológico es dudoso.
2. La presentación clínica es inusual con respecto al subtipo histológico.
3. El estudio del reordenamiento de *neurotrophic tyrosine receptor kinase* (NTRK) podría tener un valor pronóstico y predictivo.



- El subtipo histológico diagnosticado cuenta con una aberración molecular específica y/o patognomónica.

La última actualización de las guías de la NCCN de sarcomas de partes blandas, también hace mención al estudio molecular como parte del diagnóstico de estos tumores, dejándolo relegado como una prueba auxiliar al resto de estudios anatomopatológicos y dirigido a ofrecerle al paciente participar en ensayos clínicos. De todas formas, determina varias alteraciones moleculares que le pueden ser de utilidad al patólogo o biólogo molecular de cara a un diagnóstico más certero del tipo histológico. A continuación, se resumen las principales características citológicas y moleculares de los SPB más frecuentes, de cara a su diagnóstico [TABLA 27].<sup>(167)</sup>

TABLA 27 | Características citológicas y moleculares (modificado de DeVita et al.)

Tumor	Diagnóstico citológico e IHQ	Alteración citogenética	Alteración molecular	Diagnóstico molecular
Liposarcoma de células redondas/ Mixoide	Lipoblastos, vasculatura plexiforme, matriz mixoide	t(12;16)(q13;p11) t(12;22)(q13;q12)	FUS-DDIT3 EWSR1-DDIT3	DDIT3 breaks (FISH)
Sarcoma de Ewing	Células redondas, pequeñas, azules Expresión CD99, FLI1 No expresión de marcadores linfoides	t(11;22)(q24;q12) t(21;22)(q22;q12) Fusion de f22q12 con 7p22, 17q22, 2q33; inv 22q12; t(16;21)(p11;q22); t(4;19)(q35;q13) or t(10;19)(q26;q13); t(X;4)(p11.4;q31.1)	EWSR1-FLI1 EWSR1-ERG ETV1, ETV4, FEV, PATZ1, FUS-ERG CIC-DUX4 BCOR-MAML3	EWSR1 breaks (FISH) RT-PCR
Tumor Desmoplásico de Células Redondas	Células redondas, pequeñas, azules en estroma denso Positivo para CK, desmina, vimentina y WT1	t(11;22)(p13;q12)	EWSR1-WT1	EWSR1 breaks (FISH)
Sarcoma Sinovial	Histología bifásica Positivo para TLE1	t(X;18)(p11;q11)	SYT-SSX1 SYT-SSX2 SYT-SSX4	SYT breaks (FISH)
Rabdomiosarcoma Alveolar	Células pequeñas, azules Expresión desmina, miogenina, myoD1	t(2;13)(q35;q14) t(1;13)(p36;q14)	PAX3-FOXO1 PAX7-FOXO1 PAX3-NCOA1 PAX3-NCOA2	FISH tipo específico PAX3/7 RT-PCR

Tumor	Diagnóstico citológico e IHQ	Alteración citogenética	Alteración molecular	Diagnóstico molecular
Dermatofibrosarcoma Protuberans	Células fusiformes, panel de abeja, crecimiento subcutáneo. CD34(+)	t(17;22) t(17;22)(q22; q13.1)	COL1A1-PDGFB	—
Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético	Células epitelioides en patrón reticular en estroma mixoide	t(9;22)(q22;q12) t(9;17)(q22;q11) t(9;15)(q22;q21) t(3;9) (q12;q22)	EWSR1-NR4A3 TAF15-NR4A3 TCF12-NR4A3 TFG-NR4A3	EWSR1 breaks (FISH) RT-PCR
Tumor del Estroma Endometrial	Células fusiformes CD10 y ER (+)	t(7;17)(p15;q21)	JAZF1-SUZ12	—
Sarcoma de Células Claras	Células epitelioides anidadas con citoplasma claro S100 y HMB-45 (+)	t(12;22)(q13;q12) t(2;22)(q34;q12)	EWSR1-ATF1 EWSR1-CREB1	EWSR1 breaks (FISH)
Fibrosarcoma Infantil	Células fusiformes monomórfas en espiga	t(12;15)(p13;q25)	ETV6-NTRK3	FISH, RT-PCR
Tumor Inflamatorio Miofibroblástico	Células miofibroblásticas con infiltrado linfoplasmocitario, ALK (+)	t(1;2)(q25;p23) t(2;19) (p23;p13) t(2;17) (p23;q23)	ALK-TPM34 ALK-TPM ALK-CLTC	ALK breaks (FISH)
Tumor Fibroso Solitario	Células fusiformes monomórfas, estroma colágeno y vasculatura coraliforme; expresión STAT6	Inversión 12q13	NAB2-STAT6	RT-PCR
GIST	Células fusiformes, epitelioides o mixtas CD117, DOG1 o CD34 (+)	Monosomias en 14 y 22 Delección 1p	m.KIT o PDGFRA	Análisis de mutación por PCR
Fibromatosis Desmoide	Células miofibroblásticas, crecimiento fascicular $\beta$ -Catenina nuclear (+)	Trisomias de 8 y 20	Inactivación de APC m.CTNNB1	IHQ para de $\beta$ -Catenina —
Liposarcoma Bien Diferenciado/ Desdiferenciado	Células estromales atípicas multinucleadas, lipoblastos MDM2, CDK4 (+)	Anillos 12q13-15 Grandes marcadores	Amp.MDM2 y CDK4	Amplificación de MDM2 (FISH)
Liposarcoma Pleomórfico	Células gigantes fusiformes, lipoblastos pleomórficos	Cariotipo complejo		—
SPI y Mixofibrosarcoma	Células gigantes fusiformes, estroma mixoide	Cariotipo complejo	Amplificación SKP2 CCNE1, VGLL3, o amplificación YAP1	—
Leiomiomasarcoma	Células fusiformes alargadas con citoplasma esofinófilo, en fascículos entrecruzados Desmina, Actina (+)	Cariotipo complejo Delección del 1p	Mutaciones puntuales/ delecciones de TP53 y RB1	—

Tumor	Diagnóstico citológico e IHQ	Alteración citogenética	Alteración molecular	Diagnóstico molecular
TVNP	Células fusiformes monomorfas, ↑ tasa mitótica, necrosis geográfica	Cariotipo complejo	Mutaciones, pérdida o delección NF1 Mutaciones en EED o SUZ12	— Pérdida de H3K27me3

#### 4.4 Otros factores pronósticos

Además de los factores pronósticos ya mencionados previamente, los cuales van a influir en la tasa de recaídas tanto locales como metastásicas, también contamos con otras variables que nos van a orientar con respecto a estos riesgos mencionados. Como se ha descrito, los principales factores pronósticos citados hasta el momento se circunscriben a la enfermedad localizada, como son el TNM, el grado o el subtipo histológico o los márgenes quirúrgicos entre otros. Sin embargo, también se han postulado otras variables que pudieran abarcar no solo la enfermedad localizada, sino también, la metastásica.

En primer lugar, contamos con **factores clínicos**, como son la situación funcional del paciente, la edad o la SLE. Todos ellos se han postulado como variables que van a influir en la evolución del paciente. La edad de forma independiente se considera un factor de mal pronóstico, empezando porque en aquellos pacientes con edad avanzada (mayor a 80 años), ECOG-PS $\geq$ 2 y un índice de Charlson  $\geq$ 10, suelen derivarse a tratamiento de soporte exclusivo como manejo terapéutico.<sup>(168,169)</sup> Se trata de un factor que en nuestro día a día influye en gran medida, no solo porque el clínico de forma subjetiva va a decidir sobre la deriva del paciente atendiendo exclusivamente a su edad, sino porque además es una variable que se tiene en cuenta en los diferentes nomogramas expuestos previamente, como el de la MSKCC o el "Sarcuator".<sup>(160,163)</sup> De cara a evitar un infratamiento de estos pacientes, y gracias a la progresiva colaboración multidisciplinaria incluyendo a los geriatras, se están implementando índices pronósticos en

pacientes ancianos de cara a optimizar los tratamientos y mejorar su supervivencia a la par que se intenta reducir su toxicidad.<sup>(170)</sup>

Además de estos factores pronósticos clásicos, cada vez está más extendido el uso de factores analíticos ordinarios, como son el recuento de las tres series hematológicas; y a nivel bioquímico, la albúmina o la proteína C reactiva (PCR); así como la combinación entre todas ellas. Se cree que el propio tumor genera una respuesta inflamatoria sistémica jugando un papel importante en su propio desarrollo y progresión, y por lo tanto, en el resultado del tratamiento.<sup>(171)</sup> Probar el valor pronóstico de biomarcadores séricos involucrados en esta respuesta inflamatoria se ha convertido en el foco de la investigación reciente, particularmente porque puede arrojar algo de luz sobre la interacción biológica entre la progresión del tumor y el sistema inmunitario. Una escala de uso extendido en todos los tipos de neoplasias, incluidos los SPB es la **Glasgow Prognostic Score**, se trata de una calculadora pronóstica que predice la SG en diferentes puntos de corte, apoyándose en la albúmina y la PCR del paciente. Se encuentra validada para el paciente prequirúrgico con cáncer gástrico, carcinoma renal y carcinoma microcítico de pulmón, pero diferentes han sido los estudios y metaanálisis que han demostrado su eficacia en los sarcomas óseos y SPB en una situación prequirúrgica.<sup>(172,173)</sup>

Dentro de la cascada inflamatoria contamos también con la **PCR**, habiendo demostrado ser factor pronóstico en multitud de tumores. En un metaanálisis realizado por X. Wang et al. recogieron los datos de 6 estudios y hasta 1655 pacientes; demostraron como la PCR era un factor de riesgo de peor supervivencia específica de enfermedad y SLE con HR 2,36 y 1,78 respectivamente.<sup>(174)</sup> Otro metaanálisis también quiso demostrar esta asociación en el escenario perioperatorio, también con una asociación clara entre el valor de la PCR con la SLE, SLP a 3 años y SG a 5 años.<sup>(175)</sup>

Otro score cada vez más utilizado es el **ratio neutrófilo-linfocito** (NLR), que no es más que el valor que da la división de estas dos series celulares en un momento concreto de la evolución del paciente. Se trata de un score que ha demostrado ser informativo en diferentes situaciones, a nivel preoperatorio, un score alto de NLR supone una disminución en SLR y SLE a 3 años y una menor SG a 5 años tanto en sarcomas de extremidades como retroperitoneales.<sup>(175-177)</sup> También parece ser una herramienta útil para valorar a aquellos pacientes en curso de tratamiento neoadyuvante, ya que valores elevados del mismo parecen estar relacionados con una disminución de la posibilidad para alcanzar una respuesta completa patológica.<sup>(178)</sup>

Con respecto a la utilidad de este marcador en enfermedad metastásica son varios los estudios retrospectivos que lo analizan, principalmente con pazopanib. Y es que valores bajos de NLR previo inicio de este TKI suponen una mayor supervivencia a largo plazo; además de predecir una respuesta favorable al tratamiento en aquellos pacientes que durante el curso del mismo presentan un descenso en el score.<sup>(179,180)</sup> Otros estudios han intentado valorar este mismo paralelismo con la eribulina siendo igualmente predictivo de una mayor SLP, principalmente en los LMS y LPS. En aquellos pacientes que presentaban un NLR <3, presentaban un HR 0.34 (p=0,0059) para una mejor SLP, siendo este un factor pronóstico independiente,<sup>(181)</sup> también demostrando en otro estudio beneficios tanto en SLP como en SG.<sup>(182)</sup> Queriendo dar un paso más, E. Shimada et al. quisieron valorar si estos marcadores inflamatorios de sangre periférica podían cambiar nuestra toma de decisiones con respecto al esquema terapéutico a seleccionar. La conclusión que obtuvieron es que tanto el NLR como el ratio plaqueta-linfocito (PLR) podrían ser útiles de cara a seleccionar a los candidatos a pazopanib, trabectedina o eribulina.<sup>(183)</sup> Pero no solo contamos con estudios retrospectivos, sino que hay diferentes metaanálisis que determinan igualmente que este marcador, el NLR, es un biomarcador pronóstico y predictivo en sarcomas óseos y de partes blandas.<sup>(172,184)</sup>

Otro marcador pronóstico y predictivo de respuesta similar al NLR es el **PLR**, ya mencionado previamente. Parece que este marcador no tiene tanta fuerza estadística,

con resultados en análisis univariante positivos pero no así en el análisis multivariante. (177,182,184-186) En contraposición a estos datos, contamos con el estudio retrospectivo más amplio realizado hasta la fecha con hasta 3358 pacientes, en el cual se observó que tanto niveles elevados de NLR como de PLR predecían un mayor riesgo de muerte por cualquier causa y específica por enfermedad, con HR para NLR de 1,698 ( $p < 0,001$ ) y HR 1,648 ( $p < 0,001$ ) respectivamente y para PLR de HR 1,346 ( $p < 0,001$ ) y HR 1,430 ( $p < 0,001$ ) respectivamente. (187)

Un último biomarcador pronóstico no tan extendido como los previos en el diagnóstico y seguimiento de estos tumores es la **anchura de distribución eritrocitaria** (ADE). Cuenta con varios estudios que analizan su aplicabilidad en cáncer de mama, esofágico o gástrico, mientras que en SPB contamos con 2 estudios en diferentes subpoblaciones. Por un lado, un estudio ya mencionado previamente realizado por S. Hidalgo-Ríos, valora dentro del EC *GEIS-32* el uso de este biomarcador en pacientes con SPB en tratamiento con pazopanib en tumores fibrosos solitarios, demostrando ser un factor de mal pronóstico para SLP e independiente para SG. (188) Mientras que por otro lado contamos con otro estudio realizado por J. Zheng, que valoró este mismo valor analítico en pacientes con osteosarcoma, en el que destacaron que los pacientes con ADE alta tenían más riesgo de presentar metástasis (50% vs 32,6%  $p = 0,004$ ), peores respuestas a QT frente al grupo con ADE baja (24,3% vs 7,4%  $p < 0,001$ ) así como peor SG en el análisis multivariante (HR 1,66  $p = 0,024$ ). (189)

## 5. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

A continuación, se detalla el manejo multimodal al que se someten los pacientes con SPB, según las recomendaciones recogidas en las diferentes guías clínicas tanto nacionales como internacionales, las cuales se toman como base en los comités y las unidades multidisciplinares, adecuándose siempre al perfil clínico del paciente y ofreciéndole el abordaje más personalizado posible.

### 5.1. Enfermedad Localizada

Dividiremos el manejo de la enfermedad localizada de acuerdo con el lugar de origen del tumor primario. Las razones son múltiples, hay histologías que conllevan una predilección mayor por localizaciones anatómicas específicas y además encontramos diferencias anatómicas propias que van a influir en el abordaje no solo quirúrgico sino perioperatorio, generando todo esto resultados dispares. Por tanto, lo subdividiremos por un lado, cuando la localización del tumor primario se dé en extremidades, tronco o cabeza y cuello, y por otro lado, cuando se dé a nivel abdominal y/o retroperitoneal.

Independientemente de lo expuesto, hay varios aspectos que se deberían cumplir en el manejo de las diferentes localizaciones anatómicas. El principal objetivo del tratamiento será la supervivencia a largo plazo, disminuir el riesgo de recaídas locales, maximizar la funcionalidad del paciente tras la cirugía y minimizar la morbilidad que ésta conlleva. La cirugía va a ser el estándar de tratamiento en este estadio, y las cuestiones técnicas de este procedimiento van a ser similares en todas las localizaciones. Como se ha expuesto previamente y basándonos igualmente en las recomendaciones de las guías, la cirugía de los SPB se debería realizar en centros de referencia, con un alto volumen de cirugías en este campo. La cirugía debería realizarse en bloque resecano también tejido sano circundante sin contaminación de tumor y por lo tanto con márgenes R0, aunque no es preciso la resección de todo el compartimento anatómico.

El margen mínimo seguro que asumiremos generalmente se considera de 1cm<sup>(130)</sup>, pero dependerá del subtipo histológico, de los tratamientos perioperatorios recibidos y de la presencia de otras barreras anatómicas como la fascia, el periostio o la adventicia. En casos seleccionados, se asumirá una cirugía R1 que dependerá de criterios quirúrgicos y anatómicos, como afectación crítica de órganos vecinos, de estructuras neurovasculares o también en caso de márgenes a lo largo de la pseudocápsula en caso de tumores lipomatosos atípicos. En el supuesto de plantearnos cirugía R1 o imposibilidad para alcanzar una cirugía R0, se recomienda colocar clips quirúrgicos en la zona de mayor riesgo de cara a una mejor planificación posterior de la RT, sobre todo si nos encontramos a nivel retroperitoneal o intraabdominal. La resección quirúrgica completa es el objetivo principal que debería alcanzar el cirujano, ya que presentar márgenes positivos en la pieza quirúrgica supone el principal factor de mal pronóstico para la recurrencia local y SG. Todo esto se ha evidenciado en múltiples estudios retrospectivos en los que se comparaba aquellos pacientes con cirugía completa con márgenes libres y márgenes afectos. En un estudio realizado por KR Gundle et al. de los 2217 pacientes elegibles con SPB, se compararon las curvas de supervivencia según la afectación de márgenes, con tasas de recaída local a 10 años para R0, R1 y R2 del 8%, 21% y 44% respectivamente. Este mismo estudio destacó la nula modificación de tasas de recaída local en pacientes con márgenes positivos que afectaban a estructuras críticas frente a cirugías R0 (11% vs 8%,  $p=0,18$ ), pero si en el caso de márgenes positivos inadvertidos (recaída local a 5 años del 28%; a 10 años del 35%;  $p < 0,001$ ).<sup>(190)</sup>

Otro estudio de GK Zagars et al. valora los resultados de 666 pacientes que tras cirugía primaria se les plantea valoración de persistencia de enfermedad a nivel de la cicatriz. Del total de 259 pacientes a los que se les reintervino, hasta en el 46% ( $n=136$ ) había persistencia de la enfermedad. Los datos de control local a 5, 10 y 15 años en pacientes a los que se les reintervino fue del 85%, 85% y 82% frente a los que no se les reintervino que fue de 78%, 73%, y 73% respectivamente ( $p= 0,03$ ).<sup>(191)</sup> Gracias tanto a estos resultados como a otros,<sup>(155)</sup> las guías en la actualidad consideran que en caso de



presentar márgenes afectos inadvertidos, la primera opción terapéutica debería ser la reintervención, relegando la RT a una segunda opción.

Encontramos varios estudios que plantean la RT en pacientes con márgenes positivos, demostrando beneficios en cuanto al control local, mayormente en aquellos que recibieron dosis  $>64\text{Gy}$ , márgenes R1, localización superficial y localización a nivel de extremidades; con peores datos en SG aquellos con tumores  $>5\text{cm}$ , afectación grosera de márgenes y fallo a tratamiento local.<sup>(192)</sup> Otro estudio retrospectivo analiza las mismas variables de resultados pero en aquellos pacientes que hayan recibido RT preoperatoria, concluyendo que no hay diferencias con respecto a SLR, pero sí en cuanto al aumento de toxicidad a largo plazo.<sup>(193)</sup>

Otra consideración a tener en cuenta por parte del cirujano es que dentro de la pieza quirúrgica deberá estar incluido el trayecto de la BAG, localización donde se observa un mayor número de recidivas locales por siembra tumoral yatrógena.<sup>(142)</sup> Por último, y continuando con otro supuesto que se suele tener en cuenta en la mayor parte de las neoplasias, es la implicación que tiene en los sarcomas la resección ganglionar. Un estudio que recogió datos de 2993 pacientes determinó que solo un 5,9% de los pacientes con SPB presentaban afectación ganglionar. La omisión de la evaluación ganglionar conlleva a un mayor riesgo de muerte y la identificación por parte del patólogo de afectación ganglionar conlleva a una disminución en la SG en subtipos histológicos concretos. Después de realizar un pareamiento por puntaje de propensión, descubrieron una diferencia significativa en la mediana de SG después de la identificación por parte del patólogo de afectación ganglionar para el sarcoma epitelioides (N0: no alcanzado frente a N+: 55,9 meses frente a NX: no alcanzado,  $p = 0,001$ ) y el sarcoma de células claras (N0 : no alcanzado vs N+: 20,0 meses vs NX: 95,0 meses,  $p < 0,001$ ).<sup>(194)</sup>

Otro estudio ahonda en el mismo supuesto, en el que analiza en una base prospectiva de 1772 pacientes entre 1982 a 1991 con SPB la modificación de resultados

atendiendo a la realización o no de linfadenectomía. 46 pacientes (2,6%) presentaron afectación ganglionar, aquellos a los que no se les realizó linfadenectomía radical presentaron una SG de 4,3 meses frente 16,3 meses en aquellos a los que sí se les practicó dicho procedimiento, los principales subtipos histológicos con afectación ganglionar fueron los angiosarcomas, los rhabdomyosarcomas embrionarios y los sarcomas epitelioides.<sup>(34)</sup>

### 5.1.1: Enfermedad a nivel de extremidades y tronco

Dado que hay una gran variedad de escenarios clínicos que dependerán de los diferentes sitios anatómicos donde se origina el tumor, del subtipo y del grado histológico, así como del tamaño tumoral, en la mayor parte de pacientes el tratamiento será individualizado, pero todos compartirán unas líneas generales.

#### 5.1.1.1 Tratamiento quirúrgico

Como hemos destacado previamente en los aspectos generales de la enfermedad localizada, el principal factor pronóstico dependiente de la cirugía es la afectación de los márgenes tras la intervención, con tasas acumuladas de recaída local a 10 años en pacientes con márgenes quirúrgicos positivos de 23,9 frente a 9,2 ( $p < 0,001$ )<sup>(195)</sup> o descrito de otra forma, un riesgo 3,76 veces mayor de padecer una recaída local frente a aquellos con márgenes quirúrgicos libres.<sup>(196)</sup>

De forma global, el tratamiento estándar de estos tumores es la combinación de cirugía junto con RT perioperatoria, sin embargo, hay situaciones concretas en las que podemos obviar el tratamiento complementario y abordar el tumor mediante cirugía exclusiva. Aquellos pacientes con tumores de pequeño tamaño, menores de 5cm, de bajo grado y superficiales a fascia podrían ser candidatos a manejo quirúrgico exclusivo, así como casos seleccionados de pacientes con sarcomas intramusculares pequeños en los que se puede asegurar adecuados márgenes quirúrgicos, o en localizaciones anatómicas donde se podría asumir un rescate quirúrgico en caso de recidiva.

En tumores de mayor tamaño, previamente se consideraba la amputación de la extremidad como el tratamiento estándar. Sin embargo, y gracias a la cirugía reconstructiva, la implementación de los tratamientos multimodales y los avances en la técnica quirúrgica, desde la década de los 80 se descartó este tratamiento como un estándar. Datos de tasas de recaídas locales similares, riesgo de metástasis locorregionales, así como datos de SG específica por enfermedad no se vieron afectados por la introducción de la cirugía conservadora junto con la RT.<sup>(197-199)</sup> La amputación debería relegarse a situaciones en las que no se puede preservar la funcionalidad de la extremidad o no es posible mantener un adecuado margen de seguridad.<sup>(200)</sup>

#### 5.1.1.1.2 RT perioperatoria

Dentro de la RT contamos con diferentes tipos de RT, todas ellas en mayor o menor medida beneficiosas y con datos positivos de cara al tratamiento local, con menor número de recaídas locales frente a cirugía exclusiva.<sup>(201,202)</sup>

Una de las cuestiones que más debate genera en el campo de la RT perioperatoria es el momento de su administración, si hacerlo de forma prequirúrgica o adyuvante. Contamos con los datos extraídos de la *Non-communicable Diseases Alliance* (NCD) con una comparativa de hasta 27.969 pacientes con SPB a los que se les administró RT pre o post-quirúrgica. Los resultados en cuanto a SG demostraban un beneficio en ambos grupos, sin embargo, aquellos pacientes que habían recibido RT neoadyuvante (OR 1,83, 95% IC 1,61-2,07), cirugía en centro académico, subtipo histológicos concretos, score *Charlson* favorable y pequeño tamaño tumoral presentaron mejores datos en cuanto a cirugía R0.<sup>(203)</sup>

Respecto al perfil de toxicidades de ambas opciones terapéuticas contamos con un estudio del grupo de sarcomas canadiense que valoró los efectos secundarios y complicaciones padecidas según el tratamiento RT recibido. Los pacientes que recibieron RT preoperatoria presentaron mayor número de complicaciones a nivel de la herida

quirúrgica (35% vs 17%) pero menor número de efectos secundarios a largo plazo, frente a aquellos que habían recibido RT adyuvante. En ambos subgrupos los beneficios en cuanto a SLE y SG fueron similares.<sup>(204,205)</sup> Dentro de un MA y una revisión sistemática que abarcaba ambas opciones de tratamiento, el manejo preoperatorio presentaba una menor tasa de toxicidades a largo plazo en forma de edema, fibrosis y rigidez articular, sin alcanzar la significación estadística.<sup>(206)</sup>

A pesar de que la mayor parte de los ensayos clínicos con RT perioperatoria se centran en la RT externa, como los previamente citados, en estos últimos años se han ido desarrollando nuevas técnicas radioterápicas. Un ejemplo de ello es la braquiterapia, con un EC randomizado a braquiterapia intraoperatoria vs cirugía exclusiva, describieron tasas de control de enfermedad a 5 años del 82% frente a 69%, con un mayor beneficio en aquellos que presentaban SPB de alto grado, pero sin beneficio en los pacientes que presentaban tumores de bajo grado, y con tasas de SLE a distancia de 83% vs 76% en la totalidad del grupo.<sup>(207)</sup> Una segunda técnica novedosa es la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), con un estudio comparativo frente a braquiterapia con mejores resultados en cuanto a control local a 5 años pero con mayor número toxicidades locales<sup>(208)</sup>. Por último, destacar la RT externa combinada con la RT intraoperatoria con resultados esperanzadores con tasas de control de enfermedad a 10 años de 89% y 86% (en cirugía R0 y R1 respectivamente) y con SG a 10 años del 58%.<sup>(209)</sup>

Por último, recordar que diferentes subtipos histológicos presentan una mayor sensibilidad a la RT, como es el caso del TFS, el mixofibrosarcoma, el condrosarcoma mixoide extraesquelético o el LPS mixoide, por lo que esta variable podría decantar la balanza hacia su uso en situación perioperatoria.<sup>(210,211)</sup>

Por tanto y recogiendo todo lo previamente expuesto, las guías recomiendan el tratamiento perioperatorio mediante RT externa, preferiblemente preoperatoria, con dosis de 50Gy (repartidas en 1,8-2Gy por fracción). En caso de no haber recibido RT neoadyuvante, se recomienda el uso de RT externa postoperatoria con boost a nivel del

lecho quirúrgico según la situación de los márgenes (16-18Gy en caso de enfermedad microscópica y 20-26Gy en caso de macroscópica), y se deja a criterio del clínico el uso de braquiterapia o RT intraoperatoria. En el caso de pacientes que han recibido RT preoperatoria y presenta márgenes afectados se incide en la necesidad de la reintervención.

#### 5.1.1.1.3 QT perioperatoria

A diferencia de la evidencia con la que contamos para el uso de la RT perioperatoria, no es así en el caso de la QT. En el ámbito de la neoadyuvancia contamos con el EC RTOG 9514, con 66 pacientes que presentaban un SPB de alto grado, de  $\geq 8$ cm, de nuevo diagnóstico o recurrente a nivel de extremidades o tronco a los que se les administró doxorubicina, ifosfamida, dacarbazina y MESNA por 3 ciclos seguido de RT (44Gy), posteriormente cirugía y se completaba el tratamiento con otros 3 ciclos del mismo esquema quimioterápico. 3 pacientes presentaron muertes tóxicas, con hasta un 83% de toxicidades G4. 58 de los 61 pacientes intervenidos se les realizó cirugía radical con márgenes libres, mientras que 3 pacientes presentaron resección R1. Las tasas a 3 años de SLE, supervivencia libre de enfermedad a distancia (SLED) y SG fueron de 56,6%, 64,5% y 75,1%, respectivamente.<sup>(212)</sup>

Otro estudio de A. Gronchi et al valoró en un EC comparativo de no-inferioridad el uso de epirubicina e ifosfamida por tres ciclos de forma neoadyuvante exclusiva frente a la adición a estos tres ciclos de QT de otros dos ciclos extra de forma adyuvante. Del total de 328 pacientes reclutados y con un seguimiento a 63 meses, la SG a 5 años de toda la población fue del 70%, con un HR del brazo A (neoadyuvancia exclusiva) frente al brazo B (neoadyuvancia junto con adyuvancia) de 1.00 (IC 90%, 0,72–1,39), por lo que los autores abogan por la administración de la QT de forma neoadyuvante.<sup>(213)</sup>

A nivel postoperatorio contamos tanto con ECs randomizados como con múltiples MA. El MA que mayor número de pacientes ha recogido, *The Sarcoma Meta-Analysis*

*Collaboration*, con hasta 1568 sujetos con SPB resecable de extremidades, comparó QT postoperatoria frente a seguimiento y/o RT adyuvante. Los esquemas basados en doxorubicina suponían un beneficio en SLR y SLED así como SLP global, pero sin beneficio en SG. En contraposición, contamos con estudios que demuestran beneficio en SG, como es el caso de un MA con 1953 pacientes<sup>(214)</sup> con una OR 0,84 ( $p=0,09$ ), así como una cohorte con un seguimiento a 9 años con una SG a 5 años de 58% vs 45% ( $p=0,0002$ ) en pacientes con SPB grado 3.<sup>(215)</sup> Un estudio cooperativo realizado por Italiano A. valoró la adición de epirubicina e ifosfamida con datos en SG de 48 meses frente a 16 meses, aunque sin diferencias en el grupo por intención de tratar.<sup>(216)</sup> Otros EC con esquemas basados en antraciclinas realizados por el grupo EORTC tampoco demostraron beneficio en SG.<sup>(217,218)</sup>

Dados los resultados en cuanto a datos de QT perioperatoria, el estudio ISG-STG 1001 de Gronchi A. et al. quiso valorar el beneficio del tratamiento quimioterápico dirigido según el subtipo histológico frente a QT estándar (epirubicina e ifosfamida) en pacientes con SPB de extremidades o tronco. Este nuevo abordaje no demostró beneficios con respecto al régimen estándar de QT.<sup>(55)</sup>

La hipertermia de miembro también ha sido valorada como opción terapéutica asociada a la quimioterapia neoadyuvante. El EC EORTC-62961 analizó esta combinación en 149 pacientes con SPB de extremidad de alto riesgo a los que se randomizó a un esquema basado en etopósido, ifosfamida y doxorubicina asociado o no a la hipertermia de miembro. Los resultados obtenidos fueron de una SLR local y SLE de 92% y 70% respectivamente, frente a 80% y 50% en pacientes tratados exclusivamente con QT. A pesar de estos buenos datos, necesitamos ensayos clínicos de mayor peso para poder confirmar este beneficio y poderlo incluir dentro de nuestro estándar diario.<sup>(219)</sup>

De acuerdo con estos datos, las guías dejan a criterio del comité el uso de la QT siempre y cuando se haya informado al paciente de los riesgos y beneficios que supone el tratamiento adyuvante. Dentro de las guías ESMO de SPB, se recomienda el uso de las

calculadoras de riesgo, de cara a poder determinar el beneficio del uso de la QT perioperatoria en estos escenarios, siendo los más indicados aquellos que presentan una probabilidad de muerte a 10 años >40% y siempre y cuando no presenten una histología quimiorresistente, como los SABP o los de células claras. El esquema propuesto por las guías es epirubicina 120 mg/m<sup>2</sup> e ifosfamida 9 g/m<sup>2</sup> por 3 ciclos neoadyuvante, planteado en el estudio de Gronchi et al.<sup>(131,220)</sup>

#### 5.1.1.1.4 Manejo según estadificación TNM

A modo de resumen a continuación se expone el manejo que debe realizarse con cada paciente atendiendo al estadio TNM de su tumor.

En los **estadios IA-B** se recomienda cirugía radical según las consideraciones previas expuestas, con valoración de reintervención en casos de márgenes más próximos a 1cm o con el plano fascial no integro. En casos concretos como tumores de pequeño tamaño (<5cm) o de bajo grado se podría plantear la observación. En el supuesto de dificultad para reintervenir se podría plantear RT a nivel del lecho quirúrgico.

En los **estadios II-III** el manejo multidisciplinar va a ser la piedra angular del tratamiento. El estándar será el uso de la RT pre o postquirúrgica, dependiendo de variables como la situación funcional del paciente, la edad o la histología. En el estadio II se recomienda este manejo mientras que en los estadios IIIA y IIIB se considera la norma. El tratamiento de quimioterapia y radioterapia neoadyuvante podría tener cabida en tumores de alto grado, con esquemas basados en antraciclinas. El tratamiento QT adyuvante dependerá del estadio, de la histología y del riesgo de muerte según los diferentes nomogramas, marcando el dintel en una mortalidad >40% a 10 años. A modo gráfico se adjuntan las recomendaciones de las guías de SPB de ESMO 2021. **[FIGURA 3]**  
(131)

Queda por abordar la situación del paciente con **enfermedad localmente avanzada** no quirúrgica. Un contexto en el que es de vital importancia un adecuado equipo multidisciplinar para poder aportar al paciente la opción con mejores resultados. Inicialmente pueden tratarse mediante RT, quimiorradioterapia (QTRT), quimioterapia o infusión/perfusión de miembro aislado. En aquellos casos en los que tras el tratamiento el paciente presente una lesión subsidiaria de cirugía se podría valorar su resección, seguido de RT adyuvante (en caso de no haberla recibido previamente).

Empezando por la RT, y habiendo demostrado eficacia en situación perioperatoria, queda valorar su efectividad en caso de irresecabilidad del tumor. Un estudio multicéntrico con 112 pacientes (de los cuales 43% presentan SPB) consiguió un control local del 51% en aquellos tumores que medían menos de 5cm y 9% en aquellos que medían más de 10cm. Sin embargo, al analizar por dosis de RT, cuando las dosis eran mayores de 63Gy los resultados mejoraban, con control local del 72% en aquellos pacientes con tumores menores de 5cm, 42% con tumores entre 5-10cm y 25% con tumores mayores de 10 cm. Además en este subgrupo se consiguieron mejores resultados a 5 años en cuanto a SLP y SG, del 36% y 52% respectivamente.<sup>(221)</sup>

En segundo lugar contamos con la QT, un EC randomizado fase 3 valoró el uso de doxorrubicina intensificada junto con ifosfamida frente a doxorrubicina en monoterapia, sin aportar beneficios en SG (14,3 meses vs 12,8 meses  $p=0,076$ ), aunque sí demostró un aumento en TRO del 26% frente al 14% ( $p<0,001$ ) y en SLP de 7,4 meses frente a 4,6 meses ( $p=0,003$ ).<sup>(222)</sup> En un análisis posterior realizado, tras un análisis por subgrupos histológicos, se demostró un beneficio en SG.<sup>(223)</sup> Independientemente del resultado en SG, en caso de que haya opción para la resecabilidad, lo que más conviene es una mayor respuesta con tal de poder ofrecer opciones quirúrgicas al paciente, por lo que podría valorarse su uso en situaciones concretas.

Por último, y como una alternativa no accesible para todos los centros hospitalarios, contamos con la perfusión/infusión de QT de miembro aislado. En una



revisión sistemática y MA con hasta 1288 pacientes incluidos se demostró una TRO del 73,3%, con un 25,8% de respuestas completas, con 73,8% de preservación de extremidad y una mediana de tiempo hasta la progresión local que osciló entre 4 y 28 meses.<sup>(224)</sup> Se trata por tanto de un tratamiento efectivo pero con escasa evidencia por lo que se recomienda siempre realizarlo en un centro de referencia y con experiencia en este tipo de procedimientos, así como utilizarlo en un escenario de irreseccabilidad al debut y no tras progresión a otros tratamientos.

FIGURA 3 | Algoritmo de tratamiento de SPB localizado de extremidades

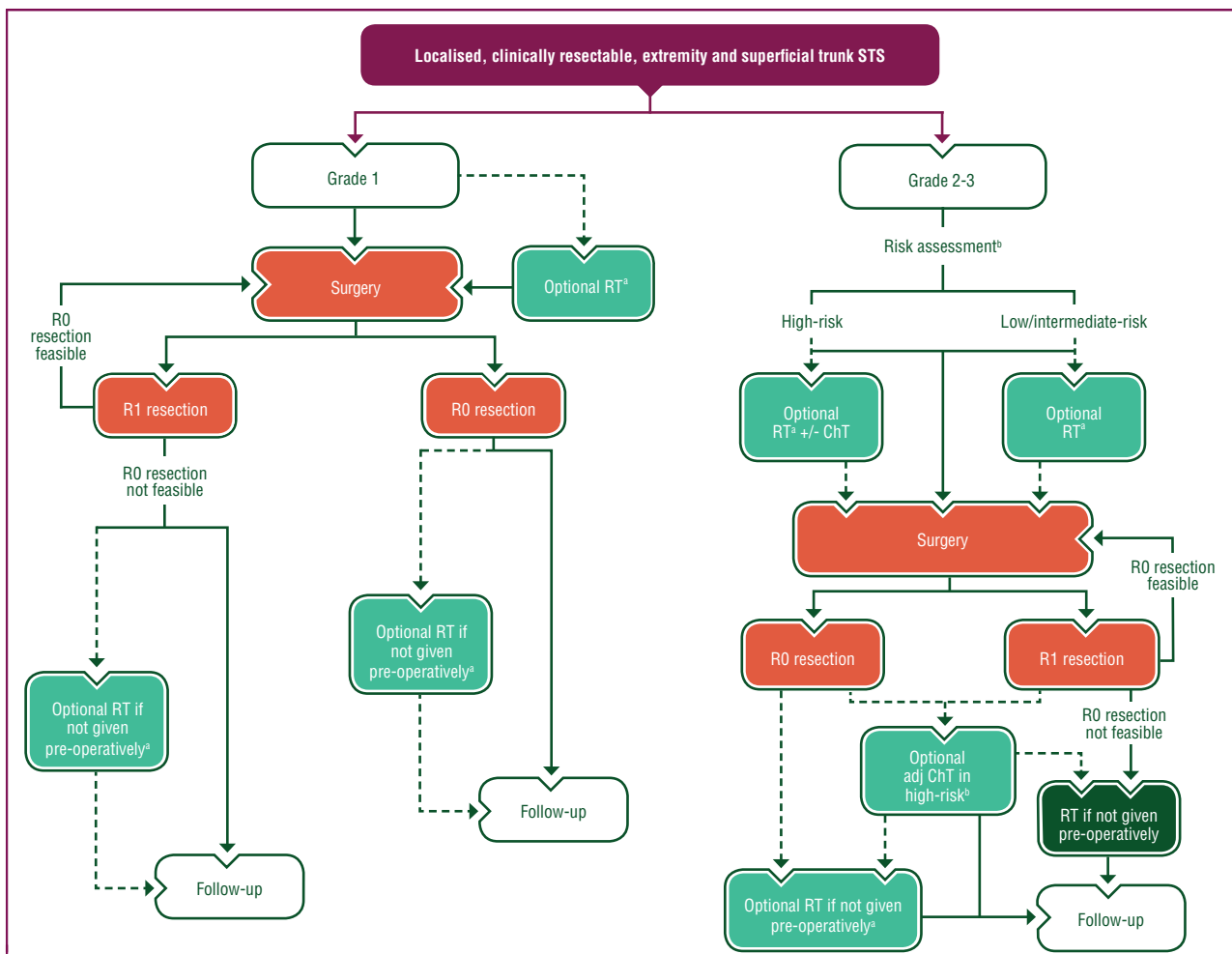


Figure 1. Management of localised, clinically resectable, extremity and superficial trunk STS.

Purple: general categories or stratification; dark green: radiotherapy; red: surgery; turquoise: combination of treatments or other systemic treatments; white: other aspects of management.

adj, adjuvant; ChT, chemotherapy; R0, no tumour at the margin; R1, microscopic tumour at the margin; RT, radiotherapy; STS, soft tissue sarcoma.

<sup>a</sup> Depending upon histology and anatomical location.

<sup>b</sup>

## 5.1.2: Enfermedad retroperitoneal e intraabdominal

### 5.1.2.1 Tratamiento radioterápico

Al igual que en los SPB de extremidades y tronco, la RT es el segundo pilar más importante dentro de la enfermedad abdominal y retroperitoneal, con algunos matices que iremos desgranando.

El primer tema a abordar en qué momento planteamos la administración de RT, si de forma neoadyuvante o adyuvante. Las guías y paneles de expertos se postulan claramente por el tratamiento preoperatorio, por una cuestión puramente biológica. En el tratamiento neoadyuvante tenemos una localización concreta que queremos radiar, el tumor, sin embargo, en la adyuvancia la radiación se administrará en la zona donde previamente se localizaba el tumor, y aquí surge el problema, ya que todo el aparato digestivo se recoloca ocupando nuevos espacios, en este caso aquel en el que se situaba el tumor, y todo esto puede conllevar a una mayor toxicidad digestiva por parte de la RT en forma de sangrados, infecciones u obstrucciones intestinales. Otra cuestión que también inclina la balanza sobre el tratamiento neoadyuvante, es que puede potencialmente reducir el riesgo de siembra tumoral tras la cirugía, así como facilitar la resección del tumor por cambios en el del tamaño y/o a nivel de la *pseudocapsula*.<sup>(225,226)</sup> En caso de considerar al paciente candidato a RT adyuvante, se recomienda al cirujano desplazar los intestinos y mediante el omento realizar un pequeño bolsillo donde depositar aquellos que pudieran acabar en el lecho quirúrgico, de cara a evitar que sean irradiados.

Con respecto a la neoadyuvancia con RT, contamos con varios estudios con resultados dispares. Por un lado, un estudio con datos favorables para SLR a 5 años del 60%, SLE del 46% y SG del 61% con cirugías tanto R0 como R1 tras RT neoadyuvante, siendo estos datos mejores que series históricas en pacientes sometidos a cirugía exclusiva.<sup>(227)</sup> También contamos con estudios comparativos de RT neoadyuvante frente a adyuvante, así como con una revisión sistemática que refleja un menor número de

recurrencias locales cuando se administra de forma neoadyuvante frente a la adyuvante (OR 0,03,  $p=0,02$ ).<sup>(206)</sup> Pero contrariamente a lo esperado, un estudio con mayor peso estadístico que los previos presentados, el *STRASS*, un fase 3 randomizado en el que se evaluaba la seguridad y eficacia del tratamiento RT en situación preoperatoria. La SLR fue de 4,5 vs 5 años (HR 1,01) con un alto porcentaje de toxicidad G3-4, principalmente linfopenia (77%), anemia (12%) e hipoalbuminemia (12%) con tasas de discontinuación de hasta el 35%.<sup>(228)</sup> A pesar de estos datos la comunidad científica critica el estudio porque no se subdividió a los pacientes por cirugía R0 o R1 y porque además la tasa de discontinuación fue mayor que en series anteriores. A pesar de estas consideraciones, recordemos que hasta la fecha se trata del único EC fase 3 randomizado que evalúa esta indicación terapéutica.

Las guías a pesar de todo consideran la opción de la RT neoadyuvante en pacientes seleccionados con SPBs retroperitoneal o intraabdominal con una dosis máxima de 50Gy (repartido en 1,8-2Gy por fracción).<sup>(142)</sup>

Una última técnica de RT a valorar es aquella que se realiza de forma intraoperatoria. Contamos con diversos estudios, de pequeño tamaño y heterogéneos, por lo que hay que ser cauto con las conclusiones que se obtienen. Un estudio con IORT a altas dosis acompañado de RT externa adyuvante consiguió tasas de control de enfermedad a 5 años del 62%, con una SLED a 5 años del 82% y una SLE y SG del 55% y 45% respectivamente.<sup>(229)</sup> Otro estudio enfrentó RT neoadyuvante seguido de cirugía + IORT frente a RT neoadyuvante y cirugía sin IORT, los resultados fueron de una SG del 74% frente a 30% y un control local del 83% frente al 61% respectivamente.<sup>(230)</sup>

#### 5.1.2.2 Tratamiento quimioterápico

Contamos con escasa evidencia con respecto al tratamiento de quimioterapia en el escenario perioperatorio. La mayor parte de la evidencia con la que contamos es en el SPB de extremidades y tronco, ya expuestos en la sección correspondiente, por lo que

nos ceñiremos a aquellos estudios que contemplan dentro de su población a pacientes con SPB retroperitoneal o abdominal, contando en la actualidad con estudios retrospectivos y sin datos aportados por EC.

Un estudio retrospectivo multinstitucional recogió hasta 1007 pacientes con SPB en los que se detuvieron a analizar patrones de recurrencia y variaciones en el tratamiento dentro de hospitales de referencia. No consiguieron demostrar si el uso de QT impactaba en SG o SLR.<sup>(231)</sup> Otro estudio retrospectivo que analizó la QT neoadyuvante, tampoco demostró beneficio en supervivencia específica por enfermedad (SEE) a 5 años con respecto a los nomogramas predictivos, aunque aquellos que presentaron respuesta patológica al tratamiento sí que vieron un beneficio SEE de 83% frente a los no respondedores (34% |  $p=0,002$ ) y al igual que frente a los datos obtenidos por los nomogramas (34% |  $p=0,018$ ).<sup>(232)</sup> Otro ejemplo sobre el escaso beneficio de la QT neoadyuvante viene dado por un estudio de la Universidad de Washington, que además tampoco encontró beneficio en la RT neoadyuvante.<sup>(233)</sup> Y por último, citar un estudio donde se extrajeron datos de 8653 pacientes de la NCD en los que tampoco se demostró que se beneficiaran de la QT neoadyuvante.<sup>(234)</sup>

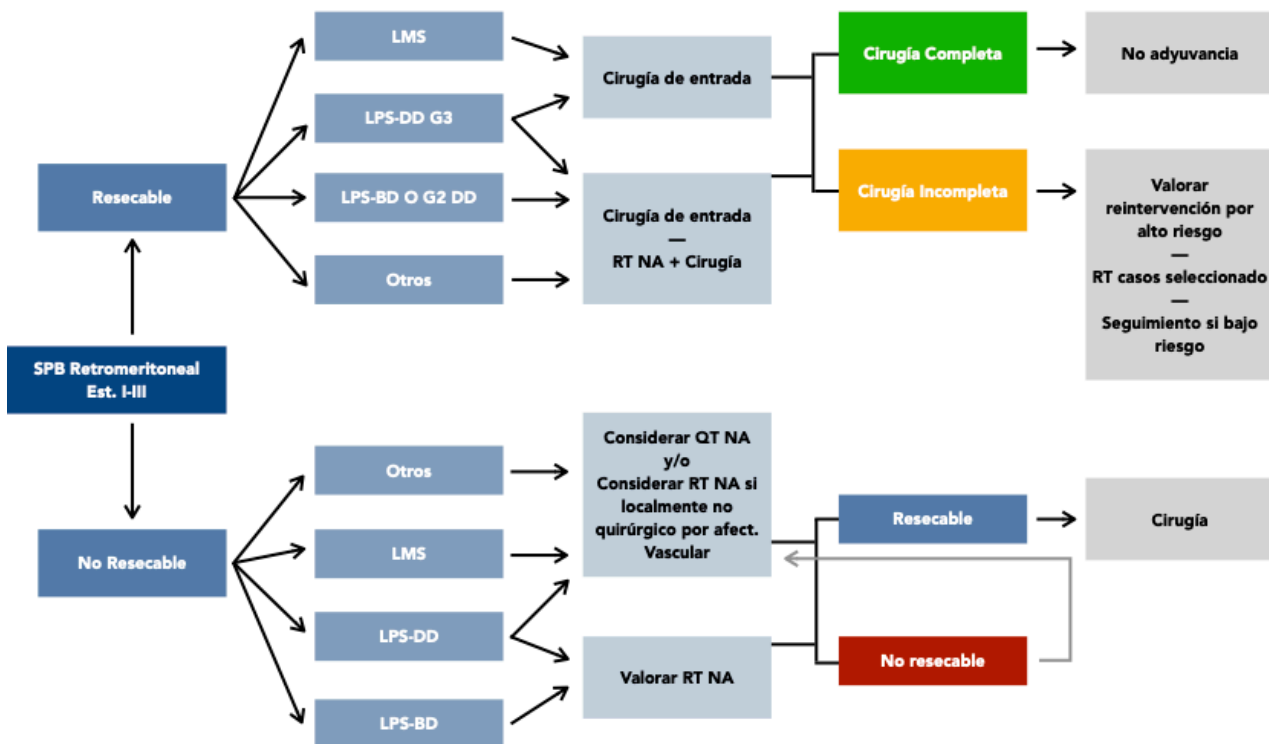
Cuando nos planteamos el uso de quimioterapia en la fase postoperatoria, la evidencia continúa siendo escasa, y con la que contamos no es en favor de este tratamiento. Es el caso de un MA realizado por Xiangji Li et al. en el que se recapituló toda la evidencia disponible en diferentes buscadores resultando en 15 ensayos incluyendo a 9281 pacientes tratados con QT adyuvante y 21583 con cirugía exclusiva. A pesar de la gran heterogeneidad, fue la RT la única que demostró beneficio en cuanto a mayor SG, SLR y recaídas locales con HR de 0,8, HR de 0,61 y HR de 0,31 respectivamente. Con respecto a la quimioterapia no hubo beneficio en ninguno de estos tres parámetros.<sup>(235)</sup>

Con todo esto, tanto las guías ESMO como NCCN no recomiendan de forma generalizada el uso de la quimioterapia en enfermedad localizada tanto pre como

postquirúrgica. A modo de resumen, proponemos un manejo más específico con una propuesta modificada por Istl A. et al. del manejo perioperatorio del paciente con SPB.

[FIGURA 4]<sup>(236)</sup>

FIGURA 4 | Propuesta de algoritmo para SPB localizado (modificado de Istl AC.)



## 5.2. Enfermedad Avanzada

A diferencia de los objetivos en enfermedad localizada, en la mayor parte de los casos, la intención terapéutica en estos pacientes va a ser la paliación. Hasta un 50% de los pacientes con SPB de alto grado presentarán enfermedad metastásica a distancia y la mayor parte acabará falleciendo por dicha causa, con una mediana de SG de 12 meses. Cada vez son más los estudios que demuestran una mejoría en supervivencia en tanto en cuanto se van implementando tratamientos locorregionales, incluso en situaciones de enfermedad metastásica, o se va avanzando en nuevas dianas y combinaciones terapéuticas.

### 5.2.1: Tratamientos locales en Enfermedad oligometastásica

Al igual que se ha ido remarcando en otros apartados, en éste más si cabe, la multidisciplinariedad va a ser de suma importancia de cara a poder abordar la enfermedad oligometastásica de la forma más eficaz posible. Múltiples variables van a ser las que influyan en poder realizar un tratamiento radical, o por el contrario optemos por un tratamiento con intención paliativa. Cuando se aborda el manejo de la enfermedad oligometastásica en los SPB, se hace en el contexto de la afectación pulmonar exclusiva, ya que se trata de la principal localización donde se asientan las metástasis.<sup>(237-239)</sup>

El grupo francés de sarcomas exploró diferentes terapias locales (metastasectomía, radiofrecuencia o RT) mediante un estudio retrospectivo con 281 pacientes, de los cuales a 164 se les trató con una de estas técnicas. La SG del grupo de intervención fue de 45,3 meses frente a 12,6 meses en el grupo que no recibió tratamientos locales. Al realizar el análisis multivariante, tanto la metastasectomía como la radiofrecuencia fueron los tratamientos que mayor beneficio aportaron al paciente, probablemente por el mayor número de sujetos a los que se les practicó una de estas modalidades terapéuticas.<sup>(240)</sup>

El abordaje que cuenta con mayor evidencia y de mejor calidad es el uso de las **resecciones atípicas** en las metástasis pulmonares. Los principales criterios que debería cumplir un paciente para realizarse una metastasectomía son:<sup>(241-243)</sup>

- ▶ Control de la enfermedad local o ausencia de la misma
- ▶ Posibilidad de cirugía radical
- ▶ En caso de afectación extratorácica, ésta es resecable
- ▶ Ausencia de enfermedad metastásica multivisceral
- ▶ Adecuada capacidad pulmonar, medido por pruebas de función respiratoria
- ▶ No contraindicaciones para cirugía
- ▶ Adecuado ECOG-PS

Con objeto de validar este tratamiento, la EORTC-STBS realizó un estudio retrospectivo con 255 pacientes a los que se les realizó una metastasectomía. La SG a 3 y 5 años fue de 54% y 38% y los datos de SLP en los mismos puntos de corte de 42% y 35%.<sup>(244)</sup> Una revisión de la literatura de los estudios presentes con hasta 539 pacientes a los que se les sometió a 760 cirugías demostró SG a 5 años del 34% con una supervivencia media de 33 meses, con recaída en cualquier localización del 74%, recaída con múltiples metástasis pulmonares en el 63% y con recaída en forma de metástasis pulmonares aisladas en el 34%.<sup>(245)</sup> Estos resultados generan otra pregunta, y es si los pacientes se pueden beneficiar de múltiples resecciones consecutivas en caso de cumplir con los criterios previamente citados. Intentando contestarla, Chudgar NP et al. valoraron el beneficio de metastasectomías repetidas, demostrando un beneficio en población seleccionada, siendo los pacientes que más se beneficiaban: los jóvenes, a los que se les realizaba cirugía mínimamente invasiva, los que presentaban una SLE inicial larga y por último los que no presentaban enfermedad extrapulmonar.<sup>(246)</sup>

No todos los pacientes presentan los mismos datos en cuanto a supervivencia y tasas de recaídas, habiéndose descrito diferentes factores pronósticos que podrían influenciarnos a la hora de decantarnos por la metastasectomía. Los factores que más se repiten a lo largo de los estudios son:<sup>(244,245,247,248)</sup>

- ▶ Habilidad para conseguir cirugía R0
- ▶ Menos de 3 nódulos pulmonares
- ▶ Intervalo libre de enfermedad desde la cirugía del primario superior a 12-18 meses
- ▶ Tamaño tumoral <2cm
- ▶ Bajo grado histológico

En la **TABLA 28** se representan las principales series de metastasectomía en pacientes con SPB y los resultados obtenidos.

TABLA 28 | Principales estudios de metastasectomía pulmonar

Autores	Número pacientes	SLE (meses)	SG 5 años	SLR 5 años	Factores pronósticos
Billingsley et al	138	12	14	9	SLR, radicalidad de cirugía
Rehders et al	61	21	25	—	Nº de metastasectomías, no adecuación funcional
Smith et al	94	25	18	7	SLR, radicalidad de cirugía
Blackmon et al	255 (incluidos óseos)	—	38	—	SLR, ≥ 3 metastasectomías repetidas
Schur et al	46	12	32	—	SLR, metastasectomías repetidas
Gadd et al	135	—	38 a 2 años	—	—

La segunda opción con la que contamos es la **radioterapia** en sus diferentes modalidades. La radioterapia estereotáctica (SBRT) es la que mayor implementación ha tenido en este campo. En un estudio retrospectivo con 30 pacientes a los que se les administró SBRT (a dosis 50Gy), presentaron una tasa de control de enfermedad a 12 y 24 meses del 94% y del 86%, con una SG en los mismos puntos de corte del 76% y del 43% respectivamente.<sup>(249)</sup> Una segunda cohorte con 28 pacientes y hasta 51 metastásis pulmonares tratadas mediante SBRT, presentaron tasas de control local a 5 años del 96% y una SG a 2 y 5 años del 96,2% y del 60,5%, respectivamente.<sup>(250)</sup>

Por último, la **radiología intervencionista** es otro pilar con el que se cuenta para abordar la enfermedad oligometastásica. Se trata de un tratamiento reservado para pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico, bien por comorbilidades propias del individuo que aumenten el riesgo quirúrgico, bien por una baja capacidad funcional pulmonar o bien por la propia elección del paciente. Presenta varias ventajas con respecto al tratamiento radioterápico y quirúrgico: se puede realizar en repetidas ocasiones sobre la misma LOE pulmonar, por norma general no se requiere de ingreso hospitalario, presenta bajo número de complicaciones, baja morbi-mortalidad y bajo tiempo de recuperación post-intervención. La indicación ideal para practicar dicho



procedimiento se extrapola de datos obtenidos de pacientes con metástasis de otra estirpe tumoral, obteniendo los mejores resultados en pacientes con  $\leq 4$  metástasis y menores de 3cm en su diámetro máximo. Dos técnicas son las más extendidas dentro de la radiología intervencionista, las terapias ablativas por un lado y la embolización por otro.

Dentro de las terapias ablativas, varias son las opciones actuales, con resultados dispares, como son la radiofrecuencia, las microondas, el láser, los ultrasonidos focalizados de alta frecuencia (HIFU) y la crioablación. La técnica más utilizada, y por lo tanto más investigada, es la radiofrecuencia, en la cual los tejidos diana se someten a temperaturas superiores a 50°C, desnaturalizando las proteínas celulares, generando un daño en la membrana y derivando finalmente en necrosis y muerte celular. Un análisis de 29 pacientes a los que se trató mediante radiofrecuencia 47 metástasis, obtuvo una SG a 1 y 3 años del 92,2% y del 65,2% respectivamente, una SLP de 11 meses, presentando como principal toxicidad neumotórax en un 68,7% de los pacientes.<sup>(251)</sup> Otro estudio del Consorcio de Oncología Musculoesquelética de Tokai, en el cual se incluyeron 92 pacientes tratados y retratados mediante radiofrecuencia y/o cirugía, demostraron una SG a 5 años del 89,9% para ambos tratamientos, siendo factores pronósticos tanto en el análisis univariante como multivariante el tamaño tumoral <11,5mm y la intención radical de la terapia inicial practicada.<sup>(252)</sup> Un tercer estudio retrospectivo con 46 pacientes a los que se les realizó 88 técnicas de radiofrecuencia, estimó una SG a 3 años del 47,1% y una eficacia a primer y segundo tratamiento del 83,5% y 90% respectivamente, con una PD local del 15,3% durante el periodo de seguimiento.<sup>(253)</sup> Por último, una revisión literaria realizada por Tetta C. et al. con hasta 424 pacientes, de los cuales a 218 se les realizó SBRT y a 206 radiofrecuencia, concluyeron que la SBRT se debería recomendar a pacientes no aptos para cirugía, con metástasis pulmonares bilaterales sincrónicas y en caso de tratarse de lesiones profundas. Mientras que la radiofrecuencia se debería reservar a casos de SLE prolongadas, con enfermedad oligometastásica y afectación pulmonar exclusiva, cuando las lesiones son de pequeño tamaño y están distantes a estructuras críticas.<sup>(254)</sup>

Una segunda técnica empleada para el abordaje de la enfermedad oligometastásica pulmonar es la crioablación. Contamos con menos estudios, siendo el más reciente un estudio retrospectivo con 27 pacientes a los que se les realizó terapia por microondas o crioablación de hasta 65 lesiones pulmonares, practicándose de 1 a 4 sesiones por paciente. El éxito de ambas técnicas se constató en el 97% de las realizadas, con una tasa de control de enfermedad a 1 y 2 años del 97% y 95% después de las microondas, frente a 99% y 98% después de la crioablación, en el caso de tumores mayores de 1 cm, del 74% y 62% después de microondas versus 86% y 79% después de crioablación. Los autores concluyeron que los resultados no variaban independientemente de la técnica utilizada.<sup>(255)</sup>

Como se puede comprobar a lo largo de todo el apartado, la mayor parte de estudios están centrados en el abordaje de las metástasis pulmonares, pero también contamos con estudios y revisiones tratando la afectación hepática y su manejo local, con resultados similares a la afectación pulmonar.<sup>(256-258)</sup> Por último y continuando con la afectación hepática, contamos con cierta evidencia con respecto a tratamientos realizados mediante embolización como puede ser la quimioembolización arterial o la radioembolización con esferas cargadas de <sup>90</sup>Ytrio con resultados también beneficiosos.  
<sup>(259,260)</sup>

### 5.2.2: Tratamientos sistémicos:

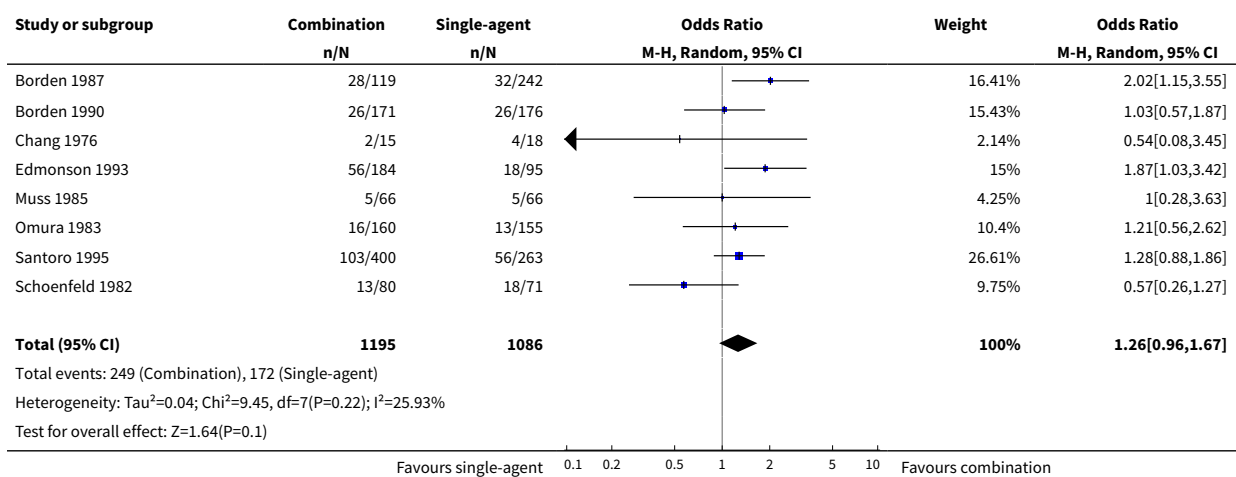
A pesar del abordaje local expuesto hasta el momento, hay situaciones en las que dado el estadio IV con afectación multisistémica, la única arma terapéutica que queda para manejar la enfermedad neoplásica es el tratamiento sistémico. Tanto en los SPB como en el resto de tumores, debemos marcar con el paciente y familiares los objetivos a conseguir en dicha situación, siendo los principales; el control sintomático, la mejoría de calidad de vida y en última instancia el aumento de la supervivencia global, dejando claro la práctica imposibilidad de curación. Con todo ello, iremos desgranando las diferentes opciones terapéuticas con las que contamos para los pacientes con SPB estadio IV.

5.2.2.1: Primera línea metastásica

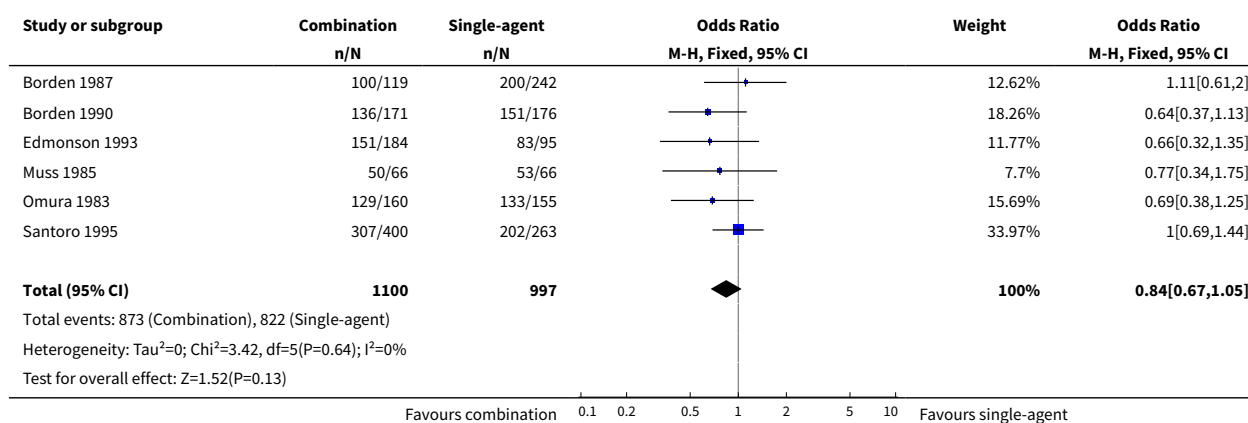
A diferencia del manejo de los SPB localizados que va a depender de la localización del tumor primario, en el caso de enfermedad avanzada, el tratamiento no dependerá de esta variable, sino de la histología. El tratamiento estándar en esta fase de la enfermedad es el uso de **antraciclinas**, más concretamente de la doxorubicina, con ligeras variantes que veremos a continuación.

Una de las primeras dudas a despejar es si el uso de antraciclinas en combinación con otros esquemas ha resultado ser más efectivo en términos de tasa de respuestas, SLP o SG. La librería *Cochrane* ya en 2003 se planteó esta pregunta y recopiló un total de 8 ensayos clínicos en los que se valoraban diferentes esquemas de QT basados en doxorubicina frente a este citostático en monoterapia. De la revisión sistemática realizada, con un total de 2281 pacientes habiendo participado en total, concluyó que los esquemas combinatorios con antraciclinas produjeron un aumento marginal en TRO y SLP a expensas de un mayor número de eventos adversos y sin repercusión en SG. La supervivencia media fue de 7,7 a 12 meses en los pacientes tratados con monoterapia frente a 7,3 a 12,7 meses en los grupos tratados mediante la combinación. El esquema con mayores tasas de respuesta fue el de doxorubicina junto con ifosfamida con un 34%. Se adjuntan la **FIGURA 5** de la TRO en todos los esquemas y la **FIGURA 6** con la SG a 2 años.<sup>(261)</sup>

**FIGURA 5 | TRO en antraciclinas vs combinación con antraciclinas (de Bramwell V)**



**FIGURA 6 | SG a 2 años en antraciclinas vs combinación con antraciclinas  
(de Bramwell V et al.)**



Sin embargo, no fue hasta 2014 que no se realizó una comparativa directa entre doxorubicina en monoterapia frente a doxorubicina intensificada junto con ifosfamida, a través del EC EORTC 62012.<sup>(222)</sup> Se randomizaron 455 pacientes a ambas ramas, siendo las histologías más predominantes el sarcoma sinovial, el liposarcoma y el LMS, abarcando estas tres más del 50% del total de subtipos. La SLP fue superior en el grupo de combinación, siendo de 7,4 meses frente a 4,6 meses ( $p < 0,003$ ) y con una TRO del 60% frente al 31% ( $p < 0,0006$ ). Sin embargo, estos datos no se tradujeron en una mejoría en SG, siendo en el grupo de combinación de 14,3 meses frente a 12,8 meses ( $p = 0,076$ ). Por ello los autores concluyeron que a no ser que el clínico busque una mayor respuesta local, de cara a tratamientos locales ulteriores, la combinación de QT no aporta beneficio frente a la monoterapia. Datos más recientes, como el obtenido por el estudio observacional *METASARC* con 1054 pacientes, sí que han demostrado beneficio en SG en el uso de esquemas de combinación con antraciclinas en primera línea con un HR 0,822 en el análisis multivariante, principalmente en la mayor parte de SPB de cariotipo complejo como son los SPI, los mixofibrosarcomas de alto grado, LPS pleomorfos, los TVNP o los sarcomas NOS.<sup>(262)</sup>

A pesar de los resultados expuestos hasta el momento e intentando poder personalizar el tratamiento sistémico en esta primera etapa de la enfermedad, van Glabbeke et al. describieron factores pronósticos que pudieran influir en la respuesta a

antraciclinas en pacientes con SPB. El principal factor pronóstico y predictivo de respuesta fue la histología, siendo en el análisis multivariante el liposarcoma el subtipo que más se beneficiaba de esquemas de combinación con antraciclinas.<sup>(263)</sup> Siguiendo esta línea argumental, varios autores han considerado adelantar a primeras líneas la QT dirigida según histotipo, intentado realizar estudios dirigidos a un subtipo en exclusiva, con resultados prometedores en histologías concretas, por lo que en la actualidad este supuesto se ve reflejado también en las guías.<sup>(131)</sup>

Un ejemplo de ello es el uso de la combinación de doxorubicina con dacarbazina (DTIC) en el **leiomioma**. En un estudio liderado por D'Ambrosio et al. como parte de la EORTC-STBSG, se recogieron datos de 303 pacientes con LMS los cuales habían recibido doxorubicina en monoterapia, doxorubicina e ifosfamida o doxorubicina y DTIC en primera línea. La rama de doxorubicina y DTIC fue la que mejores resultados presentó con impacto en SG, de 36,8 meses frente a la otra rama de combinación de 21,9 meses y frente a la monoterapia de 30,3, por lo que dentro de las guías ESMO se considera una categoría IV,B de recomendación.<sup>(58)</sup> Con el mismo peso de recomendación y basándose en una serie de 8 casos de pacientes con TFS,<sup>(68)</sup> la ESMO da como opción plausible el uso de DTIC en monoterapia en este subtipo de SPB. Otro estudio citado previamente, y de reciente publicación, el LMS-04, plantea un esquema alternativo a la doxorubicina en monoterapia. Este estudio aleatoriza a pacientes con LMS al esquema estándar frente a doxorubicina junto con trabectedina en combinación por 6 ciclos seguido de trabectedina de mantenimiento. Los resultados demuestran un beneficio en la rama experimental con SLP de 12,2 meses frente a 6,2 meses, a costa de unas mayores toxicidades G3-4 de 80% frente a 13%.<sup>(57)</sup>

El **angiosarcoma** es otro subtipo tumoral en el cual nos podríamos plantear iniciar una primera línea metastásica con otro esquema diferente a las antraciclinas. Gracias al EC *ANGIOTAX*, este tumor ha demostrado ser sensible a paclitaxel semanal en monoterapia, con datos similares de respuesta en primera y segunda línea y con SG media de 8 meses.<sup>(61)</sup> También parece ser eficaz el uso de gemcitabina tanto en

monoterapia como en combinación con docetaxel, valorado en un registro nacional Italiano con una SLP de 7 meses y una SG de 17 meses.<sup>(62)</sup>

Además de estos “grandes” grupos de sarcomas, hay otros menos frecuentes en los que no es común el uso de la doxorrubicina en primera línea. Nos encontramos por un lado con el **dermatofibrosarcoma protuberans**, en el cual el estándar de tratamiento se considera el imatinib. Esto se ha evidenciado en una recogida de 31 pacientes con dermatofibrosarcoma protuberans en el que se demostró una SLP y una SG a 5 años del 58% y del 64% respectivamente cuando se trataban con imatinib.<sup>(264)</sup> Por otro lado, contamos con el uso de los **inhibidores de NTRK** en tumores con reordenamiento que afecten a este gen, entidad que ha ganado peso en la nueva actualización de la OMS del 2020.<sup>(265–267)</sup> Valorado el uso de larotrectinib en tres EC fase I/II con diseño tipo *basket*, un 47% de los tumores incluidos eran sarcomas, siendo el grupo mayoritario el fibrosarcoma infantil. En conjunto, la TRO en todos los subtipos histológicos de sarcomas fue del 74% en adultos y del 94% en niños.<sup>(268)</sup> En segundo lugar, contamos con entrectinib, fármaco igualmente valorado en tres EC fase I/II tipo *basket*, con 13 pacientes con SPB, la TRO fue del 46% con una duración media de respuesta (DMR), SLP y SG de 10,3 meses, 11 meses y 16,8 meses respectivamente. Por todo ello, son dos fármacos aprobados por la EMA con indicación terapéutica dependiente de mutación NTRK.<sup>(269)</sup>

Otro subtipo histológico el cual podemos abordar en una primera línea metastásica con un esquema fuera de la convencionalidad con antraciclinas es el **tumor fibroso solitario**. Dados los resultados a tratamientos con antraciclinas con TRO del 20% y SLP a 6 meses del 22%, en diferentes EC se plantearon otros esquemas terapéuticos, siendo en la actualidad los TKIs los más recomendados en primera línea.<sup>(270)</sup>

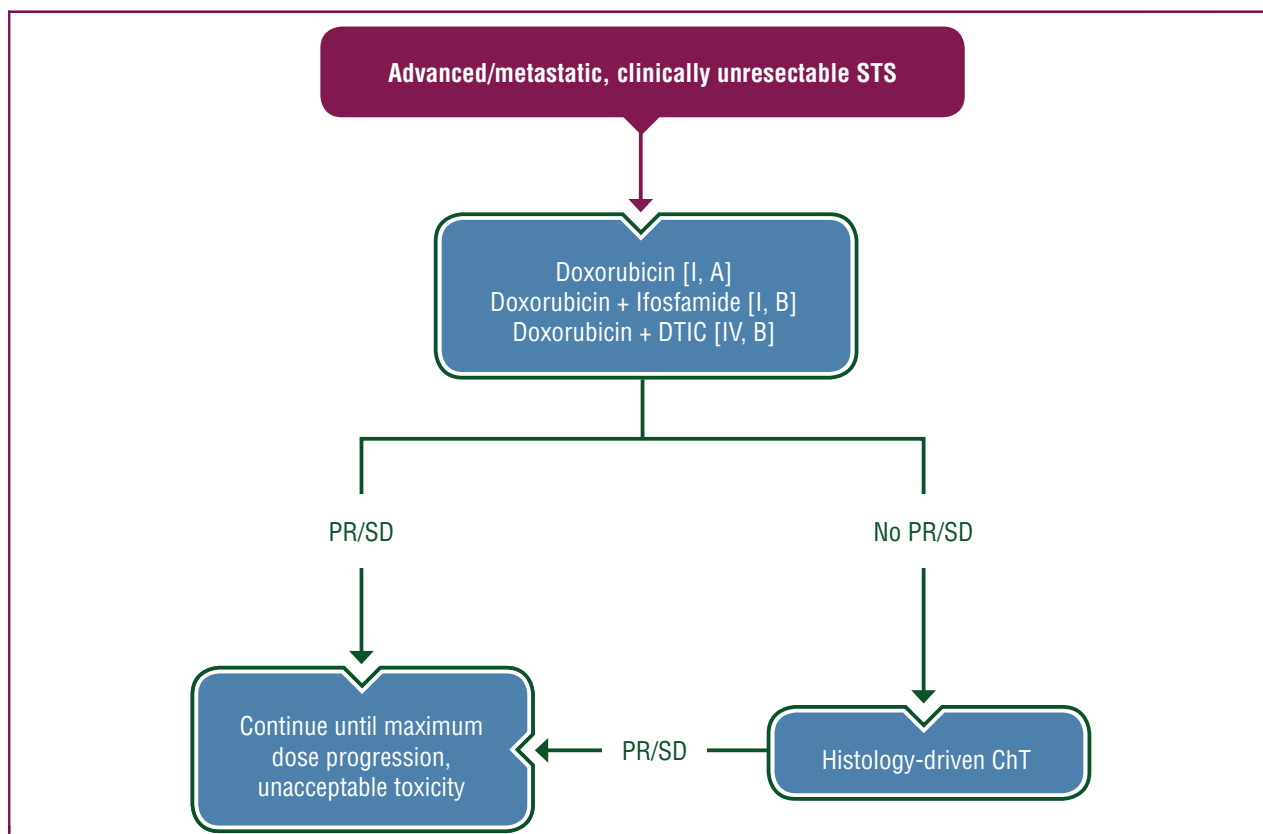
Al igual que con los TFS, el **condrosarcoma mixoide extraesquelético** presenta una limitada quimiosensibilidad a antraciclinas y mejores respuestas a TKIs.

Recientemente se ha publicado el primer EC con pazopanib para este subgrupo de paciente con TCE del 91% y SLP media de 19 meses.<sup>(271)</sup>

Como una última curiosidad, contamos con los **hemangioendoteliomas epitelioides**, que dado su curso inicial indolente en caso de ausencia de afectación de estructuras críticas o encontrarse el paciente asintomático cabría la opción de no plantear ningún tipo de tratamiento e iniciar una estrategia de watch-and-wait.<sup>(270)</sup>

A modo de resumen se recogen las recomendaciones de las guías ESMO-EURACAN-GENTURIS sobre el manejo de los SPB de estadio avanzado y/o metastásico **[FIGURA 7]** así como una tabla al final del apartado de cara al manejo específico en primera línea de enfermedad metastásica según subtipos específicos **[TABLA 29]**.

**FIGURA 7 | Recomendaciones de las guías ESMO-EURACAN-GENTURIS sobre el manejo de los SPB de estadio avanzado y/o metastásico**



**Figure 4. Management of advanced/metastatic, clinically unresectable STS.**

Purple: general categories or stratification; blue: systemic anticancer therapy.

ChT, chemotherapy; DTIC, dacarbazine; PR, partial response; SD, stable disease; STS, soft tissue sarcoma.

### 5.2.2.2: Segundas líneas y sucesivas

Antes de ir describiendo una por una las opciones terapéuticas que tenemos más allá de las antraciclinas, es interesante rescatar nuevamente el estudio *METASARC*. Con los resultados obtenidos en aquellos pacientes politratados, una de las conclusiones principales que destacan es que después del fracaso de la terapia de segunda línea, se debe considerar el tratamiento sintomático exclusivo, con especial atención en pacientes con histología no-leiomiosarcoma que no son candidatos a participar en un EC.<sup>(262)</sup> Por ello va a ser de especial relevancia en primer lugar brindar al paciente una segunda línea de tratamiento lo más efectiva posible, o a ser posible incluirlo en un EC, y por ende, remitirlo a un centro de referencia. Por otro lado, ir valorando las expectativas, deseos y convicciones del paciente de cara a abordar escenarios futuros. Dentro de las opciones terapéuticas que disponemos, hay que tener en cuenta que en la evidencia en la que se sustentan no se basa en ensayos con gran número de pacientes, ni comparativos entre un tratamiento u otro. Por lo general vamos a describir EC fase 2, estudios retrospectivos o series de casos, con la evidencia que ello conlleva.

Comenzaremos con aquellos fármacos con los que contamos con aprobación por las dos principales agencias reguladoras, la *Food and Drug Administration* (FDA) de EEUU, y la *European Medicines Agency* (EMA) de la UE. La **trabectedina**, un derivado de origen marino, se une a la guanina del ADN lo que conlleva a una alteración de la hélice y alteraciones en el proceso celular. Se trata de uno de los primeros fármacos que demostró eficacia en los SPB a la progresión a antraciclinas e ifosfamida, mediante un EC fase 2 arrojó datos de TCE del 56% y SLP a 6 meses del 29%.<sup>(272)</sup> Posteriormente mediante el programa de uso expandido se confirmó una SG de 13,9 meses en el esquema de infusión en 24h y al analizarlo por histologías, aquellos pacientes con subtipo LMS o LPS alcanzaban una SG de 16,2 meses frente a 8,4 en el resto de histologías.<sup>(273)</sup> Finalmente se realizó un estudio fase 3 con brazo activo con dacarbazina en los subtipos histológicos que más se beneficiaron, el LPS y el LMS. Presentaron una SLP de 4,2 meses vs 1,5 meses ( $p < 0,001$ ) sin impacto en SG.<sup>(274)</sup>



En segundo lugar, contamos con la **eribulina**, además de ser un fármaco activo en el cáncer de mama también ha demostrado ser eficaz, al igual que la trabectedina, en los LMS y LPS. El estudio 309 fue el que trajo la aprobación del fármaco para los subtipos de LPS en Europa, se reclutaron 224 pacientes con las dos histologías citadas previamente que habían progresado al menos a 2 líneas previas incluyendo antraciclinas, y se les aleatorizó al brazo experimental o al brazo control con dacarbazina. La SG fue de 13,5 meses frente a 11,5 meses ( $p=0,0169$ ), también con un ligero aumento de eventos adversos G3-5 (71% vs 57%).<sup>(275)</sup> Tras esta aprobación y con la síntesis de nuevos fármacos, en la actualidad se encuentra en estudio la combinación de eribulina y lenvatinib, con resultados prometedores en el estudio *LEADER*, un fase Ib/II, con TRO del 20% y SLP de 8,56 meses.<sup>(276)</sup>

El tercer fármaco con indicación para SPB es el **pazopanib**, un TKI con acción multidiana a nivel del receptor del factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGFR), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), c-KIT y del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR). En un primer EC fase 2, en el que se incluyeron 144 pacientes con cualquier subtipo de SPB, demostrando una SLP a 3 meses en LMS del 44%, en sarcoma sinovial del 49% y en otro tipo de SPB del 39%.<sup>(277)</sup> En un segundo EC fase 3 (PALETTE), del cual se excluyeron varias histologías por ser ineficaz el tratamiento en el ensayo previamente citado, confirmó estos resultados con una SLP de 4,6 meses frente a 1,6 meses en el grupo placebo ( $p<0,0001$ ) y una SG de 12,5 meses vs 10,7 meses ( $p=0,25$ ), siendo los subgrupos más beneficiados el TFS, el SAPB, el LMS y el angiosarcoma.<sup>(278)</sup> Los pacientes excluidos de este segundo ensayo fueron aquellos que presentaban sarcomas adipocíticos, rhabdomiosarcoma, sarcomas esqueléticos (de estirpe ósea o condral), GIST y los sarcomas de Ewing/PNET.

Otro TKI que presenta eficacia frente a diferentes SPB es el **regorafenib**, aprobado para GIST refractario a imatinib. En el *SARC024* se incluyó a 30 pacientes con osteosarcomas y osteosarcomas extraesqueléticos que habían progresado al menos a una

línea de tratamiento. Los datos aunque modestos fueron de una SLP de 14,8 semanas, una TRO del 10% y una SG de 53 semanas.<sup>(279)</sup> En el mismo estudio también se incluyó una población de 48 pacientes con liposarcoma con datos similares al brazo control (placebo), con una SLP de 1,87 meses frente a 2,07 en rama placebo ( $p=0,62$ ) y con una SG de 6,46 meses vs 4,89 meses en el brazo placebo ( $p=0,28$ ).<sup>(280)</sup> Sin embargo, en tumores no-adipocíticos sí que ha demostrado eficacia, reflejado en el EC REGOSARC, un fase II al que se aleatorizaba frente a placebo. En el análisis por subgrupos histológicos, se demostró beneficio tanto en el LMS (SLP de 3,7 meses vs 1,8 meses ( $p<0,0045$ ), como en el sarcoma sinovial (SLP de 5,6 meses vs 1 mes ( $p=0,0001$ ) como en otros subtipos no-adipocíticos (SLP 2,9 meses vs 1 mes ( $p=0,0061$ )).<sup>(281)</sup>

Un tercer TKI con actividad frente a SPB es el **Sunitinib**, concretamente a SAPB, sarcomas de células claras y TFS como se ha descrito previamente.

Por finalizar con los TKIs, contamos también con el **Sorafenib**, valorado en un EC fase 2 con 120 pacientes con hasta 6 diferentes subtipos histológicos de SPB. De todas las histologías analizadas, el angiosarcoma fue el que obtuvo cierto beneficio con una TRO de 14%,<sup>(282)</sup> valorado posteriormente por el EC S0505 con una SLP de 5 meses vs 2-3 meses (no estadísticamente significativo).<sup>(283)</sup>

**Otras opciones terapéuticas** que podemos encontrar son la dacarbazina, que parece tener una mayor sensibilidad en TFS y LMS, la gemcitabina en monoterapia y en esquemas de combinación como veremos a posteriori, la vinorelbina y la temozolomida principalmente en LMS. Finalmente destacar una nueva molécula sintetizada, el tazemetostat, un inhibidor de EZH2, que ha demostrado eficacia en pacientes con sarcomas epitelioides con una TRO de 15% y una SG de 82,4 semanas, así como un potencial beneficio en sarcomas deficientes para SMARCB1, SMARCA4 y tumores rabdoideos.<sup>(284)</sup>

Respecto al uso de la gemcitabina y sus combinaciones, se hablará de forma más extendida en el próximo apartado **[APARTADO C - Gemcitabina en el tratamiento de los SPB]**.

### 5.2.2.3: Nuevos potenciales tratamientos

Los SPB suelen ser el último peldaño que recorren las indicaciones de los fármacos por lo que, aunque en muchos tumores hablemos de fármacos con cierta “historia” en los SPB pueden haber prácticamente llegado. Y un claro ejemplo de ello son los **inhibidores del punto de control (IPC)**. Son fármacos que inhiben la unión entre receptor y ligando de tumor y del linfocito T, adhiriéndose a uno de ellos, como son los anti-PD1 (proteína de muerte celular) y los anti-PDL1 (ligando de proteína de muerte celular), así como a otras moléculas que forman parte de este ensamblaje como son el antígeno 4 de linfocito T citotóxico (CTLA4) o a la proteína del gen 3 activador de linfocitos (LAG-3).

A pesar de que la mayor parte de los SPB han sido clasificados como “immune cold”, o sin infiltración linfocitaria, la NGS está consiguiendo representar una imagen inmunológica in situ según los diferentes histotipos, independientemente del genotipo. Y es que, no parece que la caracterización según el cariotipo prediga la respuesta a la inmunoterapia. Independientemente de lo aquí expresado, la mayor parte de EC no han realizado ningún criterio de selección con respecto al microambiente tumoral o la expresión de PD1/PDL1, sino que se han suscrito a los subtipos histológicos. Es por ello que la gran mayoría de EC que vamos a describir presentan una población muy heterogénea con respuestas variables de unos subtipos a otros.

Como hemos visto previamente en la introducción, varios han sido los estudios que han ido analizando el uso de la inmunoterapia, como es el *SARC028*, el *Alliance A091401*, el dirigido por Wilky BA et al de pembrolizumab y axitinib, el *InmunoSarc* o el *PembroSarc*.<sup>(86,88,89,91,92,285)</sup> La pregunta que nos surge con todos estos estudios es si con los datos obtenidos podemos trasladar estos tratamientos a nuestra práctica clínica

habitual. En un análisis combinado realizado por Antoine Italiano et al, se analizaron todos los EC fase II en los que se investigaba el uso de inhibidores de PD1/PDL1. Globalmente el uso de un IPC en monoterapia traía una TRO del 15,1% y una TCE del 58,5%, en el caso de combinaciones los datos eran similares con TRO de 13,4% y TCE de 55,8%. Sin embargo, y este es el punto de mayor interés del estudio, al realizar un análisis por subtipos histológicos confirmaba las sospechas de que aquellos con SAPB y con SPI eran los que mejores respuestas presentaban, mientras que los LMS eran los que peores resultados tenían.<sup>(286)</sup> Recientemente y al hilo de estas conclusiones, el grupo francés ha publicado el EC AcSè en el confirman que el uso de pembrolizumab aporta mayor beneficio en SAPB con TRO del 50%, pero además trae a relucir nuevas histologías que podrían ser sensibles a estos tratamientos, como son el tumor rabdoide con SMARCA4-deficiente (TRO 20%), el sarcoma epitelioides (TRO 20%) y el cordoma (TRO 8%). Una última histología que se podría beneficiar del uso de IPC es el angiosarcoma, con TRO de hasta el 71% en una serie de 7 pacientes y valorado también en otras series de casos.<sup>(287-289)</sup>

La evasión inmune tumoral puede manifestarse de diferentes formas, siendo la inhibición de PD1/PDL1 el que más estudios tiene a sus espaldas y más fármacos. Sin embargo, y al igual que en otros tumores, parece que hay otros puntos que influyen en el control inmunológico como son LAG-3 y TIM-3, y es que, todo apunta a una mayor expresión de estas moléculas en sarcomas de cariotipo complejo. Con este fundamento, actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el EC *CONGRATS* que combina nivolumab junto con relatlimab (anti-LAG-3).<sup>(290)</sup>

Otra opción terapéutica que se está abriendo paso dentro de los SPB es la **terapia de transferencia de células T (CAR-T)**. Consiste en una infusión ex vivo de linfocitos T (LT) citotóxicos autólogos específicos de tumor. Estas células pueden ser extraídas del propio tumor resecado, como linfocitos infiltrantes, o sino de sangre periférica para después ser expandidos contra antígenos específicos del tumor. Finalmente, mediante ingeniería genética consiguen que estos LT expresen receptores para un antígeno

específico o un receptor de antígeno quimérico. Se ha descrito que hasta en un 80% de los sarcomas sinoviales y de los liposarcomas mixoides expresan antígeno de cáncer de testículo (CTA) *New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma 1* (NY-ESO-1), por lo que se han realizado varios estudios con células T autólogas transferidas adoptivamente contra NY-ESO-1. En un fase I en el que se analizaron pacientes con melanoma y sarcoma sinovial, se observaron TRO en 6 pacientes con sarcoma sinovial, y en la posterior cohorte de expansión se logró respuesta tumoral en otros 7 pacientes con sarcoma sinovial (de un total de 12).<sup>(291,292)</sup> A esto le siguió un ensayo fase I que evaluó la eficacia de *letres-gen autoleucel* (*lete-cel-GSK3377794*), con cuatro esquemas diferentes de depleción de LT en pacientes con sarcoma sinovial pretratados. Se observaron respuestas en todas las cohortes, pero la TRO más alta (50 %) y la SG más larga (en torno a 24 meses) se describieron en pacientes tratados con dosis altas de fludarabina y ciclofosfamida.<sup>(293)</sup> En otro estudio, se demostró beneficio en el caso de los liposarcomas mixoides, con TRO del 40% (4 pacientes).<sup>(294)</sup>

Otro marcador de interés al igual que el NY-ESO-1 es el *Melanoma-Associated Antigen A4* (MAGE-A4), también expresado en los sarcomas sinoviales y los liposarcomas mixoides. Se ha estudiado su uso en dos EC fase II, con *afamitresgene autoleucel*, células T autólogas con un TCR dirigido a MAGE-A4, con TRO del 40% (incluidas 2 respuestas completas) en 25 pacientes con sarcoma sinovial y liposarcoma mixoide.<sup>(295)</sup>

Un tercer mecanismo cada vez más en boga en oncología es el uso de **vacunas**, administrando antígenos inmunogénicos junto con células dendríticas maduras que conllevan una mayor activación de las células dendríticas propias del paciente. En el caso de los SPB los resultados no son los deseables, ya que estudios preliminares no han conseguido demostrar eficacia en su tratamiento, probablemente por falta de antígenos específicos dirigidos y por la variabilidad de HLA.<sup>(296-298)</sup> Otros ensayos han analizado el uso de vacunas personalizadas, consiguiendo estabilizaciones del 30%.<sup>(299)</sup>

Una diana molecular radicalmente diferente que se está estudiando es la de intervenir en el ciclo celular, más concretamente **inhibiendo las ciclinas CDK4/6**. La razón para ello es que una gran mayoría de los LPS bien diferenciados o desdiferenciados tienen amplificación en CDK4. Varios ensayos con diferentes moléculas como palbociclib<sup>(300)</sup>, ribociclib<sup>(301)</sup> y abemaciclib<sup>(302)</sup>, han intentado demostrar su eficacia, con resultados por el momento modestos. En el caso del ensayo para palbociclib, los 30 pacientes incluidos presentaron una SLP de 7,9 semanas. En el EC *TOTEM* a los pacientes se les aleatorizaba a recibir ribociclib en monoterapia (brazo A) frente a ribociclib junto con everolimus (brazo B). Las TCE fueron de 14,3% (brazo A) y de 41,2% (brazo B). Por último, en el EC de abemaciclib, los resultados superaron el objetivo primario planteado por el estudio, con SLP a 12 semanas del 76% (marcado en el 40%), con una SLP media de 30,4 semanas.

Dejando a un lado los mecanismos de acción que implican al intrincado sistema inmune, y como se ha comentado previamente cada vez está más expandido el uso de **NGS**, en el caso de los SPB especialmente en el GIST. Un estudio realizado por Lucchesi C. et al recopiló a 584 pacientes a los cuales se les realizó estudio NGS con un panel de hasta 20 genes. Al menos en un 41% de los pacientes se detectó una alteración genómica "targeteable", siendo este hallazgo más predominante en aquellos con cariotipo complejo, más que en sarcomas relacionados con una traslocación ( $p < 0,001$ ).<sup>(303)</sup> Este tipo de estudios abre la puerta a los pacientes para poder participar en diferentes EC, para comprender la biología tumoral y poder descubrir nuevas dianas moleculares para los SPB. Cada vez son más los EC *basket* que buscan fármacos dirigidos a dianas moleculares, y cada vez más los EC que realizan NGS dentro del screening inicial para poder obtener una mayor rentabilidad investigacional y pensar en futuras dianas.

Por último y por concluir con este bloque, destacar nuevas dianas terapéuticas que están actualmente en investigación. Un ejemplo claro de ello es el selinexor, un inhibidor selectivo del transporte nuclear, el cual en un ensayo fase 1b ha demostrado estabilizaciones del 58% (30 pacientes) de los cuales el 17% presentaron estabilización

más allá de los 4 meses.<sup>(304)</sup> Otro ensayo con el mismo fármaco en combinación con doxorubicina ha demostrado aun mejores resultados, con TCE del 84% (21% de respuestas parciales, 63% enfermedad estable) con una SLP de 5,5 meses y una SG de 10,5 meses.<sup>(305)</sup> Otra molécula en investigación es FHD-609, un inhibidor del dominio BRD9, que a su vez es un componente del gen fusión SS18-SSX característico de los sarcomas sinoviales, en la actualidad se encuentra en reclutamiento un estudio con este fármaco (NCT04965753).<sup>(306)</sup>

A modo de resumen del apartado de tratamiento sistémico en SPB se adjunta la siguiente tabla, basándose en la revisión realizada por Martínez-Trufero J et al [TABLA 29].<sup>(270,307)</sup>

TABLA 29   Resumen del tratamiento sistémico en SPB avanzado/metastásico (modificado de Martínez-Trufero J. et al)			
	1ª Línea	Alternativa - Líneas sucesivas	Opciones futuras
Angiosarcoma	Paclitaxel - Doxorubicina	Gemcitabina, Pazopanib	Beta-Bloqueantes QT metronómica IPC
Hemangioendotelioma epitelioide	Pazopanib		IFN α2B, Trametinib
Sarcoma de Kaposi	Doxorubicina pegilada	Paclitaxel, Pomalidomida	Antiangiogénicos, iMTOR, IPC
Sarcoma Intimal	QT basada en antraciclinas (AC)	Gemcitabina, Pazopanib	iMDM2, iCDK4, iNOTCH
Mixofibrosarcoma	QT basada en AC	QT basada en Gemcit. Pazopanib - Trabectedin	IPC
Fibrosarcoma del adulto	QT basada en AC	QT basada en Gemcit	iMMP, IPC
Fibrosarcoma Infantil	iNTRK (si fusión) QT basada en AC	Pazopanib	CAR-T
Tumor Fibroso Solitario	Pazopanib	Sunitinib Temozolomida-BVZ	iIGF1R - IPC
TFS desdiferenciado	QT basada en AC	Axitinib, Regorafenib	
Dermatofibrosarcoma Protuberans	Imatinib	Sunitinib, Pazopanib	

	<b>1ª Línea</b>	<b>Alternativa - Líneas sucesivas</b>	<b>Opciones futuras</b>
Sarcoma Fibromixoide de Bajo Grado	<i>Wait and see</i>	Pazopanib, Trabectedina	
Fibrosarcoma Epitelioide Escleroso	<i>Wait and see</i>	QT basada en AC	
Tumor Miofibroblástico Inflamatorio	iALK (si ALK (+))	QT basada en CTVinca Alcaloides + MTX	
Tumor Fibroblástico Mixoinflamatorio	<i>Wait and see</i>		
SPB Alveolar	<i>Pazopanib, Cediranib</i>	Sunitinib	IPC
Sarcoma Epitelioide	QT basada en AC <i>Tazemetostat</i>	Gemcitabina, Pazopanib	IPC
Sarcoma de Células Claras	<i>Antiangiogénicos TKI</i>	Quimioterapia	iMET, IPC
Sarcoma Desmoplásico de Células Redondas	<i>PoliQT (≈ a S. Ewing)</i>	QT metronómica Antiangiogénicos Trabectedina	TKI + QT Bloqueo androgénico IPC, Ac IGFR1
Tumores Rabdoides	<i>PoliQT</i>		iEZH2, iHDAC, IPC
Tumor Philloides	<i>QT basada en AC</i>		Antiangiogénicos, TKI
Sarcoma Tenosinovial de Cel. Gigantes	<i>Pexidartinib</i>	Imatinib	
Tumores Mioepiteliales	<i>QT basada en AC</i>		
PEComa	<i>iMTOR</i>	Antiangiogénicos, TKI, QT	
Condrosarcoma Mixoide Extraesquelético	<i>Pazopanib</i>	Sunitinib QT basada en AC	IPC
Sarcomas asoc. NTRK	<i>iTRK</i>	Tratamiento clásico según subtipo histológico	iTRK de 2ªGen



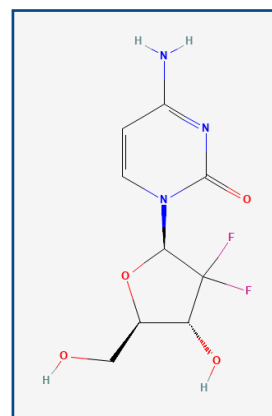
## C. GEMCITABINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SPB

### 1. CARACTERÍSTICAS DE LA GEMCITABINA. MECANISMOS DE ACCIÓN

#### 1.1 Estructura molecular y Mecanismo de Acción

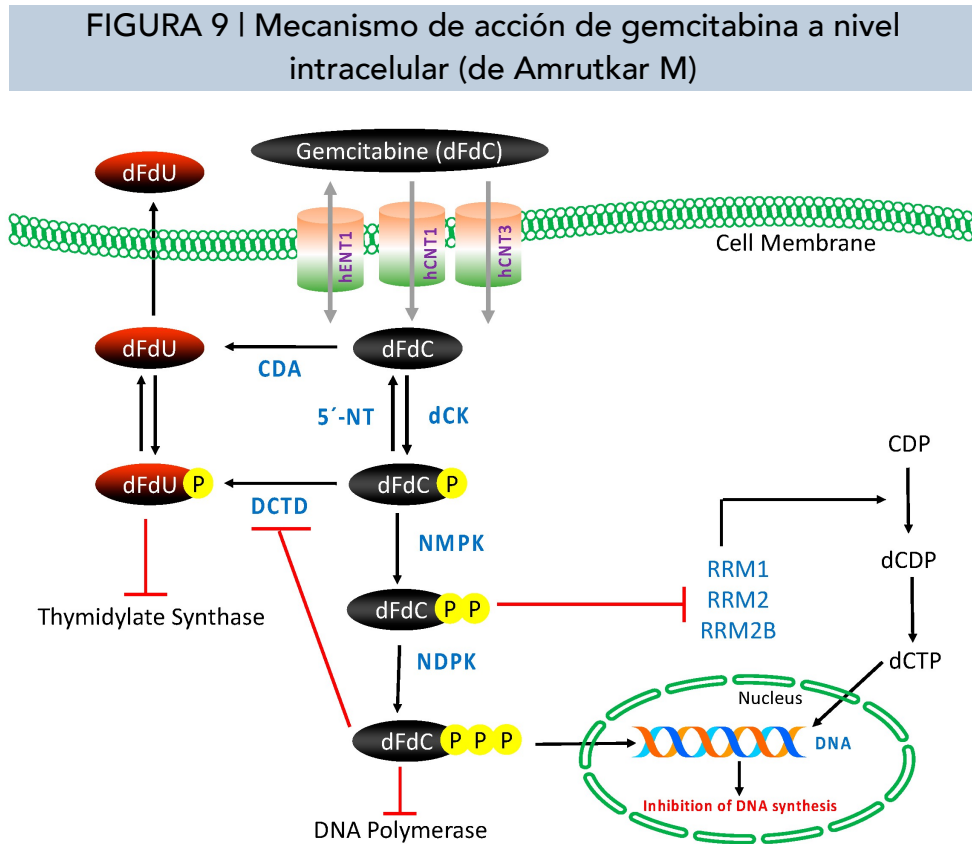
La gemcitabina, 2',2'-difluorodeoxycytidina, siendo su fórmula  $C_9H_{11}F_2N_3O_4$  [FIGURA 8], es un análogo de pirimidina que inhibe la síntesis de ADN mediante la inhibición de la ADN polimerasa y la ribonucleótido reductasa, específica del ciclo celular para la fase S del ciclo, al igual que bloquea la progresión del ciclo celular en la fase G1/s.

FIGURA 8 | Estructura de gemcitabina



De cara a realizar su función a nivel intracelular, requiere de un sistema transportador de nucleósidos específico, el transportador equilibrador de nucleósidos 1 humano (hENT1). En su forma de administración, la gemcitabina es inactiva y requiere activación intracelular para sus efectos citotóxicos. Para ello, es fosforilada intracelularmente por la desoxicitidina quinasa a monofosfato de gemcitabina, que luego es fosforilada a metabolitos activos de difosfato (dFdCDP) y trifosfato de gemcitabina (dFdCTP). El difosfato de gemcitabina inhibe la síntesis de ADN al inhibir la ribonucleótido reductasa, que es la única responsable de la catalización de las reacciones que producen desoxinucleosidos trifosfatos (dCTP) para la síntesis de ADN. La inhibición de esta enzima por parte del trifosfato de gemcitabina reduce la concentración de desoxinucleósidos en general, así como de los dCTP. Por otro lado, el dFdCTP compete con los dCTP para la incorporación en ADN. De igual forma una pequeña cantidad de gemcitabina se incorpora al RNA. Por todo ello, la concentración intracelular disminuida de los dCTP potencia la incorporación de dFdCTP en el ADN. La ADN epsilon polimerasa no consigue eliminar la gemcitabina añadida ni reparar las cadenas crecientes de ADN. Tras la incorporación de la gemcitabina al ADN, se agrega un nucleótido adicional a las

cadena, y tras esto se produce esencialmente una inhibición completa en una síntesis de ADN posterior, generando la muerte celular. Queda representado en la **FIGURA 9**.<sup>(308)</sup>



## 1.2 Mecanismos de Resistencia

También se conocen los probables mecanismos de resistencia que genera la célula tumoral a la presión quimioterápica. La mayor parte de estos mecanismos se han descrito en cáncer de páncreas, una de las patologías tumorales donde más extendido está su uso.

Los pacientes con una baja expresión de transportadores del nucleósido presentan peor supervivencia, mientras que aquellos que presentan una mayor expresión de hENT1 y hCNT3, transportadores de nucleósido, presentan una mayor sensibilidad por estos tratamientos, con una mayor SLP y SG.<sup>(309-312)</sup> La glicoproteína de transmembrana mucina 4 (MUC4), está aberrantemente expresada en el cáncer de páncreas. Esta proteína inhibe

la expresión de hCNT1 por la vía de NF- $\kappa$ B, mientras que la inhibición de MUC4 induce aumento de los niveles de hCNT1 y hCNT3, lo que ello conlleva una mayor sensibilidad a la gemcitabina. Además está ligada al receptor ErbB2, silenciando a este último también conseguimos una mayor sensibilidad a gemcitabina vía upregulation de la expresión de hCNT1 y hCNT3.<sup>(313)</sup>

En segundo lugar, tenemos la deoxycitidina kinasa (dCK), una enzima intracelular de metabolización de la gemcitabina. Líneas celulares han demostrado un paralelismo entre una baja actividad de la dCK con la resistencia a la gemcitabina, mientras que una sobreexpresión de dCK va asociado con una restauración de la sensibilidad al fármaco.<sup>(314,315)</sup>

Como otro mecanismo de resistencia asociado a la dCK tenemos el 5'-nucleotidasa, que tiene una actividad opuesta al dCK, realizando la defosforilación de gemcitabina monofosfato (dFdCMP) resultando en una inactivación parcial de gemcitabina, por lo que niveles de 5'-nucleotidasa podrían estar en relación con la sensibilidad de la quimioterapia.<sup>(316)</sup>

La principal vía de inactivación de la gemcitabina es mediante la deaminación de dFdC (metabolito activo) a dFdU (metabolito inactivo) mediante la citidina deaminasa. La expresión de esta enzima se ha asociado con una peor SG y peores respuestas a nivel preclínico a gemcitabina.<sup>(317,318)</sup>

Un cuarto posible mecanismo de resistencia se da en relación con la ribonucleótido reductasa, que participa en la síntesis del ADN, convirtiendo ribonucleótidos en dNTPs, esencial para la polimerización de ADN. Una disminución de estos dNTPs, reduciría la competitividad para el dFdCTP (metabolito activo) para incorporarse al ADN, siendo este mecanismo el más importante para la actividad de la gemcitabina.<sup>(319)</sup> Por lo tanto una sobreexpresión de las subunidades de la ribonucleótido reductasa (RRM1 y RRM2) se han asociado con una peor SG.<sup>(309,311)</sup>

El último mecanismo de resistencia a gemcitabina descrito a nivel intracelular es la alteración de la timidilato sintasa, una enzima que cataliza la reacción de síntesis del timidilato, imprescindible para la formación de desoxitimidina 5'-trifosfato, necesario para síntesis y reparación del ADN. Además la inhibición de esta enzima activa hENT1, y por lo tanto potenciando la respuesta a gemcitabina.<sup>(320,321)</sup>

### 1.3 Farmacodinámica y Toxicidades

A nivel farmacodinámico, la gemcitabina es ampliamente distribuida por todos los tejidos, incluido líquido ascítico, con una unión a proteínas insignificante. Su semivida oscila entre 42 y 94 minutos dependiendo de la edad y el género. La dosificación adecuada, la eliminación de gemcitabina debe quedar virtualmente finalizada entre 5-11 horas tras el inicio de la perfusión, y en esquemas semanales no se acumula en tejidos. El aclaramiento del fármaco oscila entre 29,2-92,2 L/h/m<sup>2</sup>, con una reducción del aclaramiento del 25% aproximadamente en mujeres. El aclaramiento también parece disminuir con la edad, pero con la dosis recomendada de 1000 mg/m<sup>2</sup> en 30 minutos de perfusión, no requeriría de ajuste posológico por filtrado glomerular (filtrados entre 30-80mL/min). Durante la semana posterior de la administración se recupera 99% del fármaco en orina y un 1% en heces, en la forma dFdU principalmente. La combinación del fármaco con carboplatino o paclitaxel no ha demostrado modificaciones en su farmacodinámica. Los ensayos iniciales sugirieron que la gemcitabina, cuando se administraba en una infusión iv a dosis fija de 10 mg/m<sup>2</sup>/min, generaba una mayor acumulación de dFdCTP en las células, aunque en un posterior EC fase II sugirió una mejoría en SG con la pauta del fármaco a dosis fija, mientras que un posterior EC fase III no pudo confirmar esta ventaja.<sup>(322)</sup>

A nivel de toxicidad, es un fármaco que en monoterapia presenta una buena tolerancia, siendo la principal toxicidad limitante de dosis la mielosupresión, y dentro de ella siendo la neutropenia la más común, seguido de la trombocitopenia. Al igual que

otros análogos, la toxicidad de la gemcitabina depende del esquema de administración, siendo más mielotóxico aquellos que tienen periodos de infusión más largos. Otros síntomas no hematológicos frecuentes son las mialgias, cuadro pseudogripal, fiebre, cefalea, artromialgias, que pueden todas ellas ocurrir hasta en un 45% de los pacientes. Efectos secundarios más infrecuentes son la astenia, la elevación de transaminasas o síndromes de microangiopatía trombótica.<sup>(323,324)</sup> Se adjuntan en la **TABLA 30** las toxicidades muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ) y frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ) recogidas en la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y evidenciada en los principales ensayos clínicos *pivotaes*.<sup>(323)</sup>

TABLA 30   Toxicidades muy frecuentes y frecuentes de Gemcitabina (modificado de Ficha Técnica, acceso mayo 2023)	
Clasificación de Órganos	Intervalo de Frecuencia
Trastornos de la Sangre y el Sistema Linfático	<p><u>Muy frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leucopenia (Neutropenia G3 19,3% y G4 6%)</li> <li>- La supresión medular es leve/moderada y afecta a granulocitos: Trombocitopenia, Anemia</li> </ul> <p><u>Frecuentes:</u> Neutropenia Febril</p>
Infecciones e Infestaciones	<u>Frecuentes:</u> Infecciones
Trastornos del Metabolismo y de la Nutrición	<u>Frecuentes:</u> Anorexia
Trastornos del Sistema Nervioso	<p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor de cabeza</li> <li>- Insomnio</li> <li>- Somnolencia</li> </ul>
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos	<p><u>Muy frecuentes:</u> Disnea, normalmente leve y cede rápidamente sin tratamiento</p> <p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tos</li> <li>- Rinitis</li> </ul>
Trastornos Gastrointestinales	<p><u>Muy frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Náuseas y vómitos</li> </ul> <p><u>Frecuentes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea</li> <li>- Estomatitis</li> <li>- Estreñimiento</li> </ul>
Trastornos Hepatobiliares	<p><u>Muy frecuentes:</u> Elevación de AST/ALT y fosfatasa alcalina</p> <p><u>Frecuentes:</u> Aumento de bilirrubina</p>

Clasificación de Órganos	Intervalo de Frecuencia
Trastornos de la Piel y Tejido Subcutáneo	<u>Muy frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erupción cutánea alérgica frecuente asociada a prurito</li> <li>- Alopecia</li> </ul> <u>Frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prurito</li> <li>- Sudoración</li> </ul>
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo	<u>Frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dolor de espalda</li> <li>- Mialgia</li> </ul>
Trastornos Renales y Urinarios	<u>Muy frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematuria</li> <li>- Proteinuria leve</li> </ul>
Trastornos Generales y del lugar de la administración	<u>Muy frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sd. Pseudogripal</li> <li>- Edema periférico, incluyendo facial. Tras interrupción de la QT suele ser reversible</li> </ul> <u>Frecuentes:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiebre</li> <li>- Astenia</li> <li>- Escalofríos</li> </ul>

## 2. USOS TERAPÉUTICOS DE LA GEMCITABINA

La primera aparición de la gemcitabina, o su fórmula molecular, la 2',2'-difluorodeoxycytidine (dFdC) se remonta a un ensayo in vitro publicado en 1988 por Heinemann V. Et al que ya describía cierta actividad citotóxica.<sup>(325)</sup> No fue hasta 1990 que no se valoró su eficacia en pacientes humanos, siendo la población de este primer estudio 4 personas con una recaída de leucemia en los que se valoró la concentración plasmática e intracelular de dFdCTP, destacando que la dosis máxima tolerada debería ser de 790mg/m<sup>2</sup>/semana durante 3 de cada 4 semanas.<sup>(326,327)</sup> En 1992 y 1993 se presentan los primeros EC fase II para pacientes con cáncer colorrectal y con cáncer renal avanzado, con nulas respuestas en el caso del origen digestivo y con modestas respuestas en el renal.<sup>(328)</sup> Y finalmente, en 1994 por Pollera CF et al. es valorado dentro de un EC *basket* la gemcitabina en sarcomas, concretamente en 2 pacientes.<sup>(329)</sup> Posteriormente se desarrollan múltiples EC para diferentes patologías entre las que destacan: cáncer de pulmón, páncreas, mama, gástrico o de ovario.

En la actualidad contamos con varias aprobaciones por parte de la EMA y de financiación por parte de la AEMPS. Por un lado, el uso de gemcitabina está aprobado para su uso en población con carcinoma de vejiga tanto en situación perioperatoria localmente avanzada como en situación metastásica, en combinación con cisplatino. En segundo lugar, está indicado en monoterapia y en combinación con paclitaxel unido a albúmina (*Abraxane*®) en pacientes con adenocarcinoma localmente avanzado o estadio IV de páncreas. La tercera indicación es el uso en combinación con cisplatino en aquellos pacientes con cáncer de pulmón no microcítico localmente avanzado o metastásico, y en caso de presentar ECOG-PS de 2 se podría valorar la gemcitabina en monoterapia. De igual forma se puede utilizar en combinación con platino, más concretamente con carboplatino en toda mujer que tenga un carcinoma epitelial de ovario recurrente tras al menos más de 6 meses de una primera línea basada en platinos (mayoritariamente carboplatino y paclitaxel). Y como última indicación, contamos con el uso de gemcitabina en combinación con paclitaxel en pacientes con cáncer de mama localmente avanzada o metastásico no quirúrgico, en progresión a antraciclinas (salvo contraindicación).<sup>(323)</sup>

Además de estas indicaciones contamos también con evidencia de este fármaco en otras patologías y situaciones concretas como puede ser en el caso de carcinoma de vías biliares tanto con indicación adyuvante como paliativa en estadio metastásico, en sarcoma de Ewing, en linfoma de Hodgkin a la recaída y en linfoma no Hodgkin refractario, en carcinoma de páncreas con indicación adyuvante, en carcinoma microcítico de pulmón en progresión a primera línea metastásica o en situaciones de ECOG-PS 2, en osteosarcoma, sarcoma uterino y mesotelioma pleural maligno entre otros.<sup>(330)</sup>

### 3. EXPERIENCIA DE GEMCITABINA EN SPB

Debemos esperar hasta inicios del siglo XXI para poder valorar los resultados de este tratamiento en sarcomas. El primer ensayo, realizado por Amodio A. et al, se trata de un fase II con 18 pacientes con SPB *naïve* a tratamiento o en progresión (16 tratados previamente con antraciclinas e ifosfamida) a los que se les administra gemcitabina 1000-1250 mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8, 15 de cada ciclo de 4 semanas. 1 paciente presenta respuesta parcial, mientras que 7 mantienen enfermedad estable, con una SLP global de 4 meses.<sup>(331)</sup> Posteriormente se realizan múltiples ensayos en diferentes líneas de tratamiento y con diferentes esquemas, tanto en monoterapia como en combinación con otras quimioterapias como veremos a continuación.

Hay que señalar que el desarrollo de la gemcitabina en el tratamiento de SPB siempre se ha realizado en el contexto de estudios Fase II independientes, no patrocinados por ninguna compañía farmacéutica y sin el soporte promocional o divulgativo en esta indicación. Eso significa que es probable que la utilidad de este fármaco haya podido quedar infraestimada y/o imprecisa en muchos aspectos. Teniendo en cuenta la escasez de recursos terapéuticos e investigación en SPB, es importante poder extraer la máxima información de los estudios realizados de cara a poder optimizar su uso en SPB.

#### 3.1: Monoterapia

Contamos con hasta 6 ensayos clínicos en fase II en tratamiento con gemcitabina en monoterapia. Como podremos observar hay gran variabilidad interensayo, con diferentes protocolos de administración, diversidad de histologías de SPB y bajo número de reclutamiento, lo que todo ello conlleva a resultados dispares. Con respecto al protocolo de administración, unos ensayos se decantan por la administración de 1000-1250mg/m<sup>2</sup> durante 3 semanas seguidas con una de descanso, variando el tiempo de administración de la gemcitabina que va desde los 30 minutos hasta los 100 minutos.



(331-336) Y por otro lado, tenemos el ensayo de E. Späth-Schwalbe que la dosis de gemcitabina administrada es de 200-250mg/m<sup>2</sup>(337) y la de V. Ferraresi que es de 10mg/m<sup>2</sup>/min(338). Otros ensayos, sin embargo, administran una primera fase de "inducción" con 7 semanas de tratamiento seguido de una semana de descanso y posteriormente al esquema "estándar" o por el contrario el EC de von Burton que consta de 10 semanas seguidas de tratamiento.(339) Con respecto a cuál es la mejor pauta posológica, varios estudios preclínicos demostraron que en líneas de células tumorales humanas y xenoinjertos la acumulación intracelular dFdCTP dependía del tiempo de exposición total y la velocidad de administración de la gemcitabina. Parece que la mejor forma de administración de la gemcitabina es la que se realiza con una dosis de 10mg/m<sup>2</sup>/minuto. Sin embargo, la mayor parte de ensayos analizados e incluso la recomendación por ficha técnica actual es la dosis de 1000-1250mg/m<sup>2</sup> en 30 minutos, lo que supone una velocidad de administración de 33mg/m<sup>2</sup>/min aproximadamente.

Con respecto al brazo comparador, el único ensayo que contempla un tratamiento activo es el *TAXOGEM*, en una cohorte de LMS, el cual compara gemcitabina en monoterapia frente a gemcitabina 900mg/m<sup>2</sup> días 1, 8 asociado a docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> día 8 cada 21 días. En este estudio los autores concluyen que ambos esquemas eran efectivos frente a LMS, con escasas diferencias no estadísticamente significativas, pero con una menor toxicidad en el brazo de la monoterapia.(334) Un ensayo clínico valoró en el uso de la gemcitabina en monoterapia exclusivamente en primera línea,(339) mientras que aquel realizado por S. Okuno y KY Look tuvo población también *naïve* a tratamiento.(335,336) En cuanto a los resultados, aunque mejor especificados por cada ensayo en la **TABLA 31**, las TRO variaron desde el 3,2% al 20,5% en el mejor de los escenarios, con SLP media no más allá de los 14 meses y SG de hasta 1 año en aquellos estudios en los que se recogió este dato. A pesar del escaso número de pacientes, la mayor parte de los ensayos recalcan el probable mayor beneficio de este tratamiento en pacientes con histologías tipo LMS.

Al igual que en LMS, parece que el uso de gemcitabina en monoterapia también ha demostrado ser beneficioso en pacientes con angiosarcoma avanzado en progresión a primera línea tanto tratados como no tratados con RT. Un primer estudio retrospectivo que recogió datos de 25 pacientes, determinó una TRO del 68% y una tasa de progresión del 28%, con una SLP de 7 meses y una SG de 17 meses.<sup>(62)</sup> Recientemente se ha publicado otro estudio multicéntrico retrospectivo en el que se recogen 126 pacientes con angiosarcoma no quirúrgico ni candidatos a otros esquemas terapéuticos. Con un seguimiento de 8,5 meses, se demostró un 38% de RP y un 24% de EE, con unos datos de SLP de 5,4 meses y de SG de 9,9 meses.<sup>(339)</sup>

TABLA 31 | EC con gemcitabina en monoterapia

Ensayo Clínico paciente pretratado	Esquema	Brazo comparador	Resultados
A. Amodio (Fase 2) n=18 <sup>(331)</sup>	1000-1250mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28	—	RP 5,55%   EE 38,89% SLP 4 meses
O. Merimsky (Fase 2) n=18 <sup>(332)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> 7 semanas + 1 descanso seguido de 1,8,15/28	—	RP 5,55%   EE 38,89% SLP 6,75 meses
E Späth-Schwalbe (Fase 2) n=18 <sup>(337)</sup>	200-250mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28	—	RP 11,11%   EE 33,33% SG 8 meses
SR Patel (Fase 2) n=56 <sup>(341)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> en 30 min 7 semanas + 1 descanso seguido de 1,8,15/28	—	RP 18%   SLP 3 meses   SG 13,9 meses
L. Svancarova (Fase 2) n=32 <sup>(333)</sup>	1250 mg/m <sup>2</sup> en 30 min días 1,8 cada 21 días	—	RP 3,2%   SLP 1,5 meses   SG 8,9 meses
TAXOGEM (Fase 2) n=90 <sup>(334)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> en 100min días 1,8,15 cada 28 días	Gemcitabina + Docetaxel	RP 19% (monoterapia) y 24% (combo)   SLP 5,5 y 4,7 meses
V. Ferraresi (Fase 2) n=14 <sup>(338)</sup>	10mg/m <sup>2</sup> /min en 30min días 1,8,15 cada 28	—	RP 7,1%   EE 21% SLP 3,1 meses   SG 11,8 meses
KY Look (Fase 2) n=48 (13 naïve) <sup>(335)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28 días	—	TRO 20,5%   EE 15,9%
S. Okuno (Fase 2) n=30 (10 naïve) <sup>(336)</sup>	1250 mg/m <sup>2</sup> en 30 min días 1,8,15 cada 21 días	—	RP 3%   SLP 2,1 meses   SG 1 año 43%

Ensayo Clínico paciente pretratado	Esquema	Brazo comparador	Resultados
S. Stacchiotti (Retrospectivo) n=25 Angiosarcomas <sup>(62)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28 días	—	TRO 68% SLP 7 meses   SG 17 meses
S. Watson (Retrospectivo) n=126 Angiosarcomas <sup>(340)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28 días	—	TRO 38%   EE 24% EE SLP 5,4 meses   SG 9,9 meses
RG Maki (F.2) n=122 <sup>(342)</sup>	10mg/m <sup>2</sup> /min en 120min días 1,8 cada 21	Gemcitabina + Docetaxel	TRO 8% (monoterapia) vs 16% (combo)   SLP 3 vs 6,2 meses   SG 11,5 vs 17,9 meses
Ensayo Clínico paciente naïve	Esquema	Brazo comparador	Resultados
Von Burton (F.2) n=48 <sup>(339)</sup>	1000mg/m <sup>2</sup> en 30min semana durante 10 semanas	—	RP 7%   EE 20%   SG 6 meses

### 3.2. Combinaciones

Dados los pobres resultados del tratamiento de gemcitabina en monoterapia, dentro de la carrera por conseguir nuevos fármacos activos frente a los SPB se plantea la combinación de esta quimioterapia con otros tratamientos activos frente a estos subtipos tumorales. Los EC principalmente se centraron en dos combinaciones, por un lado, la combinación con docetaxel y por otro, con dacarbazina, que veremos a continuación.

#### 3.2.1: Gemcitabina - Docetaxel

En base a los hallazgos de los EC con gemcitabina en monoterapia, los EC realizados con esta combinación reclutan en una gran proporción pacientes con LMS. Contamos con tres principales estudios que valoran esta asociación con variaciones con respecto a la posología, algunos administrando gemcitabina 900 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 cada 21 asociado a docetaxel 75-100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días frente a otros que la dosis de docetaxel se reparte entre el día 1 y 8 de cada ciclo. Los resultados independientemente de la posología arrojan datos similares con respecto a la efectividad. El EC de RG Maki es el único que demuestra superioridad del uso de la combinación con una TRO del 16%

frente al 8% en el caso de la monoterapia, SLP de 6,2 meses en la combinación frente a 3 meses y SG de 17,9 frente a 11,5. A pesar de estos resultados, la significación estadística es de  $p=0,052$  por lo que hay que tomar los datos con cierta precaución.<sup>(342)</sup> El segundo ensayo que cuenta con un brazo de control activo es el *TAXOGEM*, mencionado previamente, en el que los autores concluyen que la adición de docetaxel a la gemcitabina apenas aporta beneficios clínicos sustanciales (respuesta parcial de la combinación del 24% frente al 19% en monoterapia y SLP de 5,5 meses en monoterapia frente a 4,7 meses en combinación) a costa de una mayor toxicidad.<sup>(334)</sup> Sin lugar a dudas el ensayo que más peso ha adquirido de cara a valorar el uso de estos dos fármacos de forma conjunta es el GeDDiS, un EC fase III, con 257 pacientes naïve a tratamiento, por lo tanto población más homogénea, en el que se comparó gemcitabina y docetaxel frente al brazo control con doxorrubicina. No se demostró beneficio con este esquema terapéutico, con SLP y mortalidad a 2 años prácticamente idénticas, por lo que los autores recomiendan el mantener la doxorrubicina como estándar de tratamiento.<sup>(343)</sup>

También contamos con otros estudios que valoran su uso en situaciones más excepcionales o con que los esquemas utilizados distan de los presentados previamente. Contamos con un estudio realizado por EM Lee et al. que plantea el beneficio que podría aportar su uso en el caso de pacientes con carcinosarcoma uterino en progresión a ifosfamida y antraciclinas. Con 30 pacientes reclutados, se demostró una baja eficacia del tratamiento, con un 8,3% de respuestas parciales, 33,3% de estabilizaciones, una SLP de 1,8 meses y una SG de tan solo 4,9 meses.<sup>(344)</sup> Dados estos resultados desalentadores, también se valoró la opción de asociar bevacizumab a la combinación mediante un EC fase Ib en situación neoadyuvante y paliativa, con dudas respecto al beneficio del triplete,<sup>(345)</sup> y otro estudio fase III con hasta 107 incluidos que se tuvo que cerrar prematuramente por futilidad del mismo.<sup>(346)</sup>

Otros estudios también han valorado su uso en situación perioperatoria, tanto neoadyuvante como adyuvante, con resultados contradictorios, aun y todo en aquellos en los que se demostraba un beneficio del esquema de gemcitabina y docetaxel, no llegaba

en ningún caso a la significación estadística,<sup>(347-349)</sup> como se recoge en la **TABLA 32**. A pesar que los estudios con esta combinación no han demostrado tener un beneficio significativo en SPB avanzados, este esquema ha sido considerado como referencia en 2ª línea, especialmente en estudios norteamericanos.

TABLA 32 | Uso de Gemcitabina - Docetaxel

Ensayo Clínico - Paciente paliativo	Brazo Control	Resultados	Comentarios
ML Hensley (Fase 2) n=34 (29 LMS) <sup>(350)</sup>	—	TRO 53%   EE 20,6% SLP 5,6 meses	1ª línea en 18 pacientes
RG Maki (Fase 2) n=122 <sup>(342)</sup>	Gemcitabina 10mg/m <sup>2</sup> / min en 120min días 1,8 cada 21	TRO 8% (monoterapia) vs 16% (combo)   SLP 3 vs 6,2 meses   SG 11,5 vs 17,9 meses	
TAXOGEM (Fase 2) n=90 <sup>(334)</sup>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> en 100min días 1,8,15 cada 28 días	RP 19% (monoterapia) y 24% (combo)   SLP 5,5 y 4,7 meses	Resultados similares con mayor toxicidad en la combinación
BE Miller (Fase 2) n=28 Carcinosarcomas <sup>(351)</sup>	—	RP 8,3%   EE 33,3%   SLP 1,8 meses   SG 4,9 meses	Gemcitabina 600m/m <sup>2</sup> + Docetaxel 35mg/m <sup>2</sup> días 1,8,15 cada 28
EM Lee (Fase 2) n=30 <sup>(344)</sup>	—	TRO 16,7%   EE 40%   SLP 2,5 meses   SG 8,4 meses	Todos en progresión a ifosfamida/antraciclina
GeDDiS (Fase 3) n=257 <sup>(343)</sup>	Doxorrubicina	SLP 5,8 (doxorrubicina) vs 5,9 meses (combo)   Mortalidad a 2 años 46,3 vs 46,4%	Doxorrubicina debería continuar como estándar en 1ªL
Otros Estudios	Esquema a estudio vs Control	Resultados	Comentarios
ML Hensley (Prospectivo) n=25 <sup>(352)</sup>	Gemcitabina - Docetaxel x 4 ciclos	SLR 13 meses   SG no alcanzada	Intención adyuvante
CF Verschraegen (Fase 1b)   n=38 <sup>(345)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel + Bevacizumab (BVZ)	TRO 31,4%   EE 47,7%	Dudas respecto a beneficio de BVZ 15 pacientes con intención neoadyuvante
SARC005 (Fase 2) n=47 LMS uterino <sup>(347)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel seguido de doxorrubicina	SLR a 2 años 78%	Intención adyuvante

Otros Estudios	Esquema a estudio vs Control	Resultados	Comentarios
NCT01012297 (Fase 3) n=107 <sup>(346)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel ± BVZ	SLP 6,2 vs 4,2 meses ( $p=0,58$ )   SG 26,9 vs 23,3 meses ( $p=0,81$ )	Cierre prematuro por futilidad
EJ Davis (Fase 2) n=80 <sup>(348)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel vs Ifosfamida + Adriamicina	SLR a 2 años 57% vs 74%   SLR media 37 meses vs no alcanzado	Intención neo/adyuvante Tendencia a mejores resultados con esquema a estudio, no significativo
N. Somaiah (Fase 2) n=90 <sup>(353)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel vs Gemcitabina + Pazopanib	SLP 4,1 meses ambos   TRO 64% ambos	Población: SPB no adipocítico
JCOG1306 (Fase 2-3) n=143 <sup>(349)</sup>	Gemcitabina + Docetaxel vs Ifosfamida + Adriamicina (IA)	SG 3 años 91,4% (IA) vs 79,2%   SLP 3 años 79,1% (IA) vs 59,1%	Intención perioperatoria Estudio a favor de IA

### 3.2.2 Gemcitabina - Dacarbazina

Como segunda opción terapéutica contamos con el uso conjunto de gemcitabina y dacarbazina (DTIC). Esta segunda quimioterapia es un agente alquilante, el cual tras ser metabolizada por el citocromo P450 a nivel hepático, genera un 5-aminoimidazol-4-carboxamida y un catión de metilo, siendo este último el responsable de alquilar los depósitos de guanina y por consiguiente inhibir la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Tras la administración intravenosa del fármaco, se distribuye rápidamente por los tejidos, con una unión a proteínas del 5% y una vida media inicial de 20 minutos, hasta un 20-50% del fármaco se secreta por vía tubular renal en su forma no alterada. Contamos únicamente con tres estudios fase I-II que analizan esta combinación en SPB avanzados, como veremos a continuación [TABLA 33].

En 2004 por parte de **JM Buesa et al**, fue publicado el primer estudio que analizaba el uso combinado de los dos fármacos en 22 pacientes con SPB avanzado que habían progresado a doxorubicina e ifosfamida. El objetivo principal de este estudio fue el análisis de concentración plasmática de gemcitabina, de dFdCTP a nivel intracelular de las células mononucleares de sangre periférica y valorar la toxicidad limitante de dosis (TLD) mediante una escalada de dosis de gemcitabina (nivel 1 a 800mg/m<sup>2</sup> hasta nivel 6

a 2160 mg/m<sup>2</sup>) con una dosis estática de DTIC a 500 mg/m<sup>2</sup>. Como objetivo secundario se valoró la efectividad de los tratamientos. Las conclusiones que obtuvieron fueron, por un lado, las dosis recomendadas deberían ser gemcitabina a 1800 mg/m<sup>2</sup> administrada en 180 minutos seguido de DTIC a 500 mg/m<sup>2</sup> administrada a lo largo de 20 minutos. A las dosis recomendadas el riesgo de hepatotoxicidad G3, principal toxicidad reseñable en el estudio, es del 20% para elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) y del 8% para la gamma-glutamil transferasa (GGT), siendo reversibles, asintomáticas y no acumulativas. Con nivel 5 de gemcitabina el riesgo de granulocitopenia G3-4 fue del 75% sin detectarse ninguna neutropenia febril, acompañado de una astenia G3 que requirió interrupción del tratamiento en 2 pacientes (a los 7 y 10 ciclos). Por ello, los autores destacan que en algunos pacientes esta acumulación de toxicidad requerirá reducciones de dosis para poder continuar con el tratamiento. Con respecto a la farmacocinética, destacaron que no se llegaron a saturar las células de sangre periférica del metabolito activo de la gemcitabina, pero que la administración de DTIC no supuso un aumento en la velocidad de eliminación del dFdCTP. Por último, con respecto a la eficacia, documentaron una TRO del 26,31% (5 de 19 pacientes evaluables) y con 6 pacientes manteniendo enfermedad estable. De los pacientes que presentaron respuesta radiológica, 2 presentaban un HFM y los otros 3 un LMS.<sup>(354)</sup>

El siguiente estudio que valoró esta misma asociación, realizado por **R. Losa et al**, se trata de un fase II que su objetivo principal es valorar la eficacia de estos dos tratamientos. Con 26 pacientes reclutados, a los que se les administró la dosis recomendada por el fase I, gemcitabina a 1800mg/m<sup>2</sup> y DTIC a 500mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas, obtuvieron resultados positivos por lo que se continuó posteriormente con un EC con brazo comparativo. En este primer fase II, de los 26 pacientes incluidos 17 habían recibido en primera línea combinación de ifosfamida y doxorubicina, otros dos pacientes otra combinación diferente con doxorubicina y 2 habían recibido temozolomida. Las principales histologías recogidas por orden de frecuencia fueron HFM, LMS, rhabdomyosarcoma, liposarcoma y neurosarcoma y finalmente otros subtipos histológicos. De los 23 pacientes valorados, 1 paciente presentó una respuesta completa y 11

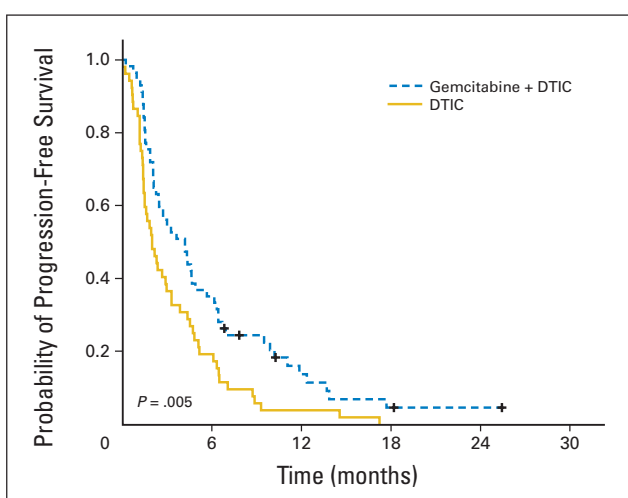
pacientes estabilización. La duración media de los pacientes con enfermedad estable fue de media de 10 meses. El tiempo medio hasta la progresión fue de 15,4 semanas con una SLP a 3 y 6 meses de 48% y 28% respectivamente y con una SG media de 37 semanas. Con respecto a la toxicidad, datos similares al fase I, con toxicidades G3-4 en el día +7 que se recuperaron en la mayor parte de los pacientes para el día +14 del ciclo y con un 14% de los pacientes a los que se les tuvo que retrasar algún ciclo, con una intensidad media de dosis del 96% con respecto a lo establecido. Destacan el riesgo de trombopenia no reversible en algunos pacientes y la linfopenia G3-4 sin repercusión infecciosa en hasta el 52% de los pacientes en el día +14 del ciclo. A pesar de que la TRO fue menor que con respecto al fase I (4% frente a 36%) se confirmó hasta un 72% de estabilizaciones de enfermedad que duraron > 6 meses. Se realizó un pool análisis tanto del fase I como del fase II siendo los pacientes HFM (33%) y LMS (57%) los que más se beneficiaban, con una TRO del 33% y del 57% respectivamente.<sup>(355)</sup>

Como último EC a destacar, aquel coordinado por **X. Garcia-del-Muro et al**, único EC comparativo hasta la fecha con otro brazo activo. Se trata de un ensayo que reclutó a 113 pacientes a los que se les aleatorizó al mismo esquema y posología que se recogió tanto en el EC fase I como fase II frente a DTIC a 1200mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, marcando como objetivo principal la SLP a 3 meses. Con respecto a las características basales de los pacientes, dentro de las histologías más representadas encontramos el LMS, LPS, SPI y el sarcoma sinovial, siendo la primera localización de tumor primario el tronco y extremidades y presentando la mayor parte de los pacientes una supervivencia libre de enfermedad previa inclusión en el estudio de menos de 12 meses. El objetivo principal del estudio se cumple, con una SLP estimada a 3 meses del 56% frente al 37% en la rama de monoterapia. La SLP media es de 4,2 meses frente a 2 meses con DTIC (HR 0,58, p=0,005) y una SG media de 16,8 meses frente a 8,2 meses en el brazo control (HR 0,56, p=0,14). Con respecto a la TRO no hubo diferencias estadísticamente significativas siendo del 12% en el brazo experimental frente a 4% con el DTIC (p=0,16). La duración media de respuesta fue de 10,2 meses (rango 2,2 a 12,3 meses). En el análisis univariante, el presentar un LMS (frente al resto de histologías) y haber sido tratado con el brazo

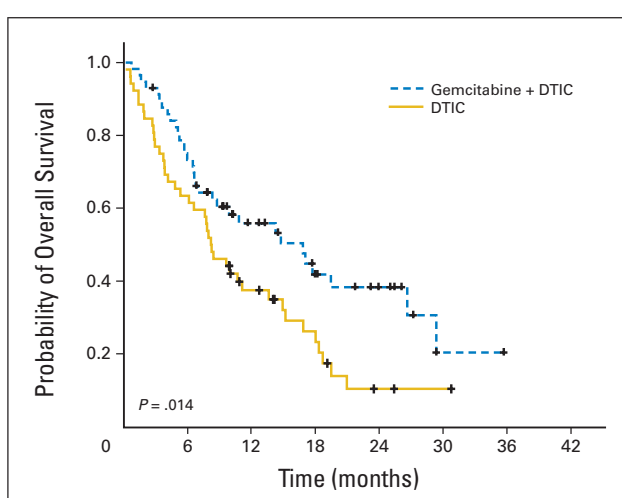


experimental fueron factores pronósticos de SLP y de SG. La SLP y SG en el grupo de LMS fue de 4,9 meses y 18,3 meses respectivamente, frente a las histologías no-LMS que fueron de 2,1 meses y 7,8 meses respectivamente. En el análisis multivariante, fueron predictores favorables independientes la histología y el brazo de tratamiento tanto en SLP como en SG.<sup>(59)</sup> Se adjuntan las gráficas de Kaplan-Meier tanto de la SLP [FIGURA 10A] como de la SG [FIGURA 10B].

**FIGURA 10A | KM de SLP de Gemcitabina-DTIC**  
(de Garcia-Del-Muro et al)



**FIGURA 10B | KM de SG de Gemcitabina-DTIC**  
(de Garcia-Del-Muro et al)



**TABLA 33 | Uso de Gemcitabina - Dacarbazina**

Ensayo Clínico	Esquema	Resultados	Comentarios
JM Buesa (Fase 1) n=22 <sup>(354)</sup>	Gemcitabina 10mg/m <sup>2</sup> /min en escalada + DTIC 500mg/m <sup>2</sup>	TRO 26,32%   EE 31,58%   SLP a 6 meses 29%	Valoración de concentración plasmática/celular de dFdCTP
R. Losa (Fase 2) n=26 <sup>(355)</sup>	Gemcitabina 1800mg/m <sup>2</sup> en 180min + DTIC 500mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas	TRO 4%   EE 47,83%   SLP a 6 meses 28%	
Pool Análisis JM Buesa + R. Losa	Beneficio en LMS (57%) y HFM (33%)		
X Garcia-Del-Muro (Fase 2)   n=113 <sup>(59)</sup>	Gemcitabina 1800mg/m <sup>2</sup> en 180min + DTIC 500mg/m <sup>2</sup> cada 2 semanas vs DTIC	TCE 49% vs 25% SLP 4,2 meses (combo) vs 2 meses (DTIC) SG 16,8 vs 8,2 meses	Estudio positivo para la combinación con beneficio en SG

### 3.2.3 Combinación con Otros Citostáticos

Contamos con escasos ensayos clínicos que valoren el uso de gemcitabina junto con otro citostático, por lo que su uso en la práctica clínica diaria también es muy puntual. A modo de resumen se recogen en la **TABLA 34** los principales estudios.

**TABLA 34 | Otras combinaciones con Gemcitabina**

Ensayo Clínico	Esquema	Resultados	Comentarios
GISG-02 (Fase 1) N=5 <sup>(336)</sup>	Gemcitabina 700mg/m <sup>2</sup> días 1,8 + Trabectedina 0,9mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21	TLD a pesar de nivel -1 de trabectedina	Cierre prematuro de ensayo por toxicidad
P. Dileo et al. (Fase 2) N=40 <sup>(357)</sup>	Gemcitabina 800mg/m <sup>2</sup> días 1,8 + Vinorelbina 25mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21	TCE 25%   SLP 3,4 meses   SG a 1 año 75%	Estudio positivo
A. López-Pousa et al. (Fase 1-2) N=11 <sup>(358)</sup>	Gemcitabina 800mg/m <sup>2</sup> días 1,8 + Doxorrubicina 60mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21	TRO 19,44%   EE 50% SLP a 6 meses 56%   SG 15 meses	Histologías sensibles: LMS, fibrosarcoma, sarcoma phyllodes, HFM, LPS
L. Zhiguo et al. (Fase 2) N=26 <sup>(359)</sup>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8 + Vincristina 1,4mg/m <sup>2</sup> día 1 + Cisplatino 25mg/m <sup>2</sup> día 1 cada 21	TRO 23,1%   SLP 4,8 meses   SG 15 meses	Histología sensible: Angiosarcoma Histología resistente: LMS, HFM
J. Martín-Liberal et al. (Fase 2) N=28 <sup>(360)</sup>	Gemcitabina 800mg/m <sup>2</sup> días 1,8 cada 21 + Sirolimus 3-5mg/día	TCE 3 meses 44%   SLP 1,85 meses   SG 9,2 meses	Objetivo 1º cumplido
RL Jones et al. (Fase 2) N=209 <sup>(361)</sup>	Gemcitabina 900mg/m <sup>2</sup> días 1,8 + Docetaxel 75mg/m <sup>2</sup> día 8 ± Ontuxizumab 8mg/kg	SLP 5,6 meses (placebo) vs 4,3 meses (p=0,67)   SG 21,1 meses (placebo) vs 18,3 meses	La adición de ontuxizumab no aporta beneficio
LMS03 study (Fase 2) N=106 <sup>(362)</sup>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8 cada 21 máximo de 9 ciclos + Pazopanib 800mg/día	SLP 6,5 meses   SG 22,4 meses	Estudio negativo
PAPAGEMO (Fase 2) N=90 <sup>(363)</sup>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8 cada 21 ± Pazopanib 800mg/día	SLP 3 meses 74% (Pazopanib) vs 47% (placebo) (p=0,01)   SG 13,1 vs 11,2 meses (p=0,83)   TRO 11% vs 5% (p=0,1)	Estudio positivo, cumplido objetivo SLP 3 meses Confirmación por fase 3

Ensayo Clínico	Esquema	Resultados	Comentarios
CG Kim et al. (Fase 2) N=37 <sup>(364)</sup>	Gemcitabina 1000mg/m <sup>2</sup> días 1,8 cada 21 + Eribulina 1,4mg/m <sup>2</sup>	SLP 3 meses 73%   TRO 16,2%   SLP 5,6 meses   SG 31,9 meses	En pacientes con LPS/LMS Estudio positivo
GEMMK (Fase 1) N=13 <sup>(365)</sup>	Pembrolizumab 200mg/3 semanas + Gemcitabina 800-1000-1200mg/m <sup>2</sup> días 1,8 cada 21	2/2 RP en UPS 8/11 EE en LMS LPS 5,1 meses	Ensayo dirigido a TLD y seguridad en pacientes con UPS/LMS

En **rojo** estudios negativos | En **naranja** estudios con sensibilidad para histotipos concretos | En **verde** estudios positivos para el objetivo principal

### 3.3: Desarrollo clínico de Gemcitabina en SPB

Como hemos ido viendo a lo largo del texto, el abordaje de las enfermedades raras y más concretamente de los SPB es muy complejo. Requiere de un equipo excepcionalmente formado en esta patología, no solo a nivel teórico sino también a nivel práctico, con una amplia experiencia de años de profesión. Además de un bajo número de pacientes, también contamos con un bajo número de profesionales que se dedican en exclusiva a esta patología, por lo tanto, a una menor evidencia científica que en otros grandes grupos de tumores. A todo esto, tenemos que añadirle que en la actualidad la gran parte de los EC tanto a nivel preclínico como clínico son auspiciados por la industria farmacéutica, poniendo el foco o siendo su principal objetivo la rentabilidad de dichos estudios. Por todo ello, el desarrollo de los productos farmacéuticos va dirigido a aquellos que más beneficios les puede aportar.

Es por cuestiones como estas que el desarrollo clínico de la gemcitabina y sus combinaciones apenas ha suscitado interés, y han sido pocos los estudios que han analizado sus posibles usos. Además, como se puede ver en los ensayos, la mayor parte son fases I/II con bajo número de pacientes, lo que esto aporta unas conclusiones menos robustas, menor evidencia, e incluso algunos ensayos han tenido que cerrar el reclutamiento dada la infrecuencia de estos tumores. Un claro ejemplo de todo lo

expuesto es la combinación de gemcitabina con DTIC, siendo evaluado su uso por tres EC académicos coordinados por el GEIS y mayoritariamente a través de financiación pública (Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo y Obra Social Cajastur). Este esquema, a pesar de ser el único que ha demostrado beneficio en SG en un estudio prospectivo randomizado en 2ª línea de SPB, apenas ha tenido una repercusión en el mundo científico, ya que procede de un grupo independiente, limitándose su uso a España y algunos pocos países europeos. Pero también todo tiene su lado positivo, y es que, gracias a un avance en las comunicaciones, una mayor interoperabilidad entre hospitales y una consolidación de grupos cooperativos los ensayos académicos están en auge y añadido a todo esto, como médicos y como ciudadanos cada vez contamos con una mayor conciencia respecto a las enfermedades raras, lo que repercute en una mayor inversión privada y una mayor presión institucional para abordar estas patologías.

### 3.4. Importancia del esquema Gemcitabina - Dacarbazina

De cara a plantear un tratamiento oncoespecífico a nuestros pacientes, antes de todo debemos establecer el objetivo primordial que buscamos. En caso de tratarse de un tumor localmente avanzado con potencial de reseccabilidad, probablemente el objetivo que busquemos sea una mayor TRO, mientras que si nos encontramos en una situación metastásica, lo que busquemos sea una mayor SG a costa de una menor toxicidad. En el escenario del tratamiento paliativo, contamos con escasos esquemas terapéuticos más allá de las antraciclinas y la ifosfamida que hayan demostrado beneficio clínico en términos de SLP o SG. Y si somos más específicos, en el caso de la gemcitabina solo contamos con 3 ensayos clínicos que han demostrado beneficio en SPB, como es la gemcitabina en monoterapia,<sup>(334)</sup> la gemcitabina con Dacarbazina<sup>(59)</sup> y por último la gemcitabina junto con docetaxel. Aunque con respecto a esta última combinación tenemos resultados contradictorios, dado que el EC *TAXOGEM* reportaba beneficios en ambos brazos tanto con gemcitabina en monoterapia como en la combinación, sin

diferencias estadísticamente significativas entre ellos,<sup>(334)</sup> y por otro lado, en el realizado por RG Maki sí que se demostraban diferencias tanto en TRO (16% vs 8%) y en SLP (6,2 meses vs 3 meses).<sup>(342)</sup>

Por todo lo reflejado previamente; la escasa investigación en SPB por parte del principal motor de los EC, la industria farmacéutica; el bajo número de pacientes reclutados por los ensayos, y los escasos ensayos clínicos con resultados positivos para los SPB en estadio avanzado, es de vital importancia intentar consolidar con datos en vida real los resultados de los 3 EC que analizaron la combinación de gemcitabina y dacarbazina con el objetivo de poder hacerlo extensivo al resto de compañeros de profesión y poder así acercarnos a una mejoría en el pronóstico de los SPB, ya que se trata de una de las pocas combinaciones que han demostrado beneficio tanto en SLP como en SG más allá del uso de antraciclinas.



# **JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**





## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### A. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Los sarcomas de partes blandas considerados como una enfermedad rara, con una prevalencia menor a 5/100.000 habitantes, suponen un reto diagnóstico y terapéutico para el clínico, además de ser un rompecabezas difícil de entender para los pacientes.<sup>(1)</sup> A pesar de los avances exponenciales que estamos viviendo en la medicina, estos muchas veces no se ven reflejados en nuevos enfoques en el abordaje de los sarcomas, como nuevas dianas terapéuticas o nuevos tratamientos que supongan una mejoría en calidad de vida o supervivencia global. Las sociedades científicas y los grupos cooperativos intentan saltar esta barrera mediante ensayos clínicos independientes, en muchas ocasiones con resultados desalentadores, pero en otras con datos que aportan mejoría en el complejo proceso de su enfermedad neoplásica.

Los ensayos clínicos llevados a cabo por JM. Buesa, R. Losa y X. García Del Muro<sup>(59,353,354)</sup> con el esquema de gemcitabina y dacarbazina son un ejemplo de estos pequeños avances que se van realizando en el mundo de los sarcomas. Sin embargo, a diferencia de otros grupos de tumores, llevar a cabo ensayos clínicos confirmatorios que validen un nuevo esquema terapéutico en muchas ocasiones es complejo, costoso y difícil, por lo que en la actualidad solo contamos con los tres ensayos citados que avalen el uso de esta combinación, y por lo tanto es de vital importancia obtener más resultados que refuercen su aplicación en la práctica clínica diaria.

### B. HIPÓTESIS

La combinación de gemcitabina junto con dacarbazina en el tratamiento de los sarcomas de partes blandas es un régimen de referencia con beneficio en términos de control de enfermedad y supervivencia global que es preciso que se confirme en estudios de vida real con población no seleccionada.



## C. OBJETIVOS

### **OBJETIVO PRINCIPAL**

Determinar el beneficio clínico del esquema de combinación, comprendido como la suma de pacientes con respuesta parcial o enfermedad estable radiológica, con la combinación de gemcitabina y dacarbazina en pacientes con sarcomas de partes blandas en la vida real.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- ▶ Definir las características clínico-patológicas de la población a estudio
- ▶ Determinar la supervivencia global de la serie, tomando como punto de referencia el inicio de la combinación de la quimioterapia a estudio
- ▶ Determinar la supervivencia libre de progresión, tomando como punto de referencia el inicio de la combinación de la quimioterapia a estudio
- ▶ Revisión retrospectiva de los tratamientos quimioterápicos recibidos y su implicación en la evolución de la enfermedad y la respuesta al uso de gemcitabina y dacarbazina
- ▶ Analizar las principales toxicidades presentadas por el uso de gemcitabina-dacarbazina de acuerdo con los criterios CTCAE versión 5.0
- ▶ Analizar factores pronósticos clásicos del tumor y su relación con la evolución de la enfermedad (localización de tumor primario, estadiaje tumoral, localización de metástasis, subtipos histológicos, etc.)
- ▶ Analizar el potencial uso de diferentes valores analíticos factores pronósticos y predictivos de respuesta, como son el índice NLR, PLR y ADE



# **MATERIAL Y MÉTODOS**





## 3. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### A. TIPO DE ESTUDIO Y POBLACIÓN DIANA

Para dar respuesta a la hipótesis generada, se realiza un estudio retrospectivo observacional en el cual se recogen los datos históricos de todos aquellos pacientes mayores de 15 años con diagnóstico histológico confirmado de sarcoma de partes blandas tratados con la combinación de gemcitabina y dacarbazina desde julio 2007 hasta diciembre de 2020 en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet dentro de la práctica clínica habitual.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- ▶ Presentar un sarcoma de partes blandas confirmado por histología en enfermedad localmente avanzada irresecable y/o metastásica.
- ▶ Edad  $\geq$  15 años.
- ▶ Haber sido tratado dentro del S<sup>o</sup> de Oncología Médica del Hospital Universitario Miguel Servet con gemcitabina y dacarbazina de forma combinada.
- ▶ Haber recibido al menos 1 ciclo del tratamiento a estudio.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ▶ Presentar una segunda neoplasia en estadio metastásico previo al diagnóstico del SPB o durante él mismo.

## B. VARIABLES RECOGIDAS

A continuación, se enumeran las variables recogidas y la gradación de las mismas según los criterios señalados en cada apartado.

▶ **Variables del paciente:**

- Fecha de nacimiento
- Sexo: Varón/Mujer
- Diagnóstico de enfermedad neoplásica hereditaria: Si/No | ¿Cuál?

▶ **Variables del tumor al diagnóstico:**

- Estadiaje tumoral simplificado: Enfermedad localmente avanzada irresecable vs enfermedad metastásica vs ambos
- Subtipo histológico según la clasificación de la OMS en el momento del diagnóstico
- Criterios para el grado de diferenciación de la FNCLCC [TABLA 20]
- Localización: tronco y extremidades, cabeza y cuello, retroperitoneal, vísceras abdominales, ginecológico y otros
- Otras características histopatológicas y/o inmunohistoquímicas
- Intervalo libre de progresión previo al tratamiento del estudio

▶ **Variables de la evolución de la enfermedad neoplásica:**

- Fecha de diagnóstico: Se toma como fecha referencia momento en diagnóstico histológico por biopsia
- Fecha de primera cirugía
- Intención quirúrgica: Paliativa-Sintomática, diagnóstica, radical
- Afectación de márgenes quirúrgicos:
  - ▶ R0: sin tumor en el margen.
  - ▶ R1: el tumor se extiende hasta el margen quirúrgico.
  - ▶ R2: tumor residual macroscópico
- Fecha de primera recaída

- Tratamiento neoadyuvante: Si/No
  - Esquema quimioterápico de tratamiento neoadyuvante
  - Uso de radioterapia con intención neoadyuvante: Si/No
  - Tratamiento adyuvante: Si/No
  - Esquema de tratamiento adyuvante
  - Uso de radioterapia con intención adyuvante: Si/No
  - Exitus: Si/No
  - Fecha de exitus
  - Causa de exitus: Derivadas del tumor, infección, muerte tóxica, otras
- ▶ **Variables respecto a los tratamiento quimioterápicos:**
- N° de líneas recibidas
  - Esquemas de quimioterapia recibidos
  - Fechas de inicio y fin de esquemas recibidos
  - Mejor respuesta a esquemas recibidos según criterios *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1: progresión de enfermedad (PE), enfermedad estable (EE), respuesta parcial (RP), respuesta completa (RC) [TABLA 35]
- ▶ **Variables respecto a uso de gemcitabina - dacarbazina:**
- Fechas de inicio y fin de tratamiento
  - N° de ciclos recibidos
  - Causa de fin de tratamiento: Progresión, mal ECOG-PS, respuesta mantenida, exitus
  - Toxicidad referida según grados de *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versión 5.0 de noviembre 2017:(367)
    - ▶ Trombocitopenia: 1, 2, 3, 4
    - ▶ Anemia: 1, 2, 3, 4
    - ▶ Neutropenia: 1, 2, 3, 4
    - ▶ Neutropenia febril: 3, 4
  - Otras toxicidades reseñables referidas
  - Reducción de dosis: Si/No

- Grado de reducción de dosis [TABLA 36]
- Mejor respuesta según criterios RECIST 1.1: progresión de enfermedad, enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa [TABLA 35]
- Fecha de mejor respuesta al tratamiento
- Recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, anchura de distribución eritrocitaria, albúmina y LDH al inicio del tratamiento
- Recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, anchura de distribución eritrocitaria, albúmina y LDH en fecha de mejor respuesta al tratamiento
- Recuento de leucocitos, neutrófilos, linfocitos, plaquetas, anchura de distribución eritrocitaria, albúmina y LDH tras fin de tratamiento y/o progresión
- Retratamiento con gemcitabina - dacarbazina: Si/No
  - Fecha inicio de retratamiento
  - Fecha fin de retratamiento
  - Mejor respuesta a retratamiento según criterios RECIST 1.1: progresión de enfermedad, enfermedad estable, respuesta parcial, respuesta completa [TABLA 35]

TABLA 17 | Criterios para el grado de diferenciación de la FNCLCC

Diferenciación Tumoral	Necrosis	Nº de mitosis (por 10 campos de gran aumento)
1 pto: Bien	0 ptos: Ausente	1 pto: n<10
2 ptos: Moderado	1 pto: <50%	2 ptos: 10-19
3 ptos: Pobre - Anaplásico	2 ptos: ≥ 50%	3 ptos: n≥ 20

La suma de los 3 criterios determina el grado de malignidad  
**Grado 1** = 2-3 puntos | **Grado 2** = 4 - 5 puntos | **Grado 3** = 6 puntos

TABLA 35 | Criterios RECIST 1.1

Tipo de Respuesta	Definición
Respuesta Completa	Desaparición de todas las lesiones y/o ganglios linfáticos patológicos
Respuesta Parcial	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de <math>\geq 30\%</math> de las lesiones diana</li> <li>- No nuevas lesiones</li> <li>- No progresión de lesiones no-diana</li> </ul>
Enfermedad Estable	No cumple criterios de respuestas parcial ni de progresión de enfermedad
Progresión de Enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aumento de <math>\geq 20\%</math> de las lesiones diana comparado con lesiones diana más pequeñas de estudio radiológico previo</li> <li>- O progresión de lesiones no-diana</li> <li>- O aparición de nuevas lesiones</li> </ul>

TABLA 36 | Niveles de Reducción de Gemcitabina - Dacarbazina

Niveles de reducción	Dosis Gemcitabina	Dosis Dacarbazina
Nivel 0	1800mg/m <sup>2</sup>	500mg/m <sup>2</sup>
Nivel -1	1500mg/m <sup>2</sup>	400mg/m <sup>2</sup>
Nivel -2	1200mg/m <sup>2</sup>	350mg/m <sup>2</sup>

## C. ADMINISTRACIÓN DE TRATAMIENTO

La posología de administración del tratamiento de gemcitabina y dacarbazina se realizó de acuerdo al ensayo clínico fase II comparativo realizado por X. García Del Muro et al.<sup>(59)</sup> Las dosis de gemcitabina fueron de 1800mg/m<sup>2</sup> mientras que las de dacarbazina fueron de 500mg/m<sup>2</sup> con una frecuencia quincenal. Según la toxicidad presentada por el paciente y a criterio del clínico se realizaron los ajustes de dosis pertinentes, de acuerdo a la práctica clínica habitual y como se ha citado previamente en la **TABLA 36**.

Con respecto a la administración del tratamiento, en primer lugar, se realiza la infusión de la gemcitabina seguido de la dacarbazina. Dado el alto potencial emetógeno de ambos fármacos, se administra como premedicación al menos metoclopramida 10mg



iv previa administración de gemcitabina, ondansetrón 8mg iv y dexametasona 8mg iv 30 minutos antes de la administración de la dacarbazina. De cara a la administración de antieméticos para domicilio se recomienda dexametasona 4mg vía oral cada 12h durante 48h tras la QT y metoclopramida 10mg según precise el paciente.

A nivel analítico los valores mínimos requerido para la administración a dosis plena de los fármacos es de  $\geq 1000$  neutrófilos/mL,  $\geq 100.000$  plaquetas/mL, aclaramiento de creatinina  $\geq 60$  mL/min, bilirrubina  $\leq 1,5$  veces el límite superior de la normalidad, y GOT y GPT  $\leq 2,5$  veces el límite superior de la normalidad.

En caso de aclaramientos de creatinina entre 30-60mL/min se recomienda reducción de la dosis de dacarbazina a 400mg/m<sup>2</sup> y niveles <30mL/min una reducción a 300mg/m<sup>2</sup> así como considerar reducir igualmente la dosis de gemcitabina. En la **TABLA 37** se recogen las reducciones de dosis de ambos fármacos con respecto a toxicidad hematológica. Se pueden considerar estimuladores de factores de colonias granulocíticas de forma profiláctica en caso de neutropenia G3-4 con ciclos previos. Las dosis pueden mantenerse si el paciente presenta neutropenia aislada sin pancitopenia. Una vez que se han reducido los niveles de dosis, no se recomienda aumentarlos en ciclos posteriores.

(368)

**TABLA 37 | Reducción de dosis según toxicidad hematológica**

Neutrófilos (x10 <sup>6</sup> /L)		Plaquetas (x10 <sup>6</sup> /L)	Dosis Gemcitabina	Dosis Dacarbazina
$\geq 1000$	y	$\geq 100.000$	100 %	100 %
500 - 990	y/o	50.000-99.000	Retrasar 1 semana hasta recuperar (u omitir dosis) y reiniciar al 100%	Retrasar 1 semana hasta recuperar (u omitir dosis) y reiniciar al 100%
<500	y/o	<50.000	Omitir dosis y próxima administración reducir 1 nivel	Omitir dosis y próxima administración reducir 1 nivel
Neutropenia Febril			Reducir ambas 1 nivel de dosis	

## D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

De cara a la recogida de datos se utilizó el programa Microsoft Excel v.16.77 para Mac, y posteriormente para el análisis de datos se empleó IBM SPSS statistics v.25 para Mac.

### TAMAÑO MUESTRAL

Dada la baja incidencia de esta neoplasia a nivel global, se han recogido todos los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión.

### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La recogida de las variables cualitativas se realizará mediante su distribución de frecuencias (número y porcentajes), mientras que las variables cuantitativas se describirán mediante la media, la mediana y la desviación estándar (DE).

La representación gráfica se realiza mediante líneas, box-plot o barras y para las variables categóricas; barras de frecuencia o sectores. Los análisis de supervivencia se muestran a través de la representación del estimador de Kaplan-Meier.

### ESTADÍSTICA INFERENCIAL

Respecto a la estadística inferencial, para la comparación de dos variables cuantitativas continuas, se ha utilizado el test de la T de Student o el de U de Mann-Whitney, mientras que para el análisis de 3 variables ANOVA o Kruskal-Wallis. Para el análisis de las variables categóricas, se ha utilizado la prueba de Chi Cuadrado.

En el caso de las variables cuantitativas se comprobó en primer lugar la normalidad de las mismas, mediante el análisis de su distribución a través del test de Kolmogorov-Smirnov ( $N \geq 30$ ) o Shapiro-Wilk ( $N < 30$ ), según el tamaño muestral.

El punto de corte de la significación estadística se considerará  $\leq 0,05$

## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se ha utilizado un conjunto de técnicas estadísticas denominadas "Análisis de Supervivencia", estas técnicas son de tipo no paramétrico, ya que únicamente se pretende contrastar cómo se modifica el riesgo de fallo por efecto de variables externas, y no se dispone de información acerca de la distribución que sigue dicho riesgo, en todo caso y de forma intuitiva se examinarán los gráficos (función de supervivencia y función de riesgo acumulado estimados) que proporcionarán una idea aproximada de cómo evoluciona el riesgo en función del tiempo transcurrido desde que se inició el seguimiento.

En primer lugar, se ha procedido a analizar de una forma puramente descriptiva la función de supervivencia y la función de riesgo acumulado (estimador producto límite de Kaplan-Meier), contrastando si la función de riesgo es diferente en función de la presencia de ciertos factores (estudio bivalente), para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos. En el siguiente apartado se utilizará el modelo de riesgo proporcional de Cox (más conocido como regresión de Cox), para estimar un modelo que analice la influencia de las covariables sobre el riesgo de aparición de complicaciones de forma conjunta. Para llevar a cabo los contrastes en las covariables de tipo cuantitativo se han agrupado en intervalos.

En el presente estudio se incluyen resultados numéricos y el gráfico de supervivencia. Como resultados numéricos se presenta, para cada variable, el contraste de si la función de riesgo es diferente en función de los distintos valores o grupos de la variable, así como descriptivas del número de individuos que les ocurrió el evento y número censurados en cada grupo del factor en estudio.

Por otra parte, se han realizado los gráficos de supervivencia con objeto de comprobar la hipótesis de riesgo proporcional que exige el contraste. Esta hipótesis implica que las curvas de supervivencia de los distintos grupos no se cruzan, pero no es condición suficiente, para contrastar su validez se deben representar los logaritmos de los estimadores de la función de riesgo acumulado en ambos grupos, y si es cierta se deberían observar dos líneas aproximadamente paralelas.

## E. ASPECTOS ÉTICOS

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral, se ha solicitado la valoración del proyecto al **Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)**, consiguiendo la aprobación del protocolo v.1.1 del 1/09/2020, como se adjunta en la sección de anexos (CI EPA 20/037) **[ANEXO 2]**.

### TRATAMIENTO DE LOS DATOS

- ▶ El investigador se compromete a recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su actualización y calidad.
- ▶ El investigador del estudio se compromete y garantiza el uso adecuado de los datos de acuerdo a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, manteniéndose en todo momento la anonimidad de los datos y no compartiendo dichos datos con terceras personas no involucradas en el estudio, siendo los datos extraídos utilizados únicamente para el objetivo de este estudio.
- ▶ Para garantizar dicha pseudonimización, en primer lugar, se le asignará a cada paciente un código numérico de 4 cifras de forma aleatoria, dicha codificación solo será conocida por el investigador. No se incluirá en ningún momento datos identificativos del paciente en la base de datos del estudio, de tal manera que en la recogida de los mismos estos estarán pseudonimizados y por lo tanto sus resultados mantendrán dicha pseudonimización en todo el proceso.
- ▶ El almacenamiento de los datos se realizará en modo local en un ordenador que precisa clave para poder acceder al mismo. La base de datos estará integrada en un libro de cálculo Excel que precisará igualmente de contraseña para su apertura.
- ▶ Al tratarse de un estudio retrospectivo, sin intervención sobre el manejo clínico-asistencial del paciente, no se considera necesario solicitar de forma expresa un consentimiento informado a aquellos pacientes incluidos dentro del estudio.
- ▶ La realización del presente trabajo no interfiere con las actividades asistenciales normales del centro ni de los pacientes.

- Así mismo, una vez finalizado el estudio y publicados los datos estos mismos se destruirán.

## **CONFLICTOS DE INTERÉS Y FINANCIACIÓN**

- El autor declara no tener conflictos de interés respecto a este estudio, ni ninguna fuente de financiación.





# RESULTADOS







## 4. RESULTADOS

### A. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

#### 1. DATOS DEMOGRÁFICOS

En total se han recogido datos de 95 pacientes con SPB tratados con la combinación de gemcitabina y dacarbacina en situación localmente avanzada no quirúrgica o metastásica. El periodo de seguimiento del estudio ha sido entre febrero de 1996 (primer diagnóstico de sarcoma de la base de datos) hasta diciembre del 2020, fecha fin del seguimiento prospectivo.

##### 1.1 Sexo y Edad

La distribución por sexos de la población ha sido de similar, con un 50,5% de mujeres (n=48) y un 49,5% de varones (n=47) [GRÁFICA 1] con una edad media de diagnóstico del tumor de 55 años (19 a 84 años). Si lo separamos por sexos, los resultados son; 56 años en las mujeres (de 19 a 84 años) y 55 años en los hombres (de 21 a 79 años). La edad media a la recaída aumentaba a 59 años para toda la población y al separarla por sexos, la edad media de recaída en mujeres era de 60,5 años y en varones de 57,7 años.

[TABLA 38]

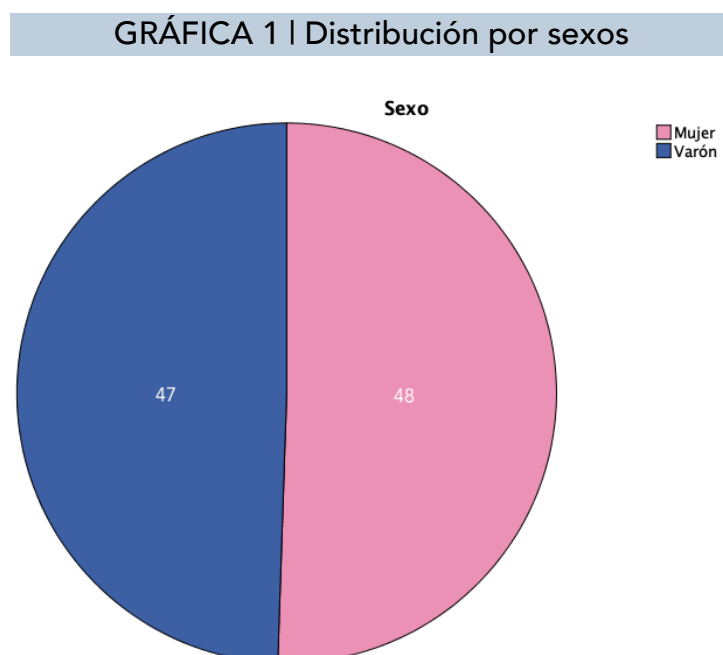


TABLA 38 | Edad global y distribuida por sexos

Datos Básicos	Al Diagnóstico	A la Recaída
Edad media	55 años (19-84 años)	59 años (20-84 años)
Mujeres	56 años (19-84 años)	60,5 años (20-84 años)
Hombres	55 años (21-79 años)	57,7 años (22-81 años)

## 1.2 Características de los pacientes

Se han recogido dos características principales de los pacientes, por un lado si el paciente presenta algún síndrome hereditario que pueda influir en la evolución de la enfermedad, presentando el estudio 4 pacientes con Neurofibromatosis Tipo 1 (3,77%) y 1 paciente con síndrome de Li-Fraumeni (0,9%). Por otro lado, se ha recogido patología reseñable que pudiera modificar la actitud para con los pacientes, presentando un 44% de los pacientes factores de riesgo cardiovascular, como HTA, diabetes mellitus o sobrepeso/obesidad, con una distribución similar entre ambos sexos, 46,3% en mujeres y 42,3% en varones. [TABLA 39]

TABLA 39 | Características generales de los pacientes

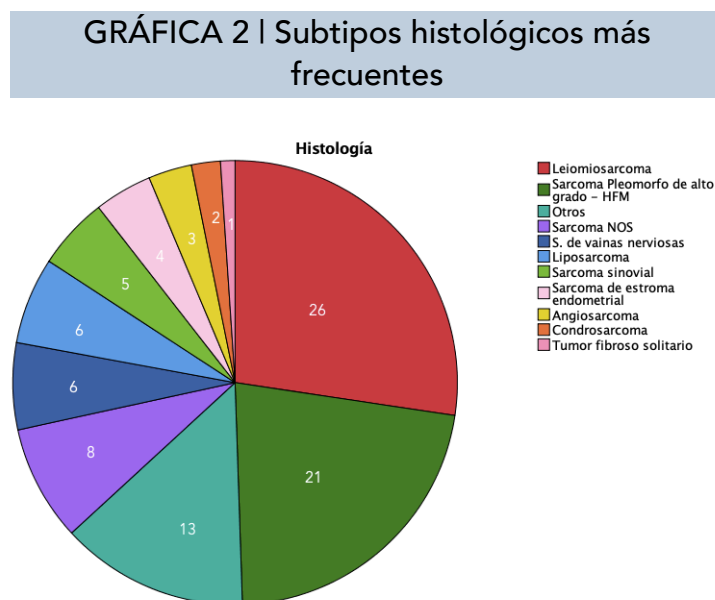
Características	
Sd. Hereditarios	Neurofibromatosis Tipo 1 = 4,2% (n=4) Sd. Li-Fraumeni = 1% (n=1)
Factores de Riesgo Cardiovascular	Global = 44% (n=45) Mujeres = 50% (n=24) Hombres = 44,7% (n=21)

## 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS DEL TUMOR

### 2.1 Características histológicas del tumor

#### 2.1.1 Subtipos histológicos

De todos los SPB recogidos, los subtipos histológicos más frecuentes han sido el LMS (28%), el SPI (24%) y posteriormente con porcentajes similares en torno al 6-7% el sarcoma fusocelular (7%), el LPS (6%), el sarcoma sinovial (6%) y el TVNP (6%). El resto de histologías se resumen en la **GRÁFICA 2** y en la **TABLA 40**.



**TABLA 40 | Distribución de subtipos histológicos**

Histología	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Leiomiosarcoma</b>	26	27.4
<b>Sarcoma Pleomorfo de alto grado - HFM</b>	21	22.1
<b>Otros*</b>	16	16.9
<b>Sarcoma NOS</b>	8	8.4
<b>Sarcoma de vaina nerviosa periférica</b>	6	6.3
<b>Sarcoma sinovial</b>	5	5.3
<b>Liposarcoma</b>	6	6.3
<b>Sarcoma de estroma endometrial</b>	4	4.2
<b>Angiosarcoma</b>	3	3.2

NOS: Not otherwise specified. \*Otros sarcomas: Tumor fibroso solitario, Mioepitelioma, PNET, Rbdomiosarcoma, Mixofibrosarcoma, Hemangiopericitoma, Tumor neuroectodérmico primitivo, condrosarcoma

### 2.1.2 Subtipos según clasificación molecular

Se realiza una segunda subdivisión atendiendo a si la histología tumoral presenta un cariotipo complejo (n=74 | 78,7%) o por el contrario está asociado a mutaciones puntuales (n=20 | 21,3%). De igual forma, se describen las características del SPB atendiendo a si la histología que presentan está asociada o no a alteraciones en la translocación de genes, presente en 16 pacientes (17%).

### 2.1.3 Agresividad tumoral

Dada la gran ventana de reclutamiento de los pacientes (entre 1996 a 2020), se observa una moderada diversidad en cuanto a la caracterización de los diferentes subtipos tumorales, por lo que no se ha conseguido clasificar de forma fiable los SPB con respecto a la clasificación de la FNCLCC, sin embargo, quedan reflejadas otras características que informan sobre la agresividad tumoral como son el grado de diferenciación, la necrosis y el KI67. Los datos expuestos hacen referencia al estudio patológico en el momento del diagnóstico y no tras tratamiento perioperatorio, dada la posible modificación de los mismos por el tratamiento, y por lo tanto, pudiendo ejercer como factor confusor.

Con respecto al grado de diferenciación, el grado más indiferenciado (grado 3) ha sido el más presente, en un 38,9% (n=37) de los tumores, seguido del grado 2 con un 16,8% (n=16) y finalmente por el grado 1 con un 5,3% (n=5). **[TABLA 41]**

Grados	Frecuencia	Porcentaje (%)
1	5	5,3
2	16	16,8
3	37	38,9
No especificado	37	39,6
<b>Total</b>	95	100

Por otro lado, contamos con el grado de necrosis, presente al igual que el grado de diferenciación dentro del score de FNCLCC, que igualmente en situación *naïve* a tratamiento hace referencia a la agresividad del tumor. De los registrados (n=18), un 44,4% (n=8) presentan 0% de necrosis y otro 44,5% (n=8) <50% de necrosis, con un 11,2% de pacientes con  $\geq 50\%$  de necrosis (n=2).

Con respecto al registro del Ki67, contamos con hasta 50 piezas con el estudio realizado, con un Ki67 de media del 40,16 y una mediana de 40. A continuación se exponen los resultado por cuartiles.

## 2.2 Estadificación Tumoral

### 2.2.1 Localización de tumor primario

La localización más frecuente en el total de los pacientes es a nivel de tronco y/o extremidades, afectando hasta al 43,16% (n=41), seguido de origen ginecológico y retroperitoneal ambos con una representación del 15,8% (n=15). Con menor frecuencia encontramos afectación a nivel visceral (11,6% | n=11), de cabeza y cuello (5,3% | n=5) y finalmente otras localizaciones con un 8,4% (n=8) el sumatorio de todas ellas. **[GRÁFICA 3]**. Si las localizaciones del tumor primario las subdividimos por subtipos histológicos, la distribución queda según lo reflejado en la **TABLA 43**.

**GRÁFICA 3 | Distribución por localización del tumor primario**

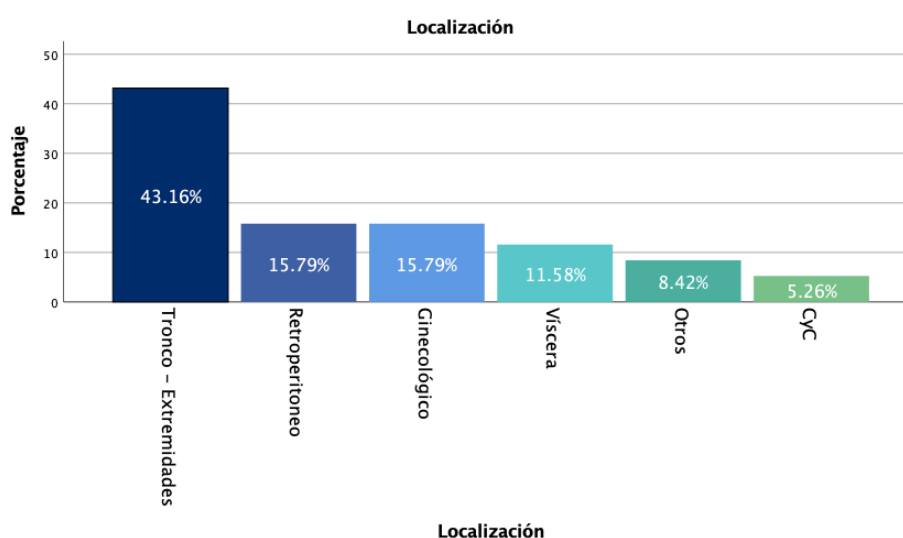


TABLA 43 | Localización de tumor primario según subtipo histológico

Subtipo Histológico	Localización	Frecuencia	Porcentaje (%)
<b>Liposarcoma</b>	Tronco - Extremidades	4	66.7
	Retroperitoneo	2	33.3
	<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>100</b>
<b>Leiomiomasarcoma</b>	Tronco - Extremidades	2	7.7
	Ginecológico	10	38.5
	Retroperitoneo	5	19.2
	Otros	3	11.5
	Viscera	6	23.1
	<b>Total</b>	<b>26</b>	<b>100</b>
<b>Sarcoma Pleomorfo de alto grado - HFM</b>	Tronco - Extremidades	12	57.1
	Ginecológico	1	4.8
	Retroperitoneo	5	23.8
	Otros	1	4.8
	Viscera	1	4.8
	CyC	1	4.8
	<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100</b>
<b>Condrosarcoma</b>	Tronco - Extremidades	<b>2</b>	<b>100</b>
<b>Angiosarcoma</b>	Otros	2	66.7
	Viscera	1	33.3
	<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>
<b>Sarcoma de estroma endometrial</b>	Ginecológico	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>Sarcoma NOS</b>	Tronco - Extremidades	4	50.0
	Retroperitoneo	1	12.5
	Viscera	1	12.5
	CYC	1	12.5
	Otros	1	12.5
	<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>
<b>Otros</b>	<b>Total</b>	<b>25</b>	<b>100</b>

### 2.2.2 Estadio Tumoral al diagnóstico

Excluyendo los sarcomas de cabeza y cuello, los cuales no cuentan con un grupo pronóstico dentro de la 8ª edición de la AJCC, se expone a continuación la distribución por estadiaje y subdividido en sarcomas de tronco y extremidades, sarcomas de origen ginecológico, retroperitoneal y por último de origen visceral, representado en la **TABLA 44**, y en el computo total en la **GRÁFICA 4**. A nivel global se puede destacar que un 25,5% (n=27) del total de la población estudiada debuta con enfermedad metastásica, mientras que un 74,5% (n=79) lo hace en enfermedad localizada o localmente avanzada.

De forma global, destacar que esta distribución es similar a lo largo de todas las localizaciones tumorales, con SPB de tronco y extremidades con un 68,3% (n=28) con enfermedad no metastásica, en aquellos de origen ginecológico siendo del 60,8% (n=9), en los retroperitoneales siendo del 53,4% (n=8) y en los de origen visceral aumentan algo el porcentaje hasta llegar al 72,7% (n=8). En los sarcomas de origen de cabeza y cuello, hasta el 80% (n=4) se encuentran en una situación no metastásica, mientras que en los SPB de otros orígenes (intracraneal, cutáneo principalmente) alcanza el 87,5% (n=7).

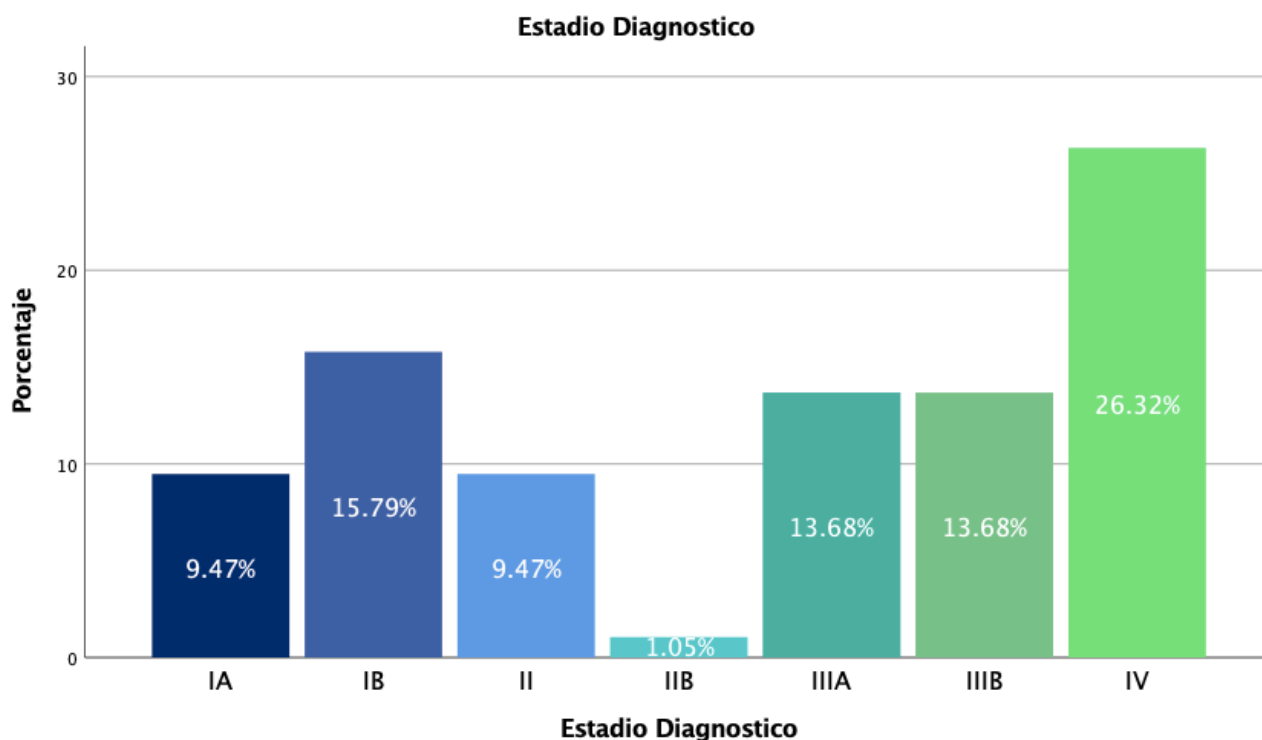
TABLA 44 | Estadio diagnóstico según localización

Localización			Frecuencia	Porcentaje
Tronco - Extremidades	Válido	IA	4	9.8
		IB	4	9.8
		II	6	14.6
		IIIA	8	19.5
		IIIB	6	14.6
		IV	11	26.8
		Total	41	95.1
	Perdidos	—	2	4.9
	<b>Total</b>		<b>43</b>	<b>100.0</b>
		IA	3	20



Localización			Frecuencia	Porcentaje
Ginecológico	Válido	IB	4	26.7
		IIB	1	6.7
		IIIB	1	6.7
		IV	5	33.3
		Total	14	94.1
	Perdidos	—	1	5.9
	<b>Total</b>		<b>15</b>	<b>100.0</b>
Retroperitoneo	Válido	IB	3	20
		II	2	13.3
		IIIA	1	6.7
		IIIB	2	13.3
		IV	5	33.3
		Total	13	86.6
	Perdidos	—	2	13.3
<b>Total</b>		<b>15</b>	<b>100</b>	
Viscera	Válido	IA	2	18.2
		IB	3	27.3
		IIIA	2	18.2
		IIIB	1	9.1
		IV	2	18.2
		Total	10	90.9
	Perdidos	—	1	9.1
<b>Total</b>		<b>11</b>	<b>100</b>	
CyC		No metastásico	4	80
		Metastásico	1	20
	<b>Total</b>		<b>5</b>	<b>100</b>
Otras localizaciones		No metastásico	7	87,5
		Metastásico	1	12,5
		<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>

## GRÁFICA 4 | Estadaje Tumoral global

2.2.3 Situación paliativa, localización metastásica

En la primera recaída no resecable o sin opción terapéutica locorregional, las principales localizaciones de dichas recaídas fueron principalmente a nivel multisistémico (34,7% | n=33), siendo la combinación más frecuente una recaída locorregional asociada a metástasis pulmonares, seguido posteriormente de una recaída locorregional exclusiva no candidata a tratamiento radical (26,1% | n=24), el resto de datos se describen en la

**TABLA 45.**

**TABLA 45 | Principales localizaciones en primera recaída**

Localización	Frecuencia	Porcentaje (%)
Locorregional	24	26.1
Pulmón	28	29.5
Hepática	2	2.1
Otra localización	5	5.3
Multisistémica	33	34.7
Perdidos	3	3.2
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>100.0</b>

### 3. MANEJO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA

#### 3.1 Tratamiento perioperatorio

Del total de pacientes que se sometieron a una cirugía con intención radical (n=71 | 74,7%), un 15,8% (n=15) recibió de forma preoperatoria algún tipo de tratamiento complementario, véase QT, RT o ambos dos de forma concomitante. Lo más frecuente fue el uso de QT neoadyuvante (14,7% | n=14), seguido de la RT (de forma secuencial o no a la QT) con un 8,4% (n=8) y finalmente la QTRT (5,3% | n=5).

En el caso del manejo post-operatorio estas frecuencias aumentan levemente, habiéndose sometido un 51,5% (n=49) de los pacientes a tratamiento adyuvante. Dentro de los tratamientos más utilizados el mayor porcentaje de pacientes recibió RT adyuvante (24,2% | n=23), seguido de la QT adyuvante y por último de la QTRT de forma concomitante como se describe en la **TABLA 46**. Dentro de la población analizada no hubo pacientes que recibieran otras modalidades de tratamiento perioperatorios como radioterapia intraoperatoria o infusión/perfusión de miembro aislado.

TABLA 46 | Tratamiento Adyuvante

Tratamiento	Si	No
<b>Tratamiento Adyuvante Global</b>	49 (51,5%)	46 (48,4%)
<b>Quimioterapia exclusiva</b>	18 (18,9%)	77 (81,1%)
<b>Radioterapia exclusiva</b>	23 (24,2%)	70 (73,7%)
<b>Quimio-Radioterapia</b>	8 (8,4%)	86 (90,5%)

#### 3.2 Tratamiento quirúrgico

Dentro del tratamiento quirúrgico, dada la variabilidad interpaciente de los tipos de cirugías realizadas, dependiendo principalmente del tamaño tumoral como de la localización del sarcoma primario, se recogió exclusivamente el principal criterio que

supone un detrimento en supervivencia libre de recaída (SLR) como en SG, la afectación de márgenes. Del total de pacientes intervenidos, en 5 pacientes (7%) no se describió esa afectación de márgenes, de aquellos pacientes con márgenes descritos, un 71,2% presentaban margen R0, seguido de R1 y R2 como se describe en la **TABLA 47**.

TABLA 47 | Afectación de márgenes

		Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje válido (%)
<b>Válido</b>	R0	47	66.2	<b>71.2</b>
	R1	18	25.4	<b>27.3</b>
	R2	1	1.4	<b>1.5</b>
	<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>91.0</b>	<b>100.0</b>
<b>No registrado</b>	—	5	7	

### 3.3 Resultados en supervivencia

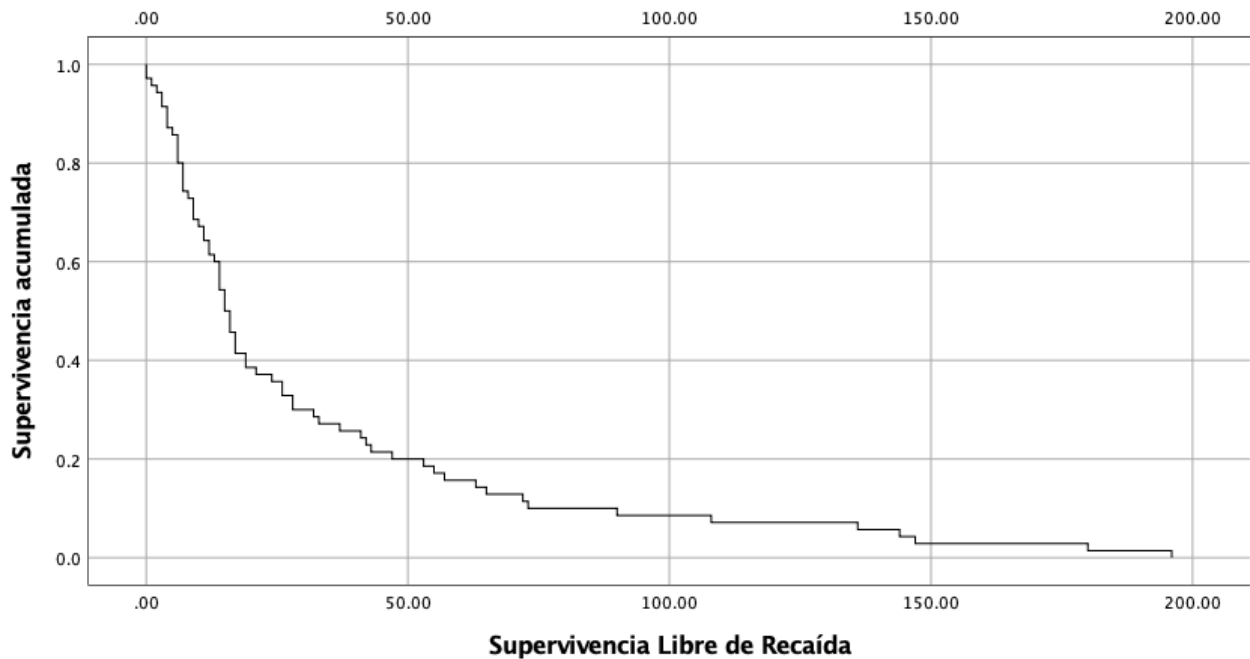
La mediana de SLR del grupo tratado mediante cirugía radical es de 15 meses (IC 95% 12,47-17,52 meses | DE 1,3) como se refleja en la **GRÁFICA 5** de Kaplan-Meier. Posteriormente hemos valorado los datos de SLR según los principales factores pronóstico que pudieran influir en estos resultados, como es el haber recibido tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante así como los márgenes de resección. De forma global se puede afirmar que no se ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en la población global de la muestra, aunque debemos recordar que este estudio no está dirigido para dicho análisis ya que al fin y al cabo se han recogido en último término pacientes con afectación metastásica, por lo que se trata del subgrupo de pacientes de peor pronóstico dentro de aquellos intervenidos. Con respecto al uso de tratamientos perioperatorios, tanto neoadyuvantes como adyuvantes, tampoco se han descrito diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ).

## GRÁFICA 5 | Kaplan-Meier de SLR según tratamiento perioperatorio

## Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
32.671	5.083	22.710	42.633	15.000	1.287	12.477	17.523

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



Se ha hecho una comparativa con respecto la SG de aquellos pacientes candidatos a cirugía frente pacientes con enfermedad localmente avanzada y/o metastásica de entrada no candidatos a cirugía radical. Los datos, contrario a lo esperable, son similares; con una mediana de SG para ambas poblaciones de 8 meses (IC 95% 3,2-12,8 | DE 2,45) frente a 15 meses respectivamente (IC 95% 12,25-17,75 | DE 1,4), sin alcanzar la significación ( $p=0,8$ ). Este resultado igualmente nos hace pensar que nos encontramos ante una población seleccionada de peor pronóstico, dado que el total de la población de nuestro estudio acabo presentando enfermedad no resecable y/o metastásica.

## [GRÁFICA 6]

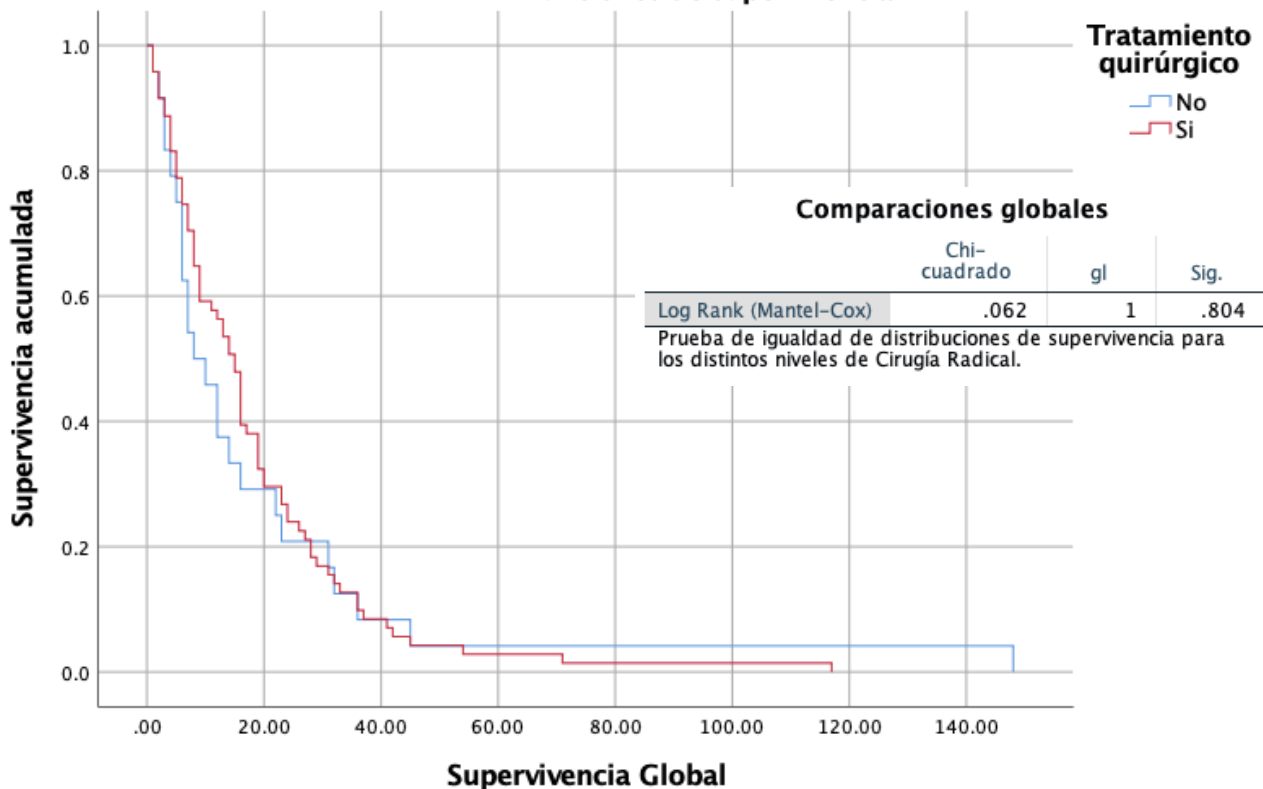
**GRÁFICA 6 | Comparativa de SG en pacientes candidatos a cirugía radical**

**Medias y medianas para el tiempo de supervivencia**

Cirugía Radical	Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
			Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
No	19.125	6.112	7.146	31.104	8.000	2.449	3.199	12.801
Si	18.254	2.153	14.034	22.474	15.000	1.403	12.250	17.750
Global	18.474	2.211	14.139	22.808	13.000	2.215	8.658	17.342

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

**Funciones de supervivencia**



## 4. MANEJO DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

### 4.1 Tratamientos previos a Gemcitabina - Dacarbazina

Dentro de los pacientes que habían recibido esquemas de tratamiento quimioterápico previo a la gemcitabina y dacarbazina, el más utilizado fue una antraciclina en monoterapia o en combinación con otras quimioterapias (85,3% | n=81), contabilizándose tanto aquellos pacientes tratados 1ª línea metastásica como aquellos pacientes en los que se utilizó dentro de la adyuvancia pero que presentaron una recaída no quirúrgica menor al año. Este porcentaje aumenta si contabilizamos aquellos pacientes que han recibido en algún momento antraciclinas, más allá del año de recaída, alcanzando el 96% de los pacientes (n=91). En los pacientes restantes se utilizaron otros tratamientos quimioterápicos, como es el paclitaxel en monoterapia, la trabectedina o la ifosfamida, dado que presentaban histologías más sensibles a dicho tratamiento o presentaban contraindicación para agentes cardiotóxicos. Tan solo 2 pacientes recibieron gemcitabina-dacarbazina sin haber recibido previamente ningún otro quimioterápico.

Se ha recogido también el número de líneas que ha recibido el paciente previa administración del esquema a estudio en enfermedad localmente avanzada y/o metastásica, con una mediana de 2 líneas, siendo la gemcitabina-dacarbazina la 2ªL en el 49,5% (n=47) de los pacientes, con un 23,2% (n=22) de pacientes siendo este esquema la primera línea y en 9 pacientes (9,6%)  $\geq$  a una 3ª línea. **[GRÁFICA 7]** Destacar que dentro de aquellos pacientes a los cuales se les ha tratado en una teórica primer línea de enfermedad avanzada y/o metastásica, hasta en 13 pacientes habían sido tratadas dentro del año previo con quimioterapia adyuvante, todos ellos con antraciclina en monoterapia y/o combinación con ifosfamida.

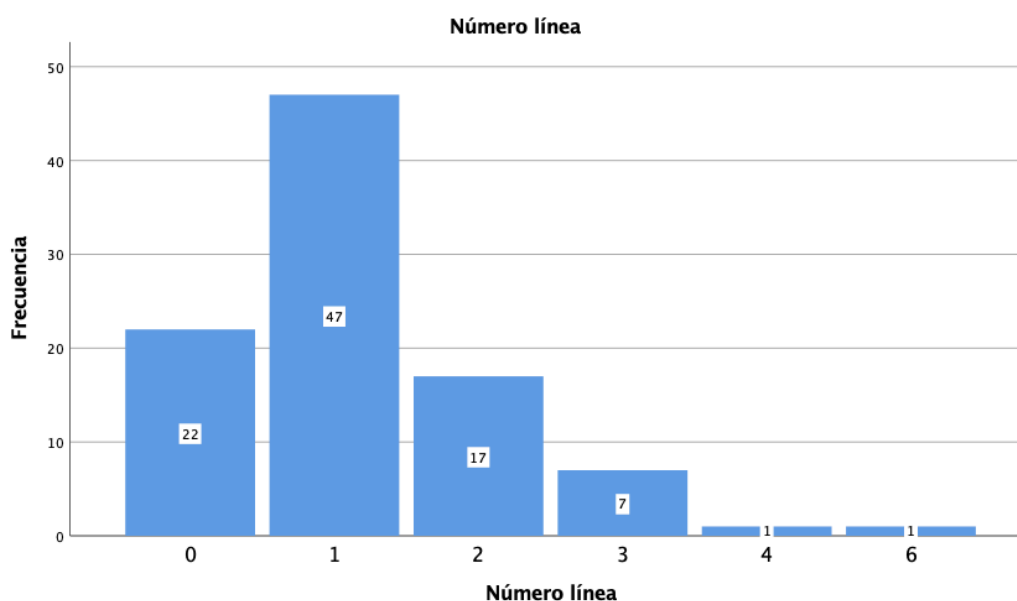
### 4.2 Resultados en supervivencia previo a Gemcitabina - Dacarbazina

De cara a valorar posteriormente la evolución y los resultados del tratamiento combinatorio a estudio, es de interés el valorar la SLP con el último esquema recibido

previa esta combinación. La SLP la calcularemos como la diferencia entre el inicio del esquema previo a la gemcitabina - dacarbazina hasta el inicio del esquema a estudio. El resultado da una mediana de SLP de 2,3 meses (IC 95% 1,85-2,74 meses | DE 0,23).

### [GRÁFICA 8]

GRÁFICA 7 | Número de líneas recibidas previa GD

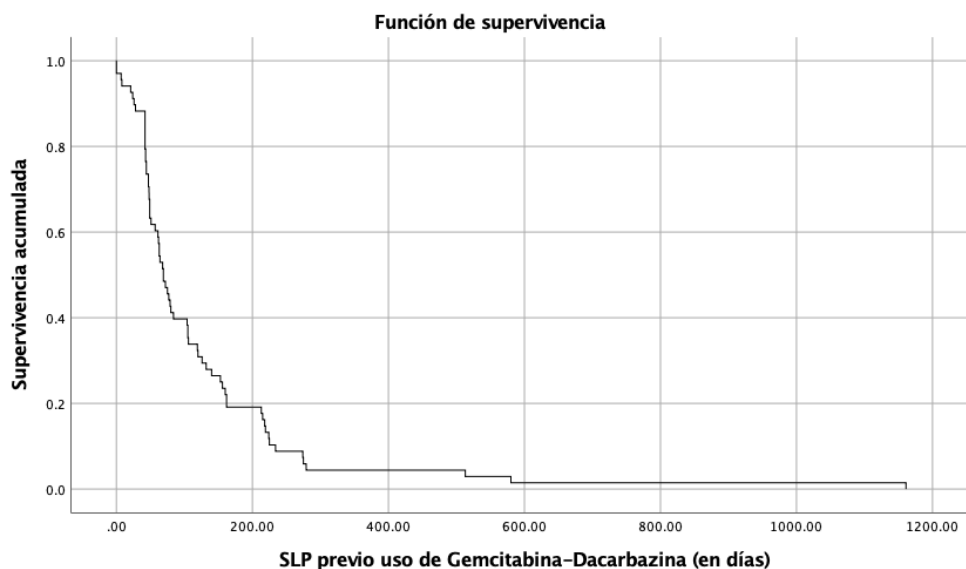


GRÁFICA 8 | SLP previo a uso de Gemcitabina-Dacarbazina (en días)

#### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media <sup>a</sup>				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
124.279	20.057	84.968	163.591	69.000	6.869	55.537	82.463

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

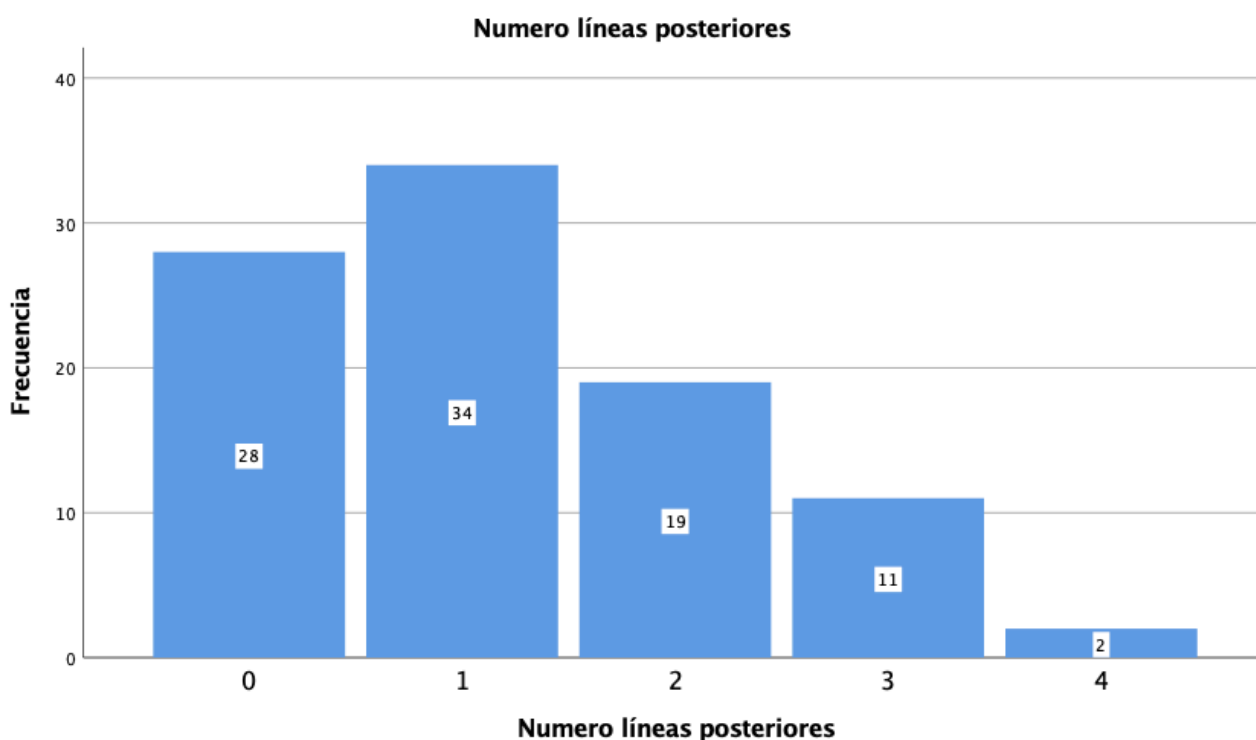




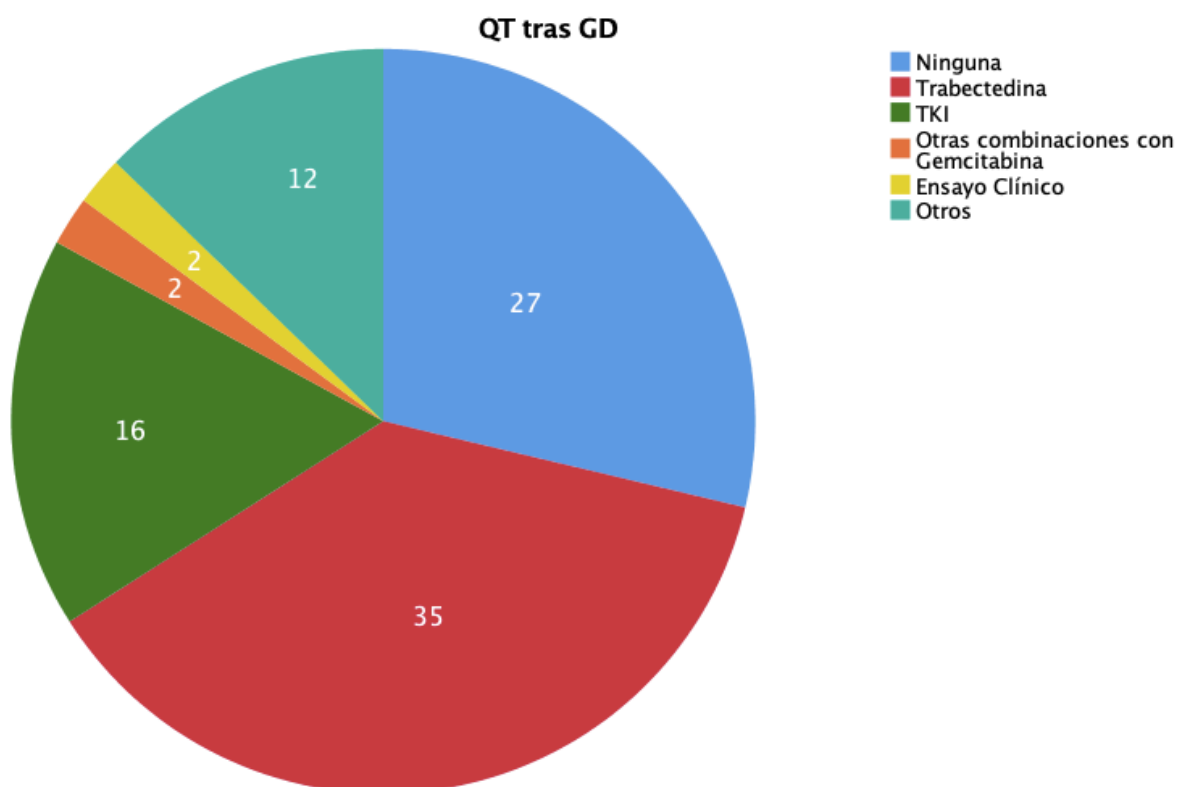
### 4.3 Tratamientos posteriores a Gemcitabina - Dacarbazina

A la progresión al esquema terapéutico a estudio, el 70,53% de los pacientes (n=67) recibieron al menos otra línea de tratamiento, mientras que el 29,47% restante (n=28) no recibieron ningún esquema más de tratamiento, recibiendo la mayor parte de pacientes (35,8%, n=34) un única línea posterior, y siendo el máximo 4 líneas administradas en 2 pacientes [GRÁFICA 9]. Dentro de los tratamientos recibidos, los esquemas más utilizados en la línea sucesiva a la GD fueron trabectedina (36,8%, n=35), seguido de algún TKI (16,8%, n=16), posteriormente diversos esquemas quimioterápicos (11,9%, n=13) y menos de un 5% recibieron otros esquemas de quimioterapia basado en gemcitabina o inclusión en ensayo clínico [GRÁFICA 10].

GRÁFICA 9 | N° de líneas posteriores a GD recibidas



GRÁFICA 10 | Tratamiento recibido a la progresión a Gemcitabina - Dacarbazina



#### 4.4 Resultados en supervivencia posterior a Gemcitabina - Dacarbazina

Al igual que son interesantes los datos de SLP previo el uso de la combinación con gemcitabina y dacarbacina, el estudio de estos datos a la progresión del esquema quimioterápico subsiguiente (SLP2) nos puede hablar de la historia natural del tumor así como cambios en la cinética de progresión del mismo. Por lo tanto, vemos datos de mediana de SLP2 de 2,1 meses (IC 95% 1,8-2,38 meses | DE 0,144) en todos aquellos pacientes que han recibido al menos un línea subsiguiente. [\[GRÁFICA 11\]](#)

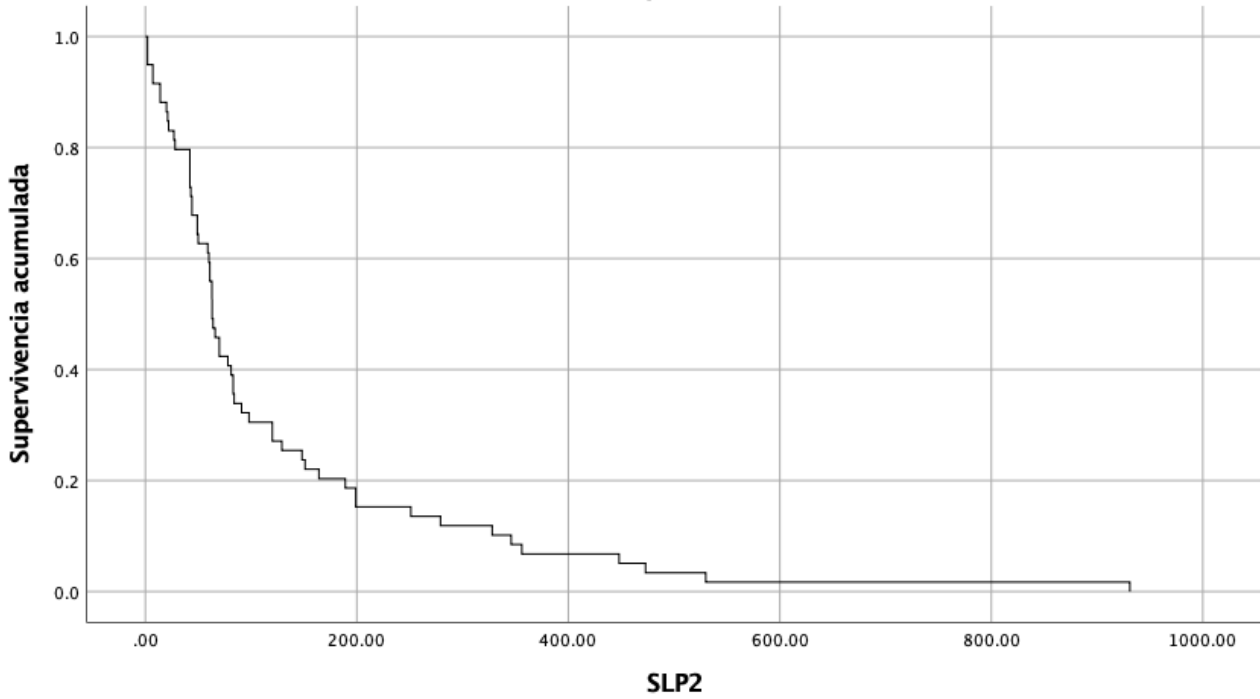
GRÁFICA 11 | SLP2 (en días)

Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
124.322	21.010	83.143	165.501	63.000	4.320	54.533	71.467

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

Función de supervivencia



## B. ESTUDIO DE COMBINACIÓN CON GEMCITABINA - DACARBAZINA

Adentrándonos ya en el estudio del esquema de gemcitabina y dacarbazina, analizaremos en un primer momento el perfil de toxicidad dentro de nuestra población, lo que ello conlleva en cuanto a reducciones o interrupciones del mismo, de cara a poder posteriormente entender mejor los resultados de supervivencia plasmados en el análisis.

### 1. DATOS EXPLORATORIOS DE LA COMBINACIÓN

#### 1.1 Perfil de Toxicidad

Se trata de un esquema terapéutico con buena tolerancia y a pesar de una alta frecuencia de eventos adversos, presenta un porcentaje de efectos secundarios graves, como podrían ser de grado 3 y 4. La toxicidad más relevante fue la hematológica, con presencia de algún tipo de toxicidad en cualquier grado en hasta el 75,8% (n=72) de los pacientes. La toxicidad más mayoritaria fue la anemia, con un 64,2% (n=61) de los pacientes padeciendo algún tipo de anemia, pero solo en 3 pacientes con anemias G3-4 (3,2%). La segunda toxicidad más frecuente fue la trombopenia, presente en el 27,4% de los pacientes (n=26), pero bajando a <3% en los grados 3 y 4. Por último contamos con la neutropenia, la cual solo la padeció un 8,4% de la población (n=8) de los cuales solo 5 pacientes presentaron G3-4 (5,3%). No se describieron ninguna neutropenia febril ni muertes tóxicas. [\[TABLA 48\]](#)

TABLA 48 | Toxicidad a Gemcitabina - Dacarbazina

Toxicidad	Cualquier Tipo	≥ G3-4
<b>Anemia</b>	64,2% (n=61)	1,1% (n=1)
<b>Trombopenia</b>	27,4% (n=26)	3,2% (n=3)
<b>Neutropenia</b>	8,4% (n=8)	5,3% (n=5)
<b>Neutropenia Febril</b>	0 % (n=0)	0 % (n=0)
<b>Total</b>	<b>75,8% (n=72)</b>	<b>9,47% (n=9)</b>

Con respecto a otras variables a tener en cuenta, destacar que solo en un 12,63% (n=12) de los pacientes precisó de transfusiones de sangre o administración de hierro intravenoso en el curso de tratamiento QT, y al 16,84% de pacientes (n=16) se les tuvo que administrar factores estimuladores de colonias por neutropenias mantenidas.

## 1.2 Datos de Reducción de Dosis, Interrupciones y Fin de Tratamiento

A pesar de la buena tolerancia hematológica al tratamiento, hasta un 7,4% de pacientes (n=7) se les tuvo que reducir la dosis del esquema de combinación durante el transcurso del mismo. A un 8,4% de los pacientes (n=8) se les tuvo que interrumpir el tratamiento de forma definitiva por deterioro de su ECOG-PS.

Si continuamos con el resto de razones para la suspensión del tratamiento, el principal de todos es la progresión clínico-radiológica, siendo el primer motivo del 73,7% de los pacientes (n=70). En 9 pacientes y ante respuesta mantenida se plantean descansos terapéuticos, en 3 pacientes dada la escasa enfermedad metastásica presente se detiene el tratamiento para proceder a un tratamiento quirúrgico y finalmente en 5 pacientes el motivo de la detención del tratamiento es su fallecimiento por motivos relacionados con la enfermedad y/o complicaciones derivadas de la misma. [\[TABLA 49\]](#)

TABLA 49 | Motivos de interrupción del tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje Valido
<b>Progresión radiológica</b>	68	71.8	71.6
<b>Progresión clínica</b>	2	2.1	2.1
<b>Descanso</b>	9	9.5	9.5
<b>Resección</b>	3	3.2	3.2
<b>ECOG</b>	8	8.4	8.4
<b>Exitus</b>	5	5.3	5.3
<b>Perdidos por el sistema</b>	2	2.1	

## 2. EFECTIVIDAD DE LA COMBINACIÓN

### 2.1 Generalidades

A modo introductorio revisaremos cuestiones básicas que hacen referencia a la efectividad del esquema quimioterápico. Del total de pacientes que recibieron el tratamiento, la media de ciclos administrados fue de 8,65 (2-38 ciclos), con una mediana de 6 ciclos. [GRÁFICA 12] La TRO fue del 22,1% (n=21), con una estabilización del 30,5% (n=29), un 45,3% (n=43) de progresiones como mejor respuesta y un 1,1% de exitus (n=1) que se dieron antes de la primera valoración de respuesta. [TABLA 50]

GRÁFICA 12 | Número de ciclos administrados de Gemcitabina-Dacarbazina

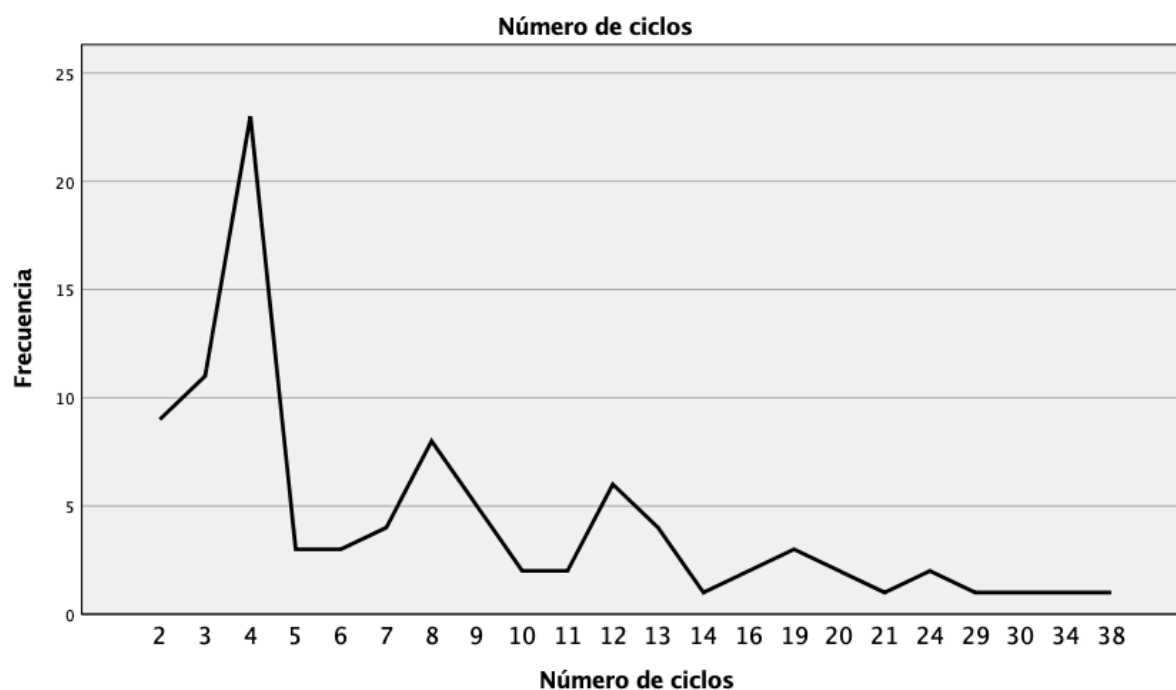


TABLA 50 | Tipos de Mejor Respuesta

Mejor Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
Respuesta Completa	2	2.1
Respuesta Parcial	19	20
Enfermedad Estable	29	30.5
Progresión de la Enfermedad	44	46.3
Exitus	1	1.1

## 2.2 Análisis de Supervivencia

### 2.2.1 Supervivencia Libre de Progresión

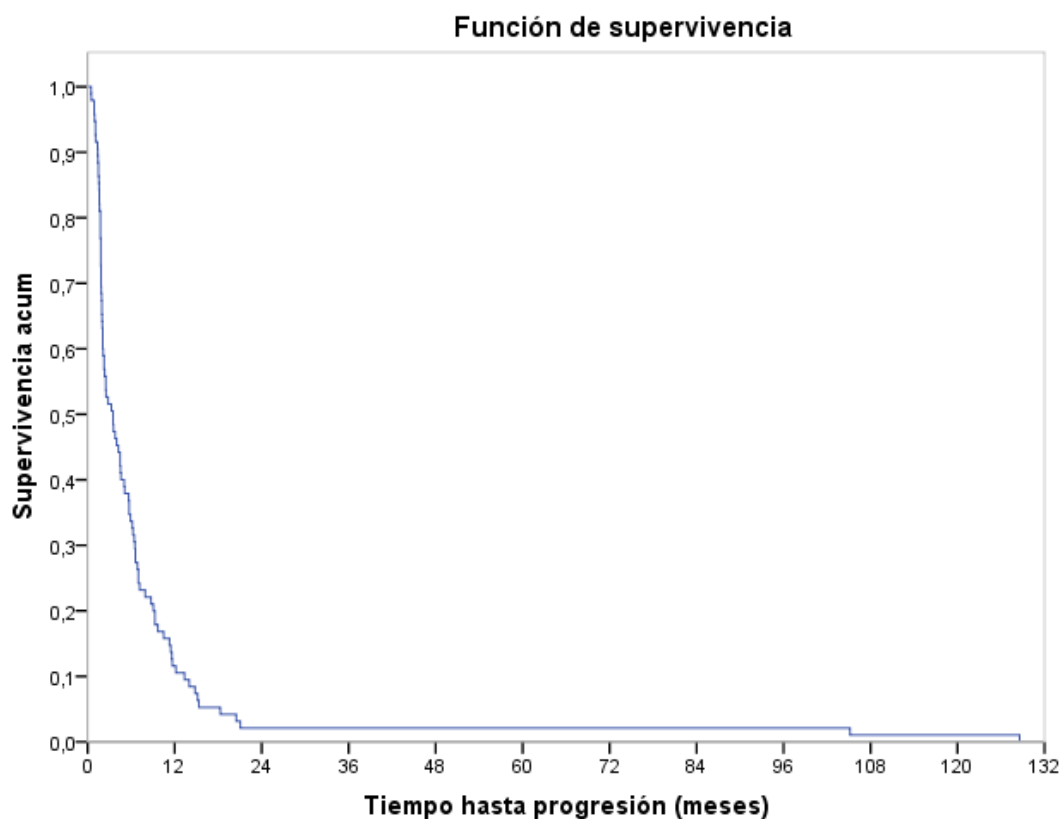
Uno de los principales objetivos del estudio ha sido analizar los datos de SLP en esta población, reflejando una mediana de SLP de 3,5 meses (IC 95% 1,85-5,15 meses). Se tiene que el 11,6% de los pacientes no han presentado evento a los 12 meses.

[TABLA 51 y GRÁFICA 13].

TABLA 51 | Datos de SLP con esquema de combinación

Evento Progresión								
Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.	P75	P25
95	95	0	0,0 %	3,50	1,85	5,15	1,80	7,00

GRÁFICA 13 | K-M de SLP con esquema de combinación



### 2.2.2 Duración Media de la Respuesta

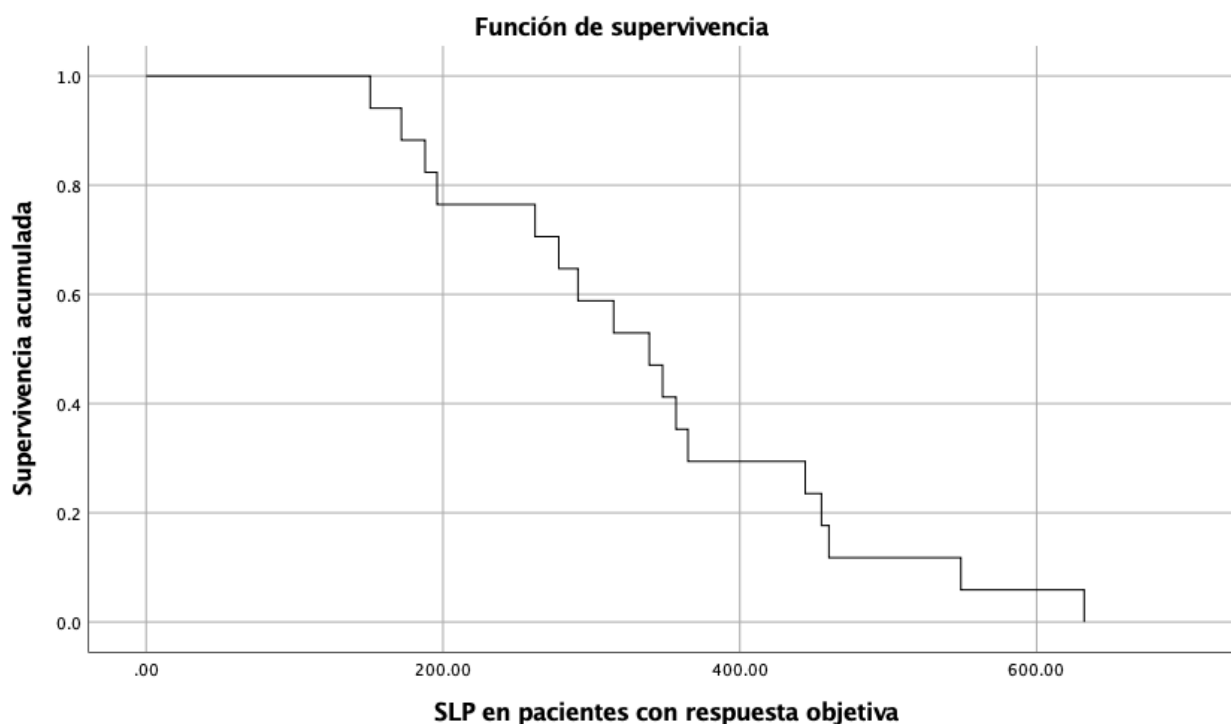
Dentro de aquellos tumores que presentan algún tipo de respuesta (respuesta completa o respuesta parcial) la mediana de duración de la respuesta para este subgrupo es de 11,3 meses (IC 95% 8,74-13,85 meses | DE 1,30). [GRÁFICA 14]

GRÁFICA 14 | Duración de respuesta en pacientes con respuesta objetiva

#### Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Estimación	Desv. Error	Media <sup>a</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
341.294	32.600	277.398	405.191	339.000	39.102	262.361	415.639

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.



### 2.2.3 Supervivencia Global

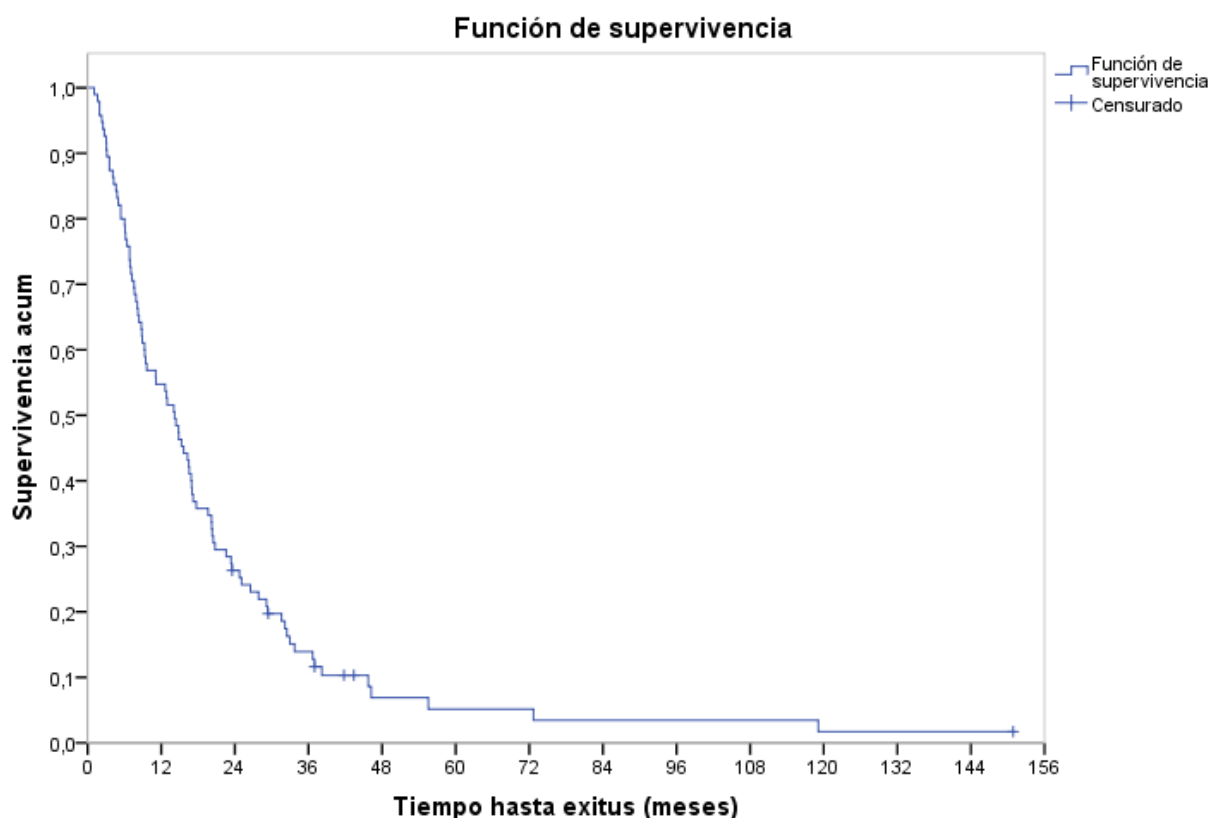
Los datos de supervivencia global a fecha 14/04/2023 en toda la población a estudio es de 14,2 meses (IC 95% 10,23-18 meses) si tomamos como punto de referencia la administración del primer ciclo de gemcitabina-dacarbazina [TABLA 52 y GRÁFICA 15].



TABLA 52 | Datos de SG

Evento Muerte								
Total	Nº evento	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.	P75	P25
95	89	6	6,3 %	14,17	10,23	18,10	6,83	25,10

GRÁFICA 15 | K-M de SG con el esquema de combinación



## 2.3 Retratamiento

Tras progresión, 4 pacientes fueron retratados nuevamente con el esquema de gemcitabina y dacarbazina, de los cuales 3 presentaron enfermedad estable como mejor respuesta (75%) y 1 paciente progresó en la primera reevaluación. De media recibieron 7,5 ciclos (3-10 ciclos). La mediana de SLP de este pequeño subgrupo de pacientes fue de 1,8 meses (IC 95% 0-5,29 meses) [GRÁFICA 16]. En la TABLA 53 se resumen las características de cada paciente y sus datos de respuesta y supervivencia tanto en el tratamiento como en el retratamiento.

## GRÁFICA 16 | SLP en el subgrupo que realizó retratamiento

Estimación	Desv. Error	Media <sup>b</sup>		Estimación	Desv. Error	Mediana	
		Intervalo de confianza de 95 %				Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
108.000	39.088	31.388	184.612	55.000	53.000	.000	158.880

a. Rechallenge = 1

b. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

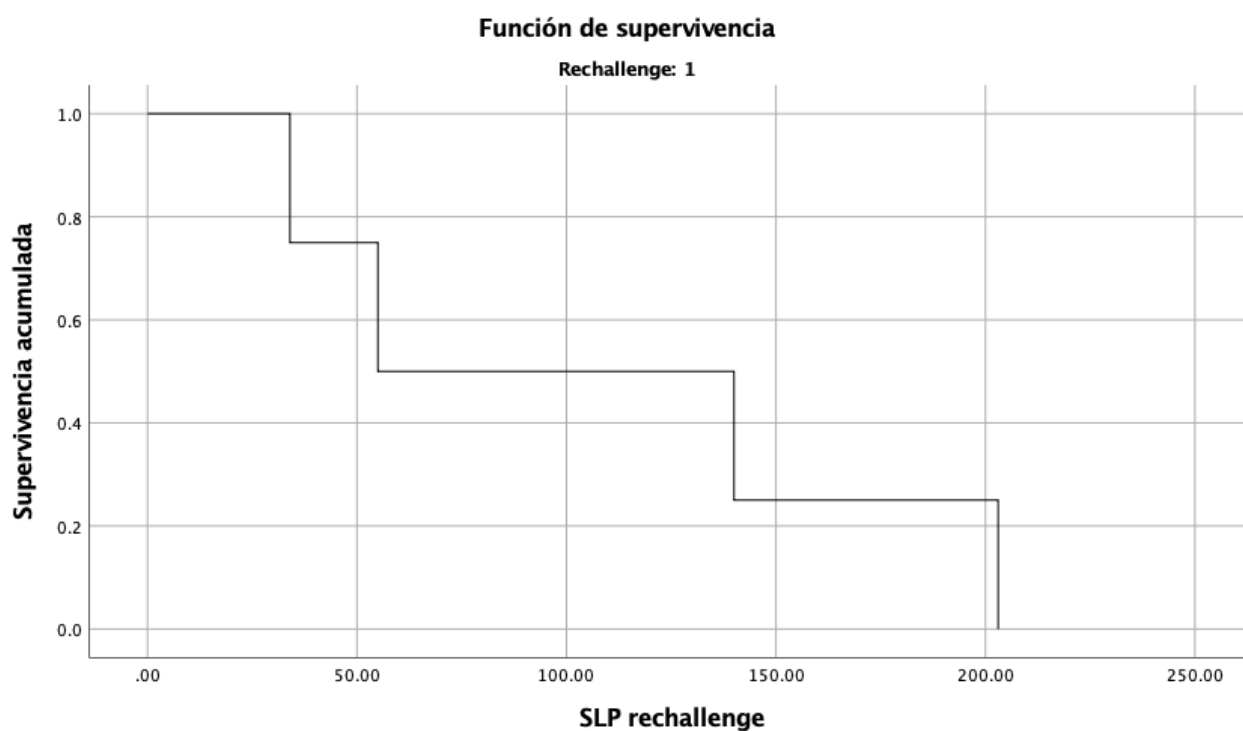


TABLA 53 | Características de pacientes retratados

Paciente	Histología	SLP 1	Mejor Respuesta 1	Tiempo hasta 2° G-D	SLP 2	Mejor Respuesta 2
1	TVNP	5,6 meses	EE	14,5 meses	1,1 meses	PD
2	LMS	5,9 meses	RP	2,5 meses	6,8 meses	EE
3	LMS	3,8 meses	RP	3,5 meses	1,83 meses	EE
4	Condrosarcoma	1,9 meses	PD	6,3 meses	3,5 meses	EE

## C. ESTUDIO DE FACTORES PRONÓSTICOS

### 1. ANÁLISIS INFERENCIAL EN DATOS DE SLP

#### 1.1 Análisis Bivariante

De cara a realizar esta segunda parte del estudio, tras el estudio de la SLP en la población global, se ha comparado si la supervivencia se modifica en función de diferentes factores de riesgo preestablecidos y recogidos en la literatura así como en la introducción de esta memoria.. Para ello se ha utilizado el estimador producto límite de Kaplan-Meier, haciendo el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank) por parejas de grupos. En el siguiente apartado se utilizará la regresión de Cox, para estimar un modelo que analice la influencia de las covariables sobre el riesgo de aparición de complicaciones de forma conjunta.

A continuación, se expondrán únicamente aquellos factores de riesgo que dentro del análisis bivariante han presentado una significación estadística, así como aquellos factores de riesgo dignos de mención. Se recogerán en una tabla final todos aquellos factores no estadísticamente significativos analizados.

##### 1.1.1 Sexo

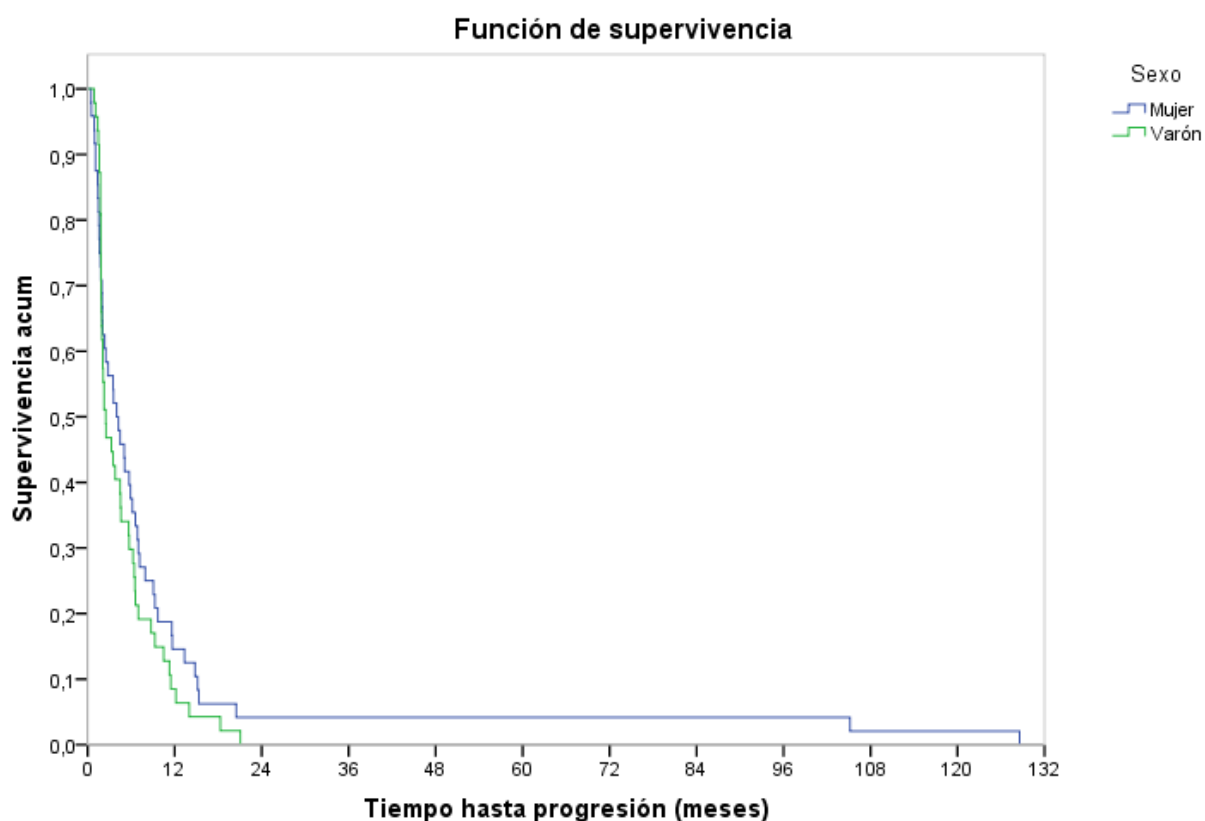
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Sexo (Mujer, Varón) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,255; p-valor=0,263). **[TABLA 54 y GRÁFICA 17]**

TABLA 54 | Datos de SLP en función del sexo

Evento Progresión							
Sexo	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Mujer	48	48	0	0,0 %	4,00	1,51	6,49
Varón	47	47	0	0,0 %	2,50	0,98	4,02
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,85</b>	<b>5,15</b>

GRÁFICA 17 | K-M de SLP en función del sexo



### 1.1.2 Histología - Leiomioma

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Histología Leiomioma (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos

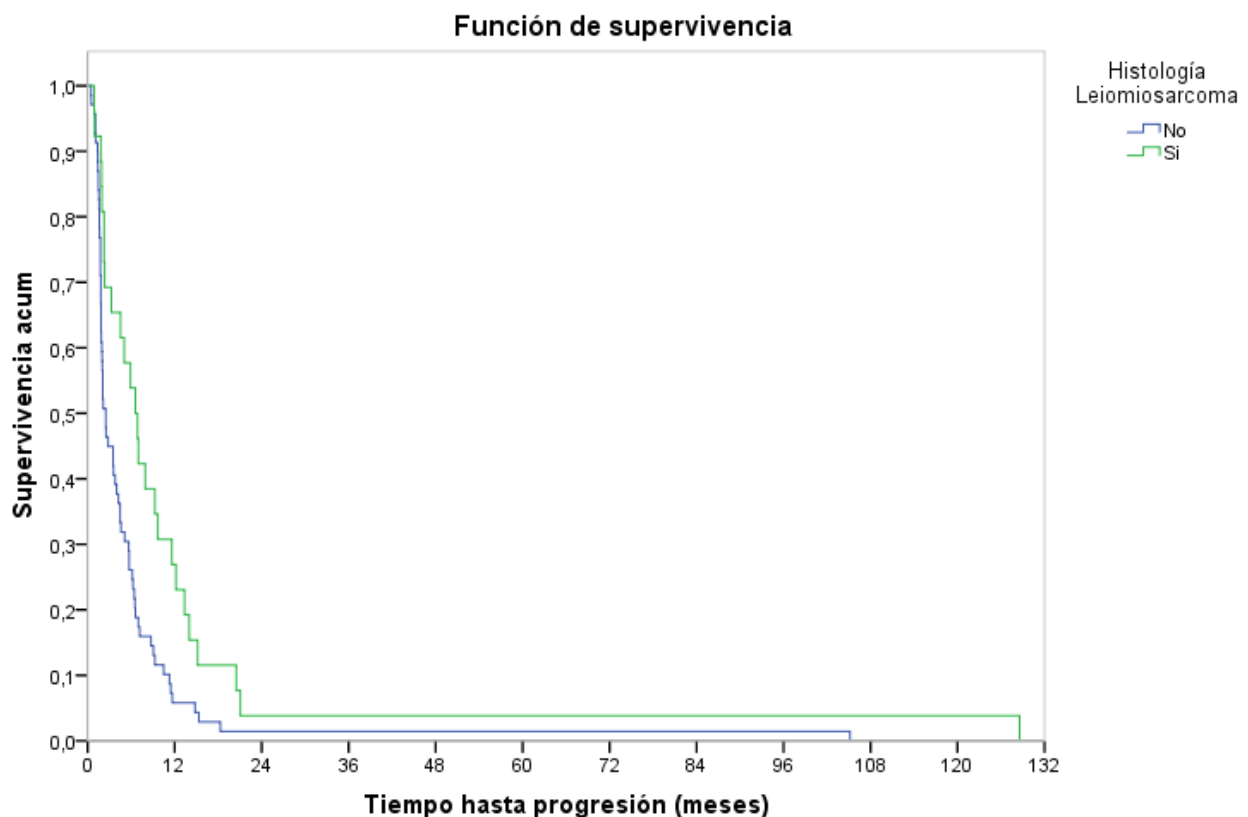
## Resultados

grupos (estadístico=7,886; p-valor=0,005). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo No, es decir, el grupo que no presenta Histología Leiomiocarcinoma tiene un tiempo de supervivencia menor. [TABLA 55 y GRÁFICA 18]

TABLA 55 | Datos de SLP en función de Histología - LMS

Evento Progresión							
Histología LMS	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	69	69	0	0,0 %	2,50	1,69	3,31
Sí	26	26	0	0,0 %	6,57	4,11	9,02
Total	95	95	0	0,0 %	3,50	1,85	5,15

GRÁFICA 18 | K-M de SLP en función de Histología - LMS



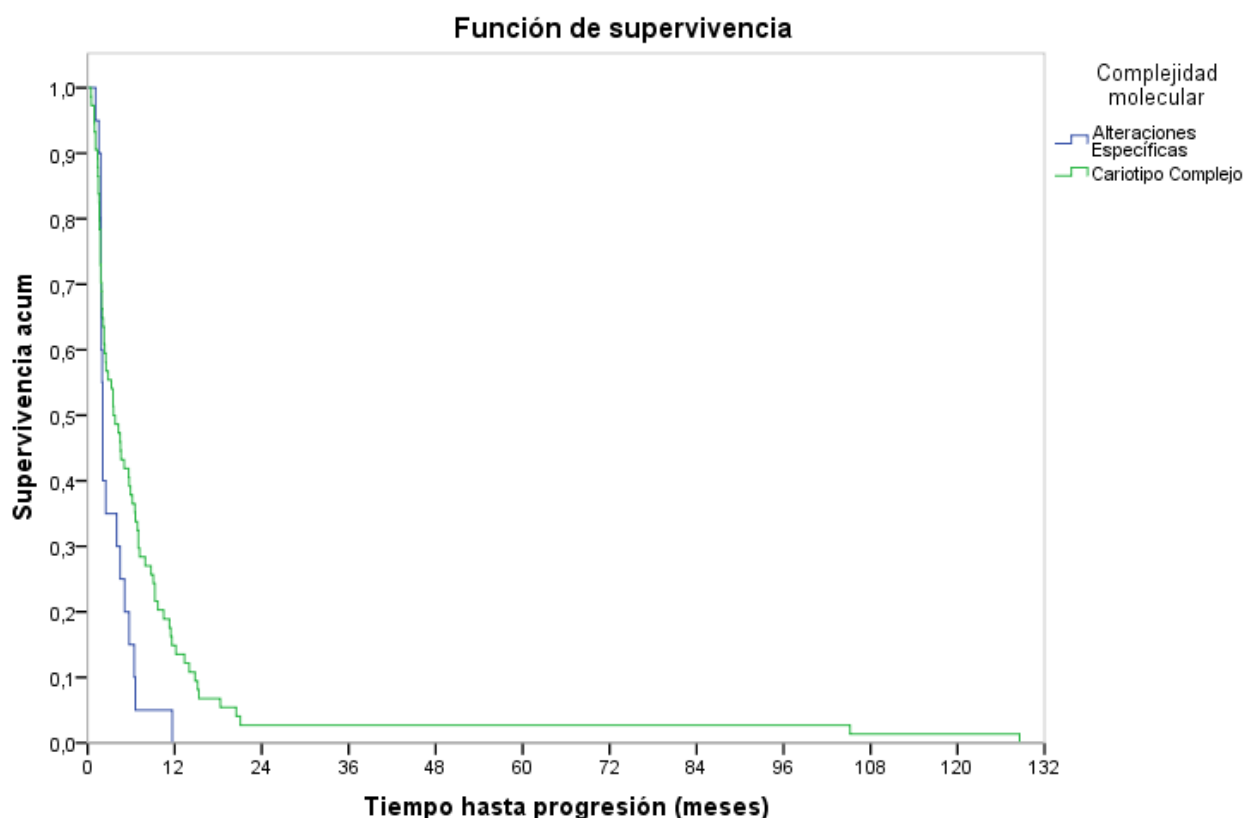
### 1.1.3 Complejidad Molecular

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Complejidad molecular (Alteraciones Específicas, Cariotipo Complejo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que si hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,451; p-valor=0,035). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo Alteraciones específicas, es decir, el grupo que que presenta Alteraciones específicas tiene un tiempo de supervivencia menor. [TABLA 56 y GRÁFICA 19]

TABLA 56   Datos de SLP en función de la complejidad molecular							
Evento Progresión							
Complejidad molecular	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Alteraciones Específicas	20	20	0	0,0 %	2,07	1,97	2,16
Cariotipo Complejo	74	74	0	0,0 %	3,57	1,78	5,36
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,27</b>	<b>1,68</b>	<b>4,85</b>

## GRÁFICA 19 | K-M de SLP en función de complejidad molecular

1.1.4 Subtipos Translocados

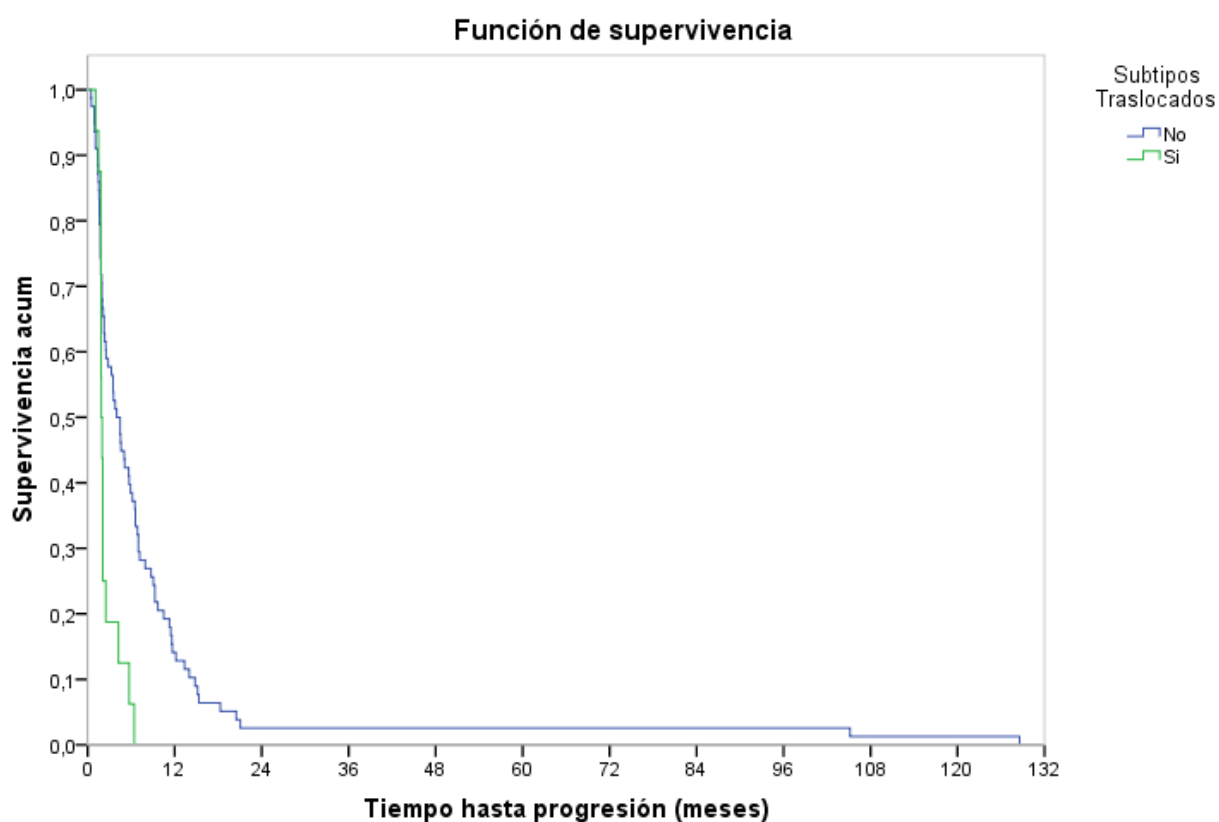
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Subtipos Traslocados (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,663; p-valor=0,002). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo Sí, es decir, el grupo que sí presenta Subtipos Traslocados tiene un tiempo de supervivencia menor. **[TABLA 57 y GRÁFICA 20]**

TABLA 57 | Datos de SLP en función de histología con translocación

Evento Progresión							
Subtipos Translocados	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	78	78	0	0,0 %	4,00	2,72	5,28
Sí	16	16	0	0,0 %	1,87	1,54	2,19
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,27</b>	<b>1,68</b>	<b>4,85</b>

GRÁFICA 20 | K-M de SLP en función de histología con translocación



### 1.1.5 Ki67 al diagnóstico

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Ki67 al diagnóstico ( $\leq 25$ ,  $<26\leq 40$ ,  $<41\leq 60$  y  $>60$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.



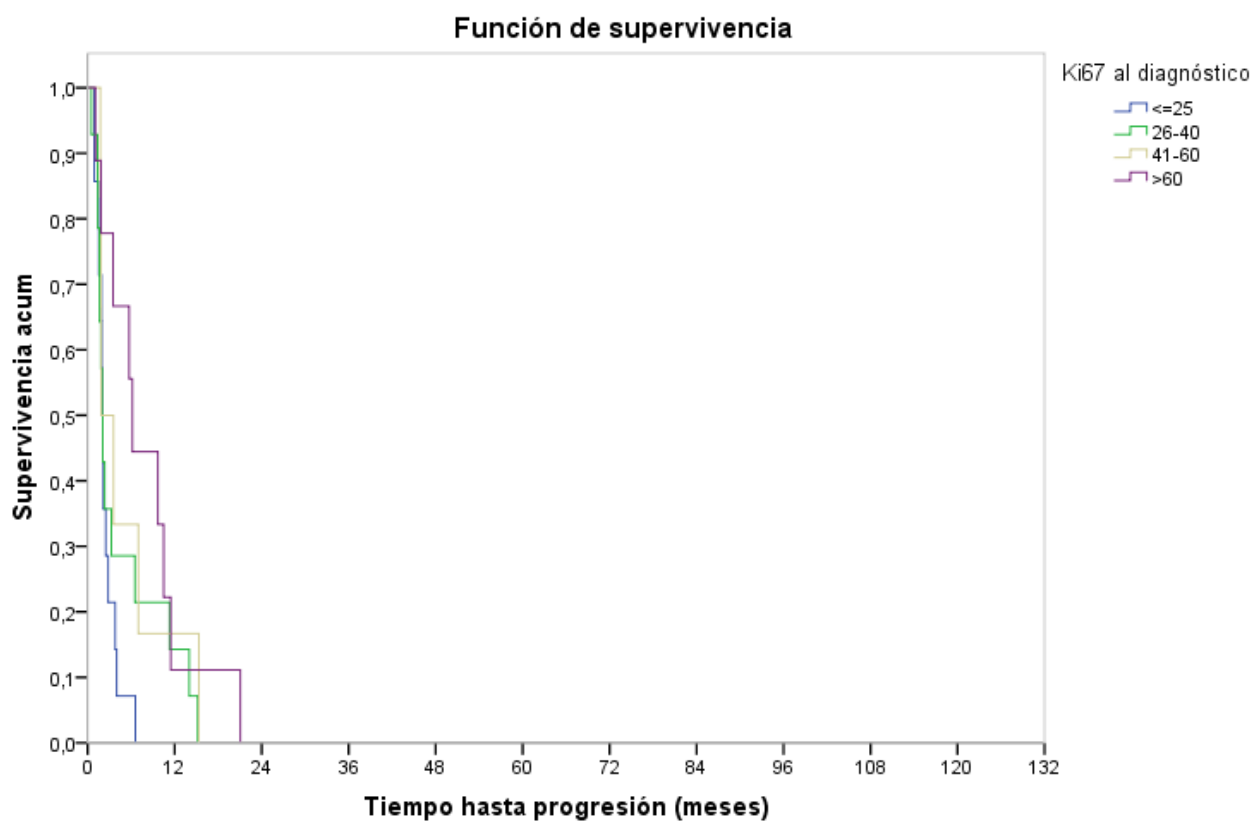
## Resultados

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=5,635; p-valor=0,018). A menor Ki67 al diagnóstico mayor riesgo. [TABLA 58 y GRÁFICA 21]

TABLA 58 | Datos de SLP en función del Ki67

Evento Progresión							
Ki67 al diagnóstico	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤25	14	14	0	0,0 %	2,07	1,89	2,25
<26-≤40	14	14	0	0,0 %	2,03	1,54	2,52
<41-≤60	6	6	0	0,0 %	1,87	0,00	3,95
>60	9	9	0	0,0 %	6,17	4,90	7,43
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>2,13</b>	<b>1,63</b>	<b>2,63</b>

GRÁFICA 21 | K-M de SLP en función de Ki67



### 1.1.6 Número de Líneas

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Número de línea estratificado (1ª Línea, 2ª Línea, 3ª Línea y sucesivas) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=1,433; p-valor=0,489). [TABLA 59 y GRÁFICA 22]

GRÁFICA 22 | K-M de SLP en función de línea de QT

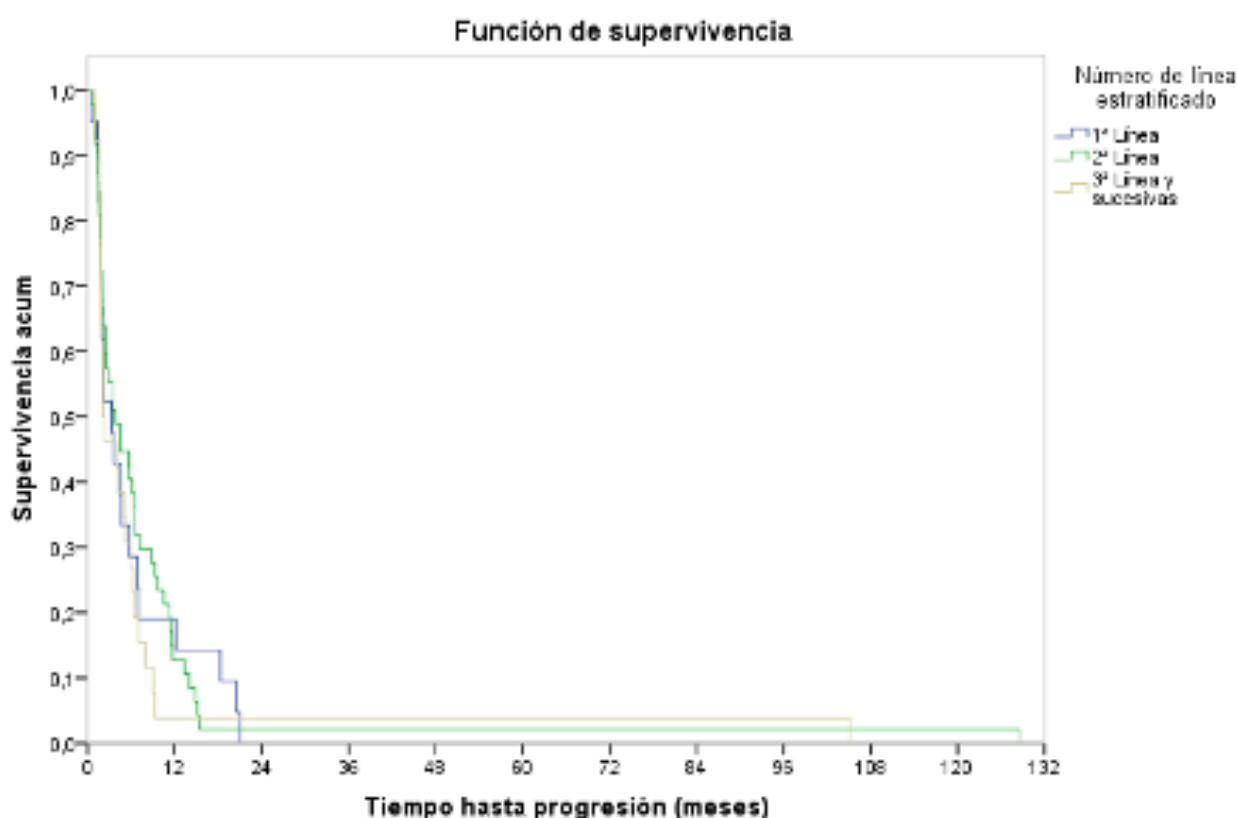


TABLA 59 | Datos de SLP en función de línea de QT

Evento Progresión							
Número de línea estratificado	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
1ª Línea	21	21	0	0,0 %	3,27	1,55	4,99
2ª Línea	47	47	0	0,0 %	3,80	1,61	5,99
3ª Línea y sucesivas	26	26	0	0,0 %	2,07	0,00	4,13
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,86</b>	<b>5,14</b>

### 1.1.7 Localización de la recaída

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Localización recaída estratificado (Locorregional, Pulmón, Hepática, Multisistémica y Otros) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=9,747; p-valor=0,045). Comparando los grupos dos a dos se concluye que la curva de supervivencia del grupo de Multisistémica es significativamente superior a los grupos Locorregional (estadístico=3,851; p-valor=0,050) (aunque la significación se encuentra en el punto crítico) y Pulmón (estadístico=7,638; p-valor=0,006); lo mismo pasa con el grupo Hepática cuya curva de supervivencia es significativamente superior al grupo Pulmón (estadístico=5,378; p-valor=0,020), aunque se observa que del grupo de hepática solo tenemos dos casos. Por tanto, existe más riesgo en los grupos Locorregional y Pulmón que en el grupo Multisistémica; y también existe más riesgo en el grupo Pulmón que en el grupo Hepática. En el grupo Otros no se encuentran diferencias significativas con el resto. **[TABLA 60 y GRÁFICA 23]**

## GRÁFICA 23 | K-M de SLP en función de localización de recaída

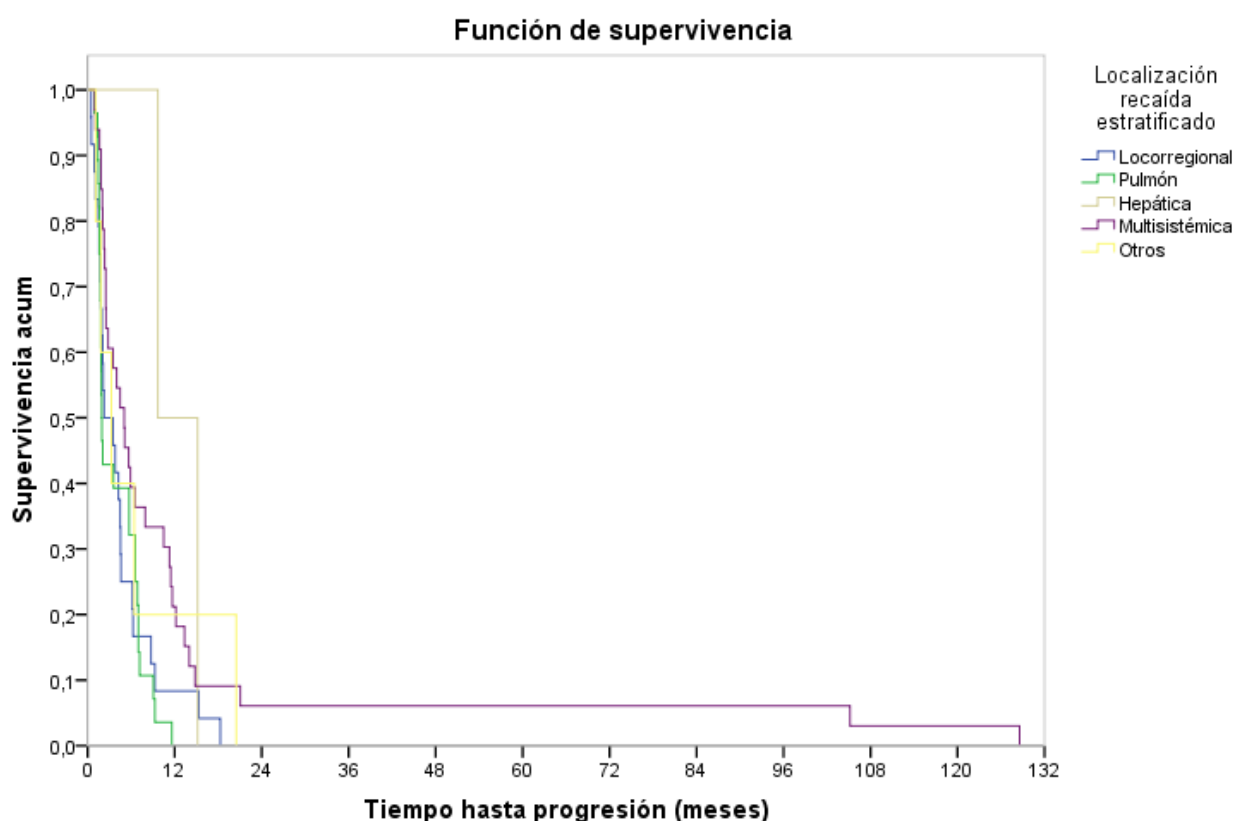


TABLA 60 | Datos de SLP en función de localización de la recaída

Evento Progresión							
Localización	Total	N°	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C.	I.C.
Locorregional	24	24	0	0,0 %	2,27	0,19	4,35
Pulmón	28	28	0	0,0 %	1,93	1,63	2,24
Hepática	2	2	0	0,0 %	9,70	-	-
Multisistémica	33	33	0	0,0 %	5,03	2,59	7,47
Otros	5	5	0	0,0 %	3,27	0,12	6,42
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,82</b>	<b>5,18</b>

También se realizó una estratificación diferente atendido a recaída locorregional vs recaída sistémica/visceral. De igual forma, y mediante el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=5,525; p-valor=0,063).

## Resultados

Un segundo subanálisis realizado fue comparar la SLP en aquellos pacientes con afectación pulmonar única, para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,740; p-valor=0,029). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo Sí, es decir, el grupo que sí presenta Metástasis pulmonares únicas tiene un tiempo de supervivencia menor.

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Metástasis pulmonares únicas (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión. [TABLA 61 y GRÁFICA 24]

GRÁFICA 24 | K-M de SLP en función de afectación pulmonar única

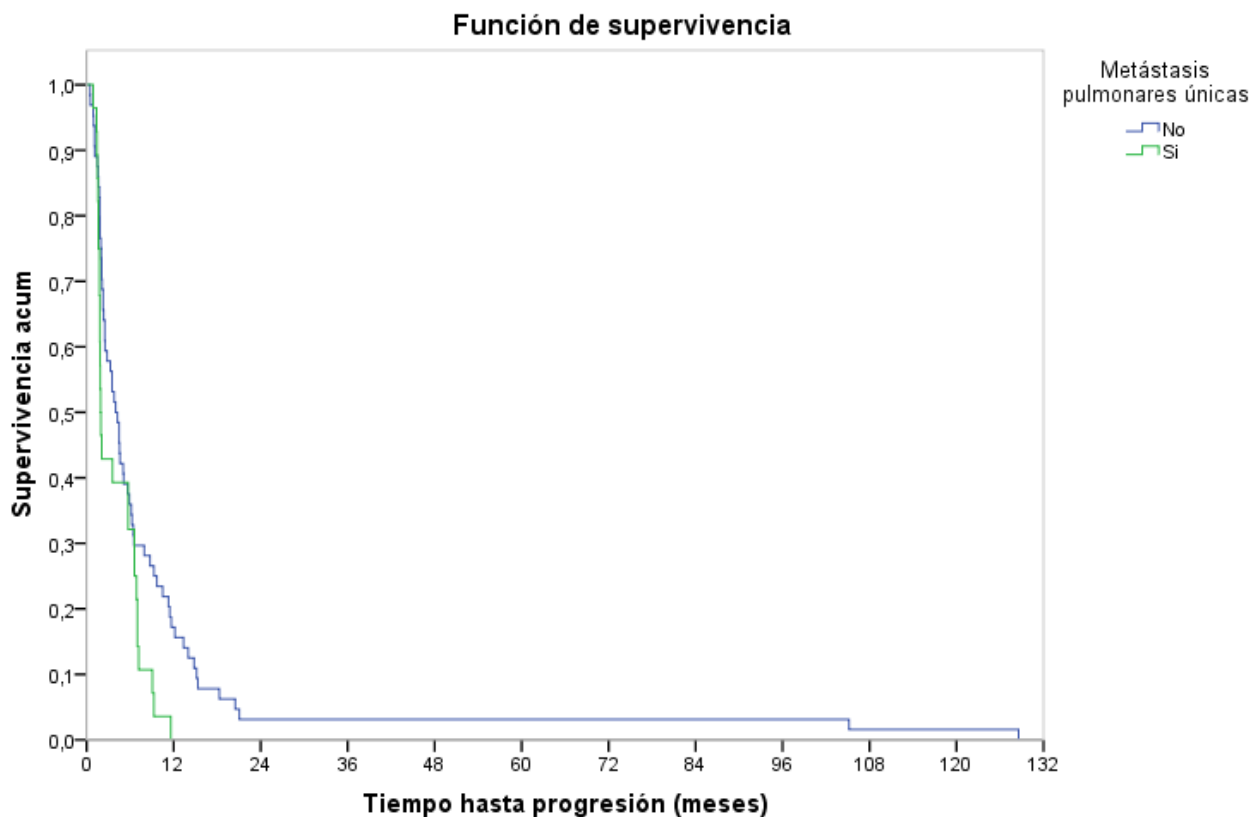


TABLA 61 | Datos de SLP en función de afectación pulmonar única

Evento Progresión							
Metástasis pulmonares	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	64	64	0	0,0 %	4,00	2,76	5,24
Sí	28	28	0	0,0 %	1,93	1,63	2,24
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>92</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,82</b>	<b>5,18</b>

### 1.1.8 Estadio metastásico

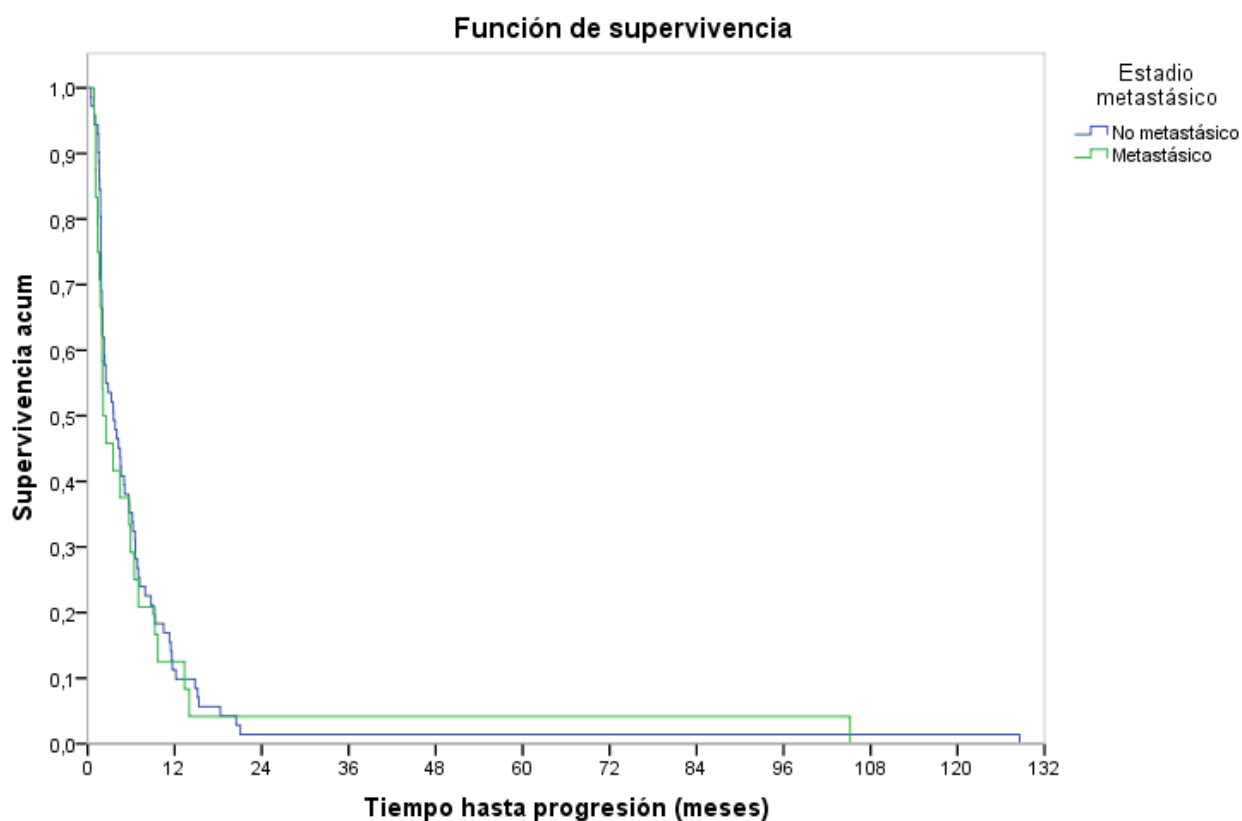
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadio metastásico (No metastásico, Metastásico) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,278; p-valor=0,598). [TABLA 62 y GRÁFICA 25]

TABLA 62 | Datos de SLP en función de debut metastásico

Evento Progresión							
Estadio metastásico	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No metastásico	71	71	0	0,0 %	3,57	1,81	5,33
Metastásico	24	24	0	0,0 %	2,13	0,33	3,93
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,85</b>	<b>5,15</b>

## GRÁFICA 25 | K-M de SLP en función de debut metastásico

1.1.9 Tasa de Respuestas Objetivas

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Tasa de Respuestas Objetivas (EE/PD/Exitus, RC/RP) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=18,134; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo EE/PD/Exitus, es decir, el grupo EE/PD/Exitus tiene un tiempo de supervivencia menor. [TABLA 63 y GRÁFICA 26]

GRÁFICA 26 | K-M de SLP en función de TRO

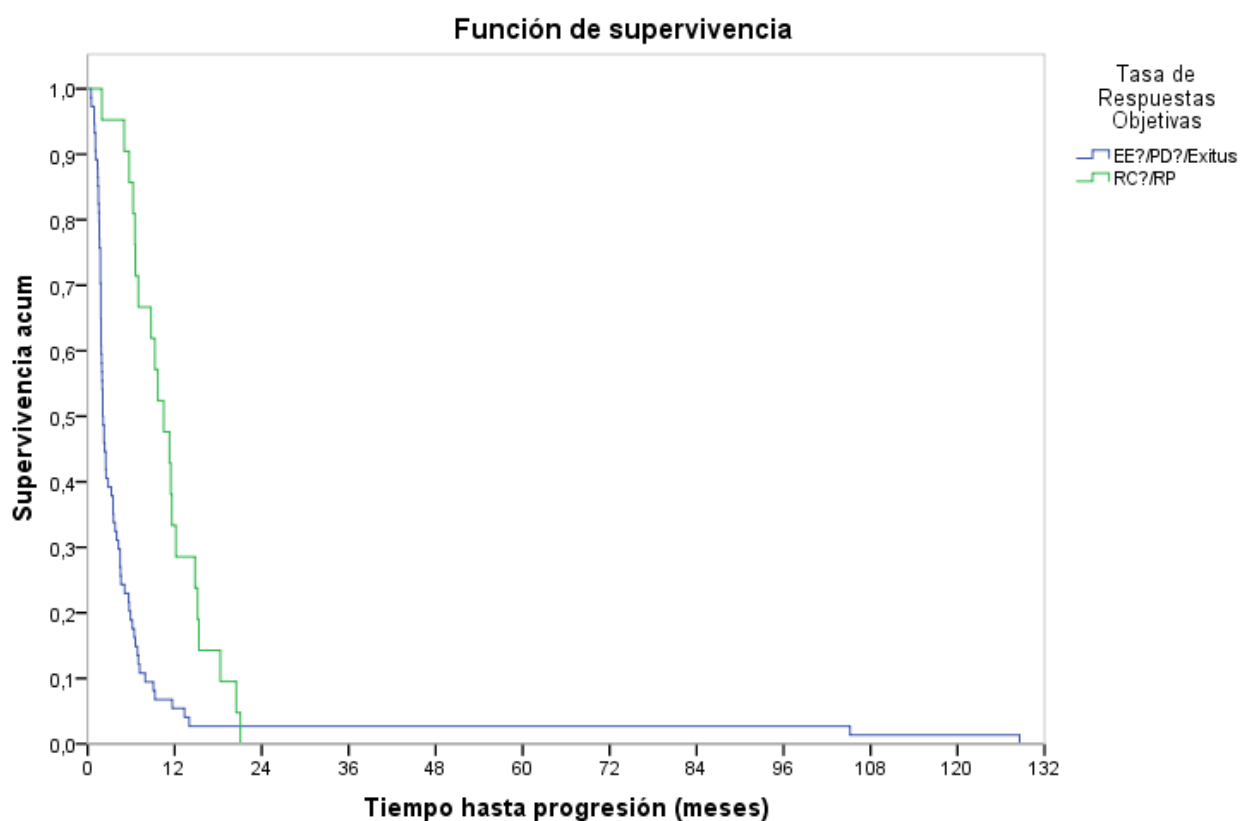


TABLA 63 | Datos de SLP en función de TRO

Evento Progresión							
TRO	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
EE/PD/Exitus	74	74	0	0,0 %	2,07	1,72	2,42
RC/RP	21	21	0	0,0 %	10,50	7,46	13,54
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>95</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,50</b>	<b>1,85</b>	<b>5,15</b>

### 1.1.10 NLR previo inicio QT

Se han probado diferentes puntos de corte para la variable, según muestra y estudios anteriores (2,5; 3,0 y mediana (3,6)), obteniéndose el mismo resultado, quedándonos al final con 2,5 igual que en SG. En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por NLR previo ( $\leq 2,5$ ,



## Resultados

>2,5) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,921; p-valor=0,166). [TABLA 64 y GRÁFICA 27]

GRÁFICA 27 | K-M de SLP en función de NLR previo inicio QT

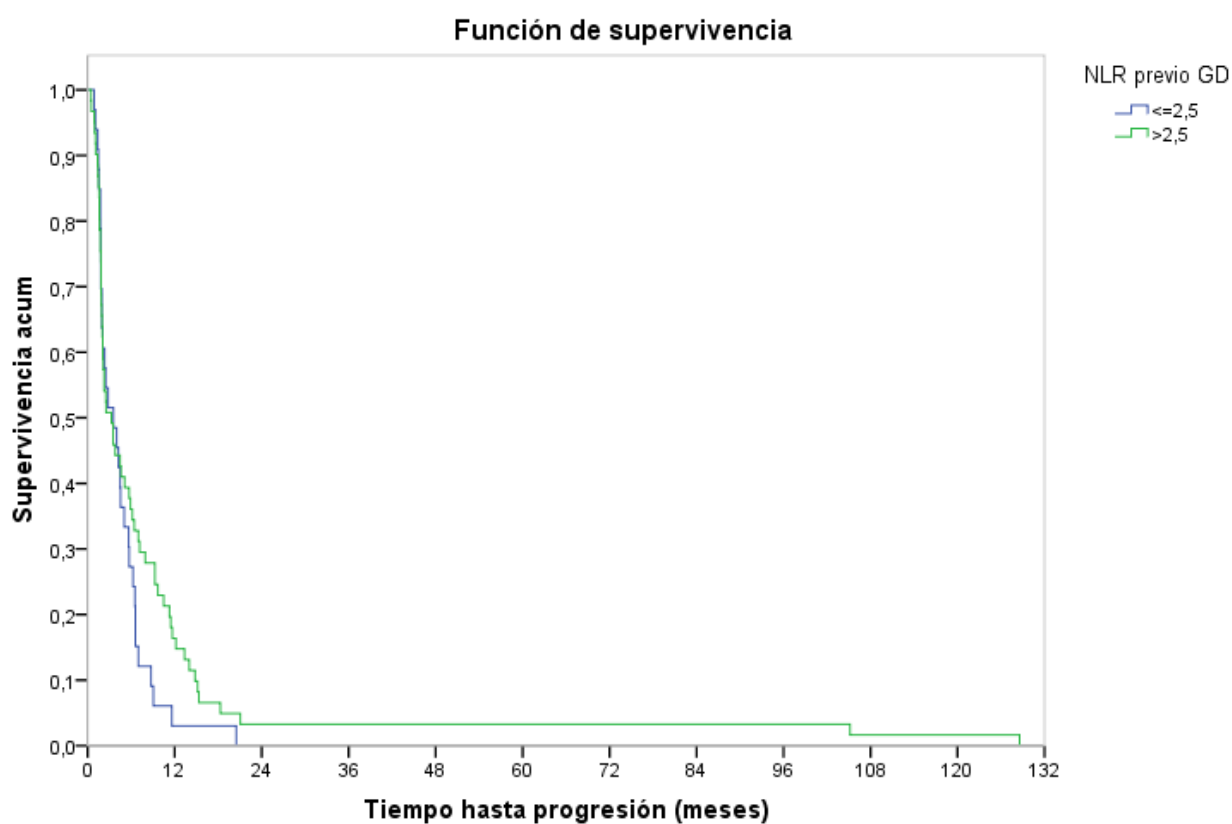


TABLA 64 | Datos de SLP en función de NLR previo inicio QT

Evento Progresión							
NLR previo	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤2,5	33	33	0	0,0 %	3,57	1,43	5,70
>2,5	61	61	0	0,0 %	3,27	1,67	4,86
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,27</b>	<b>1,68</b>	<b>4,85</b>

### 1.1.11 PLR previo inicio QT

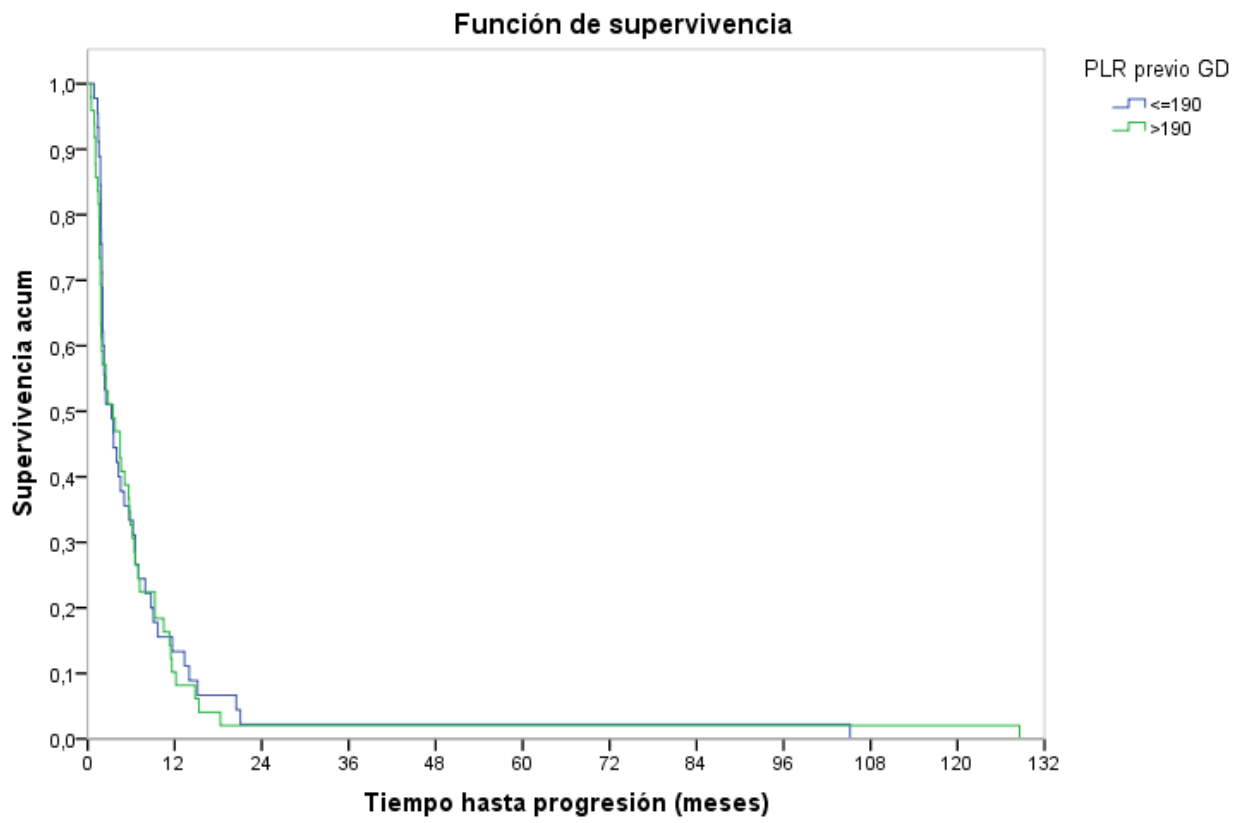
Se han probado diferentes puntos de corte para la variable, según muestra y estudios anteriores (190 y mediana (201)), obteniéndose el mismo resultado, quedándonos al final con 190 igual que en SG. En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por PLR previo ( $\leq 190$ ,  $>190$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Progresión.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,132; p-valor=0,716). **[TABLA 65 y GRÁFICA 28]**

TABLA 65 | Datos de SLP en función de PLR previo inicio QT

Evento Progresión							
PLR previo	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
$\leq 190$	45	45	0	0,0 %	3,27	1,56	4,98
$>190$	49	49	0	0,0 %	3,50	1,25	5,75
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>94</b>	<b>0</b>	<b>0,0 %</b>	<b>3,27</b>	<b>1,68</b>	<b>4,85</b>

GRÁFICA 28 | K-M de SLP en función de PLR previo inicio QT



## 1.1.12 Otras variables no significativas analizadas para la SLP

TABLA 66   Variables no significativas de SLP	
Variable (SLP)	P (Kaplan-Meier)
Histología TFS	0,476
Histología Sarcoma NOS	0,058
Grado histológico al diagnóstico	0,171
Leucocitos al inicio ( $\leq 5400$ , $>5400-\leq 7100$ , $>7100-\leq 9400$ , $>9400$ )	0,442
Leucocitos fin ( $\leq 5400$ , $>5400-\leq 7200$ , $>7200-\leq 10700$ , $>10700$ )	0,150
Leucocitos diferencia ( $\leq -1800$ , $>-1800-\leq 600$ , $>600-\leq 3300$ , $>3300$ )	0,528
Neutrofilos al inicio ( $\leq 3400$ , $>3400-\leq 4600$ , $>4600-\leq 6550$ , $>6550$ )	0,788
Neutrofilos al inicio ( $\leq 7500$ , $>7500$ )	0,791
Neutrofilos fin ( $\leq 3300$ , $>3300-\leq 4800$ , $>4800-\leq 7400$ , $>7400$ )	0,067
Neutrofilos diferencia ( $\leq -1500$ , $>-1500-\leq 600$ , $>600-\leq 2100$ , $>2100$ )	0,405
Linfocitos al inicio ( $\leq 900$ , $>900-\leq 1300$ , $>1300-\leq 1800$ , $>1800$ )	0,217
Linfocitos al inicio ( $\leq 1000$ , $>1000$ )	0,778
Linfocitos fin ( $\leq 800$ , $>800-\leq 1200$ , $>1200-\leq 1700$ , $>1700$ )	0,982
Linfocitos diferencia ( $\leq -500$ , $>-500-\leq -100$ , $>-100-\leq 300$ , $>300$ )	0,559
Plaquetas al inicio ( $\leq 200000$ , $>200000-\leq 257000$ , $>257000-\leq 359000$ , $>359000$ )	0,992
Plaquetas fin ( $\leq 150000$ , $>150000-\leq 211000$ , $>211000-\leq 287000$ , $>287000$ )	0,217
Plaquetas diferencia ( $\leq -154000$ , $>-154000-\leq -57000$ , $>-57000-\leq 20000$ , $>20000$ )	0,310
Albúmina inicio ( $\leq 3,4$ , $>3,4-\leq 3,9$ , $>3,9-\leq 4,2$ , $>4,2$ )	0,861
Albúmina inicio ( $<3,3$ , $\geq 3,3$ )	0,391
Albúmina fin ( $\leq 3,3$ , $>3,3-\leq 3,7$ , $>3,7-\leq 4,0$ , $>4,0$ )	0,452
Albúmina diferencia ( $\leq -0,5$ , $>-0,5-\leq -0,2$ , $>-0,2-\leq 0,1$ , $>0,1$ )	0,281
ADE inicio ( $\leq 14,95$ , $>14,95-\leq 16,60$ , $>16,60-\leq 18,25$ , $>18,25$ )	0,871
ADE inicio ( $\leq 15,00$ , $>15,00$ )	0,327
ADE fin ( $\leq 16,00$ , $>16,00-\leq 17,30$ , $>17,30-\leq 19,20$ , $>19,20$ )	0,249
ADE diferencia ( $\leq -1,10$ , $>-1,10-\leq 0,75$ , $>0,75-\leq 2,15$ , $>2,15$ )	0,470
LDH inicio ( $\leq 157,0$ , $>157,0-\leq 190,5$ , $>190,5-\leq 250,0$ , $>250,0$ )	0,736
LDH fin ( $\leq 178,0$ , $>178,0-\leq 211,0$ , $>211,0-\leq 286,0$ , $>286,0$ )	0,082
LDH diferencia ( $\leq -13,0$ , $>-13,0-\leq 24,0$ , $>24,0-\leq 63,0$ , $>63,0$ )	0,369

## 1.2 Regresión de COX para SLP

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes: [TABLA 67]

TABLA 67   Variables incluidas		
Covariable	Valor	Significado del valor
Histología Leiomiocarcinoma	0	No
	1*	Sí
Complejidad molecular	0	Alteraciones Específicas Cariotipo
	1*	Complejo
Subtipos traslocados	0*	No
	1	Sí
Ki67 al diagnóstico		Continua
Localización recaída estratificada	1	Locorregional
	2	Pulmón
	3	Hepática
	4	Multisistémica
	5*	Otros
Metástasis pulmonares únicas	0*	No
	1	Sí
Tasa de Respuestas Objetivas	0	EE/PD/Exitus
	1*	RC/RP
L-Sarcomas	0*	No
	1	Sí
* categoría de referencia		

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento progresión, de forma conjunta. Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia son las variables que han sido detectadas como significativas con Kaplan-Meier, especificadas en el apartado anterior. Prestando especial atención desde el punto de vista de la importancia médica a las variables Histología Leiomiocarcinoma, Complejidad molecular, Subtipos traslocados, Tasa de respuestas objetivas y L-Sarcomas. Por tanto después de probar diferentes modelos con todas las variables se prescindido de las variables Ki67 al diagnóstico (además, presenta pocos casos), de Localización recaída estratificada

(además, presentaba pocos casos en alguna categoría) y de Metástasis pulmonares únicas.

El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

En el siguiente cuadro se muestra información más detallada acerca del modelo (94 pacientes). **[TABLA 68]**

TABLA 68   Modelo de regresión de COX					
Covariable	Estimación del coeficiente ( $B_i$ )	S.E. de la estimación	Sig.	Exp(B) (H.R.)	IC (H.R.) 95%
Subtipos traslocados	0,627	0,298	0,036	1,872	1,743-4,893
Tasa de Respuestas Objetivas	0,999	0,269	0,000	2,715	1,603-4,599

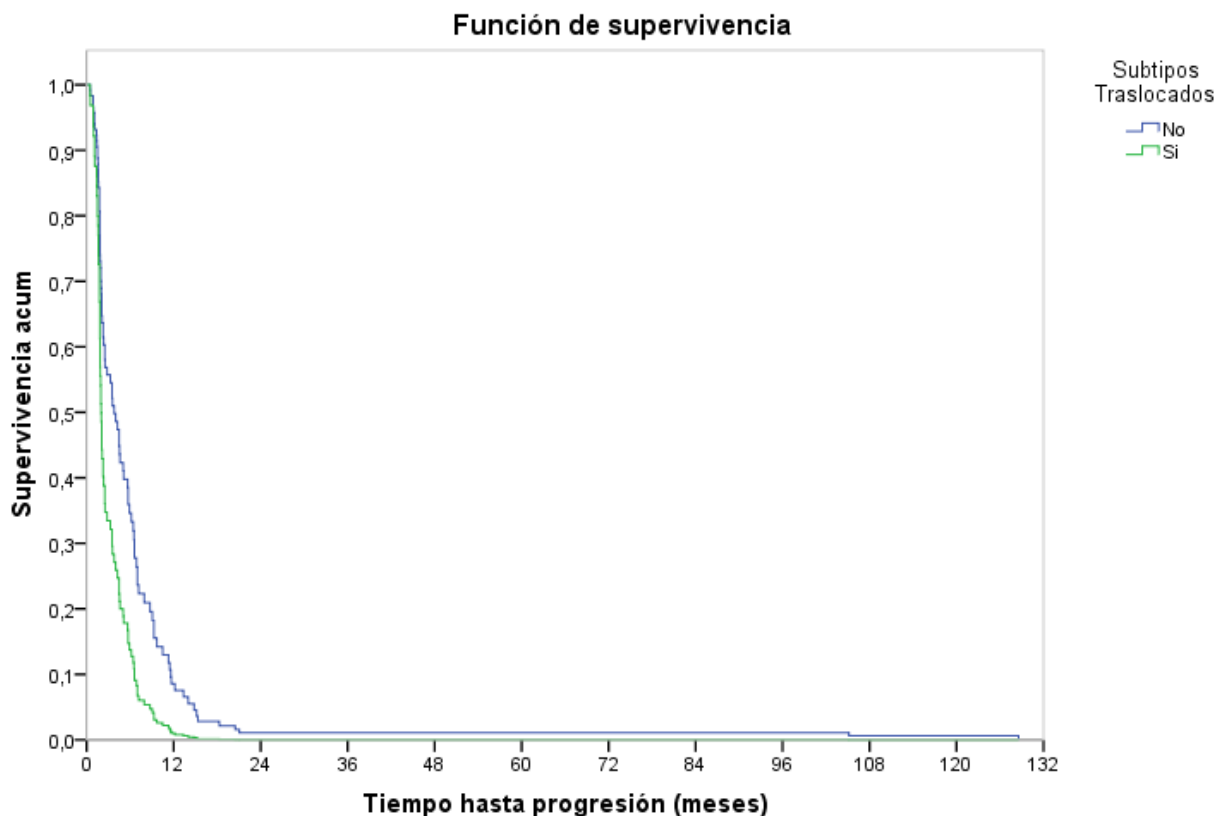
## Resultados

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B_i)$  que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable. Los pacientes con Subtipos translocados incrementan el riesgo de progresión en un 87,2% sobre los pacientes sin Subtipos translocados, en cualquier unidad de tiempo.

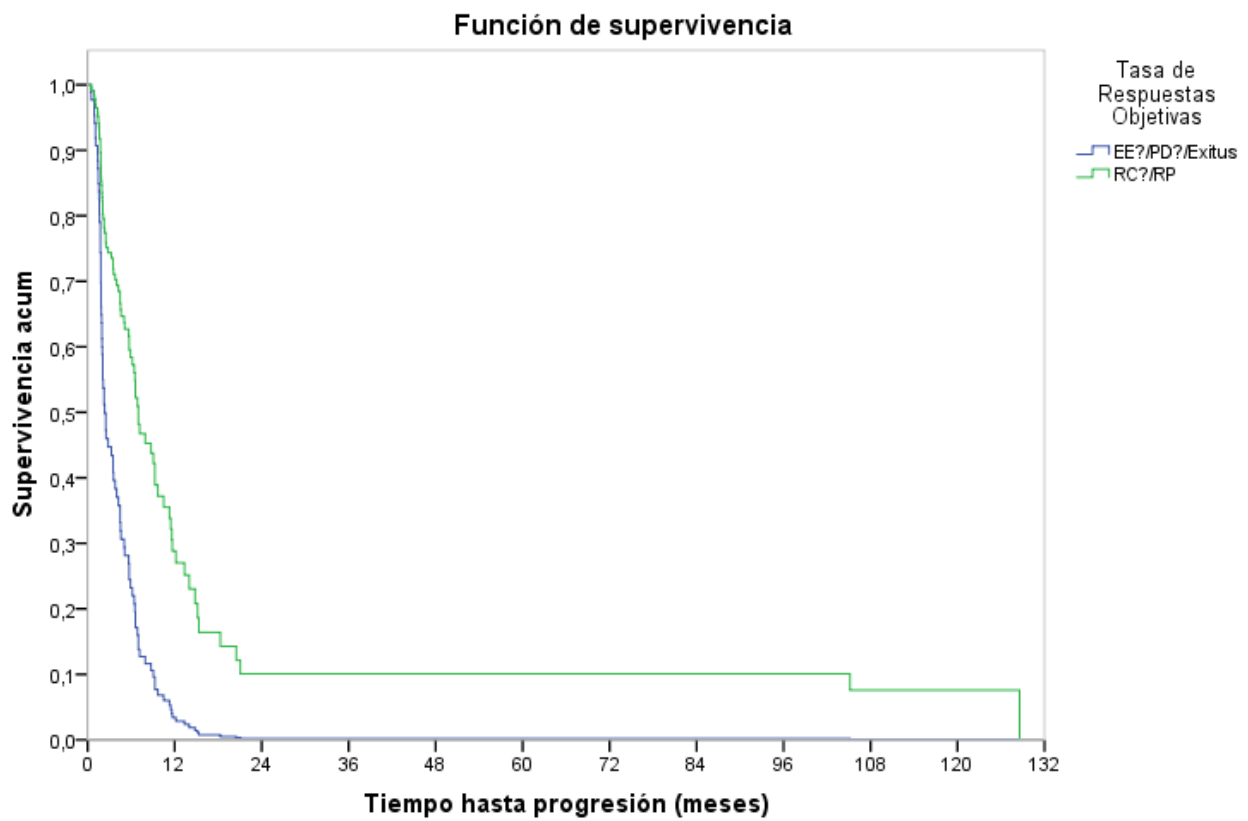
Los pacientes con EE/PD/Exitus en TRO incrementan el riesgo de progresión 2,715 veces sobre los pacientes con RC/RP en TRO, en cualquier unidad de tiempo. El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos. **[GRÁFICAS 28 y 29]**

GRÁFICA 28 | K-M de SLP subtipo traslocado



## GRÁFICA 29 | K-M de SLP según TRO





## 2. ANÁLISIS INFERENCIAL EN DATOS DE SG

### 2.1 Análisis Bivariante

#### 2.1.1 Sexo

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Sexo (Mujer, Varón) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,762; p-valor=0,052). Aunque se observa que la significación está cerca del punto crítico. [TABLA 69 y GRÁFICA 30]

GRÁFICA 30 | K-M de SG en función del sexo

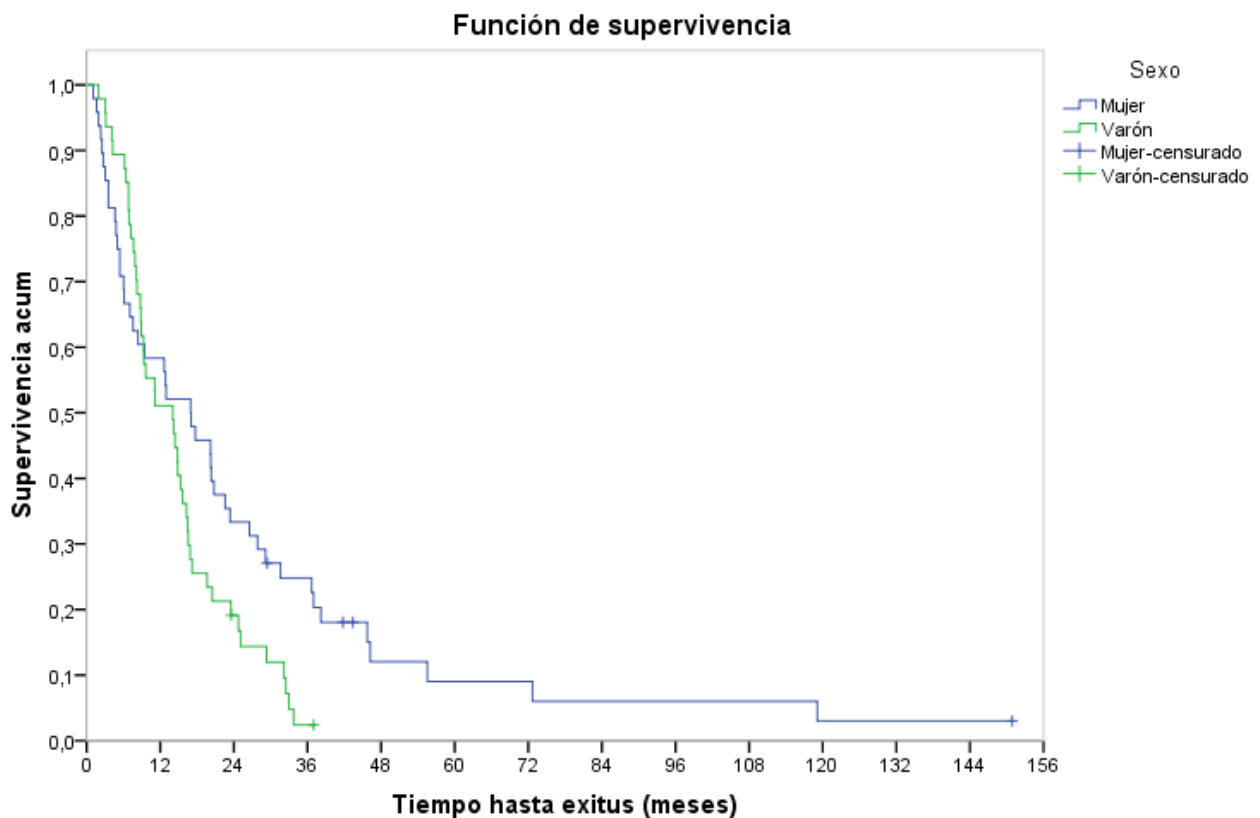


TABLA 69 | Datos de SG en función del sexo

Evento Muerte							
Sexo	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Mujer	48	44	4	8,3 %	16,93	8,37	25,50
Varón	47	45	2	4,3 %	14,03	7,63	20,44
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

### 2.1.2 Histología - Leiomiocarcinoma

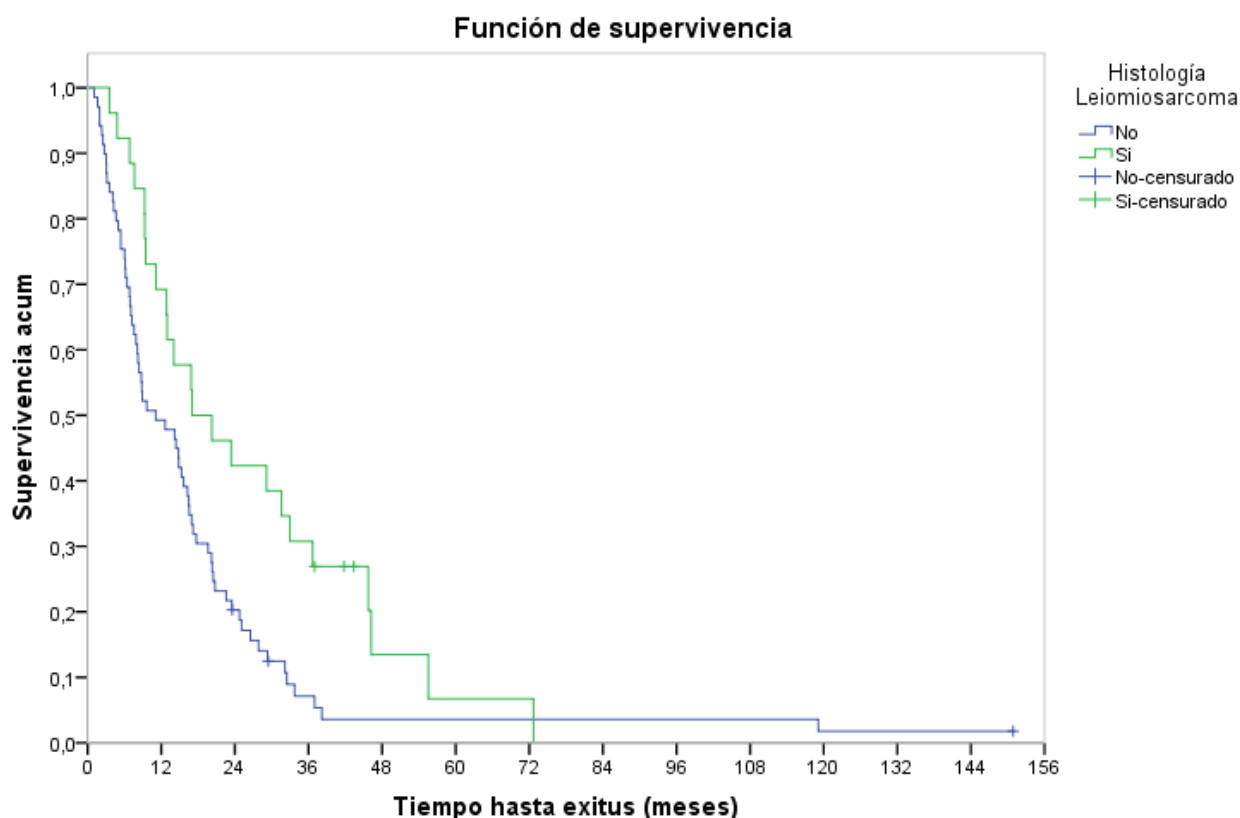
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Histología Leiomiocarcinoma (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=6,103; p-valor=0,013). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo No, es decir, el grupo que no presenta Histología Leiomiocarcinoma tiene un tiempo de supervivencia menor. [TABLA 70 y GRÁFICA 31]

TABLA 70 | Datos de SG en función de Histología - LMS

Evento Muerte							
Histología LMS	Total	Nº evento	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	69	66	3	4,3 %	11,10	4,55	17,65
Sí	26	23	3	11,5 %	17,00	5,34	28,66
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

## GRÁFICA 31 | K-M de SG en función de Histología - LMS

2.1.3 Histología - Sarcoma NOS

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Histología Sarcoma NOS (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

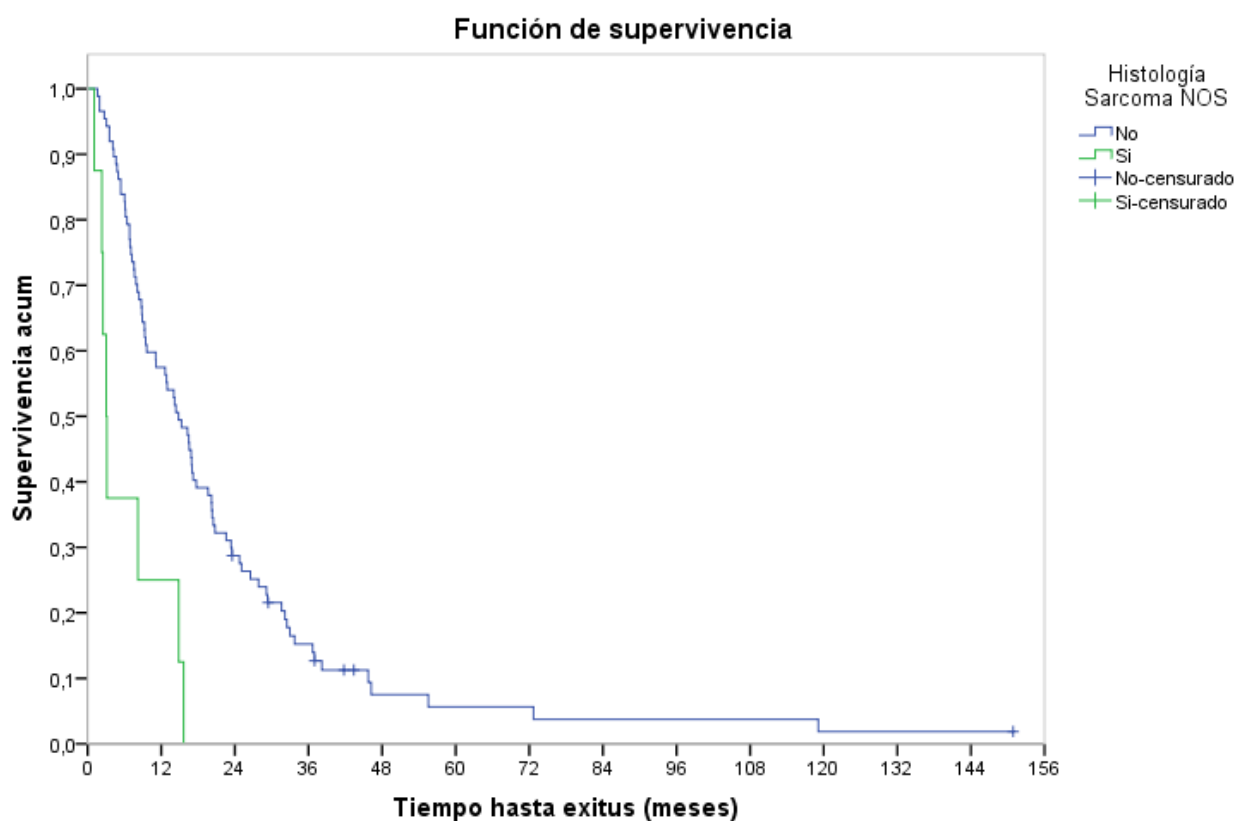
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=14,606; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo Sí, es decir, el grupo que sí presenta Histología Sarcoma NOS tiene un tiempo de supervivencia menor.

**[TABLA 71 y GRÁFICA 32]**

TABLA 71 | Datos de SG en función de Histología - NOS

Evento Muerte							
Histología Sarcoma	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	87	81	6	6,9 %	14,80	11,01	18,59
Sí	8	8	0	0,0 %	3,03	2,16	3,91
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

GRÁFICA 32 | K-M de SG en función de Histología - NOS



#### 2.1.4 Complejidad Molecular

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Complejidad molecular (Alteraciones Específicas, Cariotipo Complejo) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

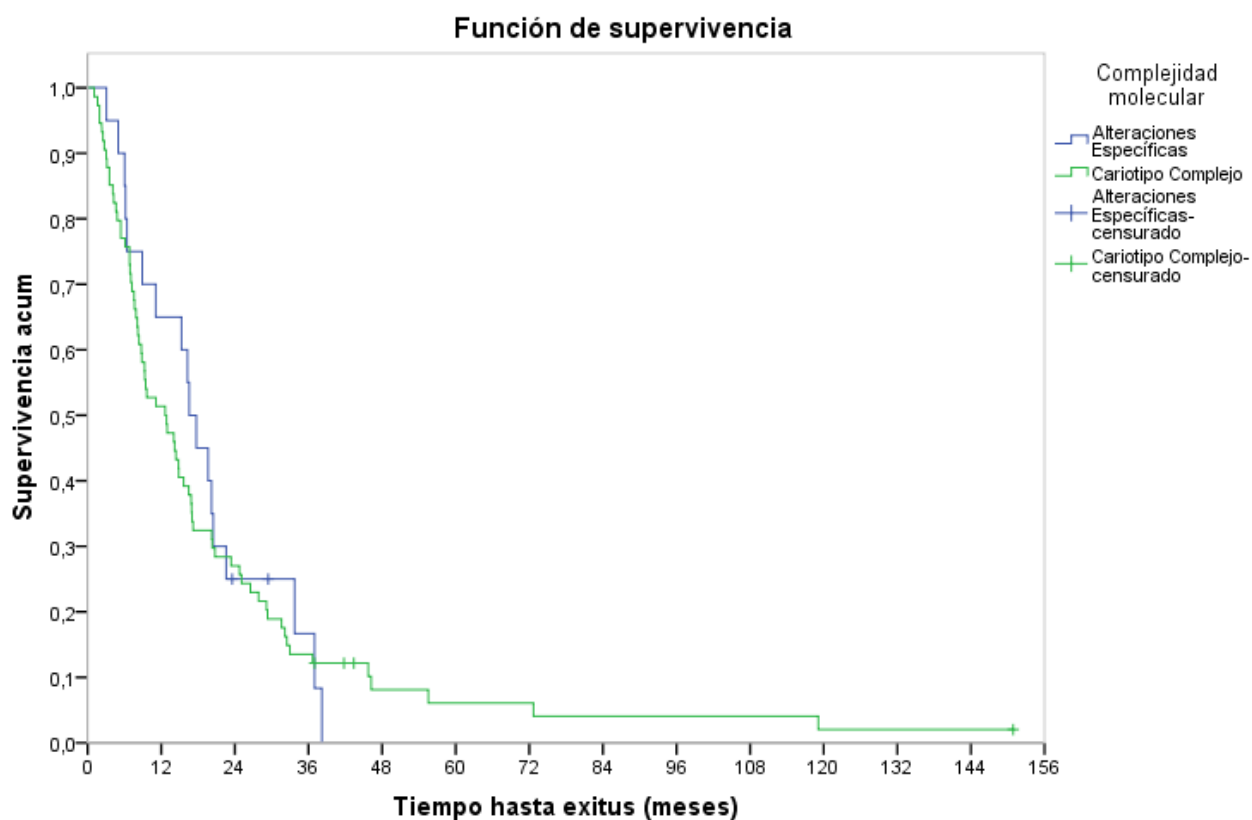
## Resultados

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,154; p-valor=0,694). [TABLA 72 y GRÁFICA 33]

TABLA 72 | Datos de SG según Complejidad Molecular

Complejidad molecular	Evento Muerte						
	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Alteraciones Específicas	20	18	2	10,0 %	16,57	13,43	19,71
Cariotipo Complejo	74	70	4	5,4 %	12,63	7,50	17,76
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

GRÁFICA 33 | K-M de SG según Complejidad Molecular



### 2.1.5 Subtipos Traslocados

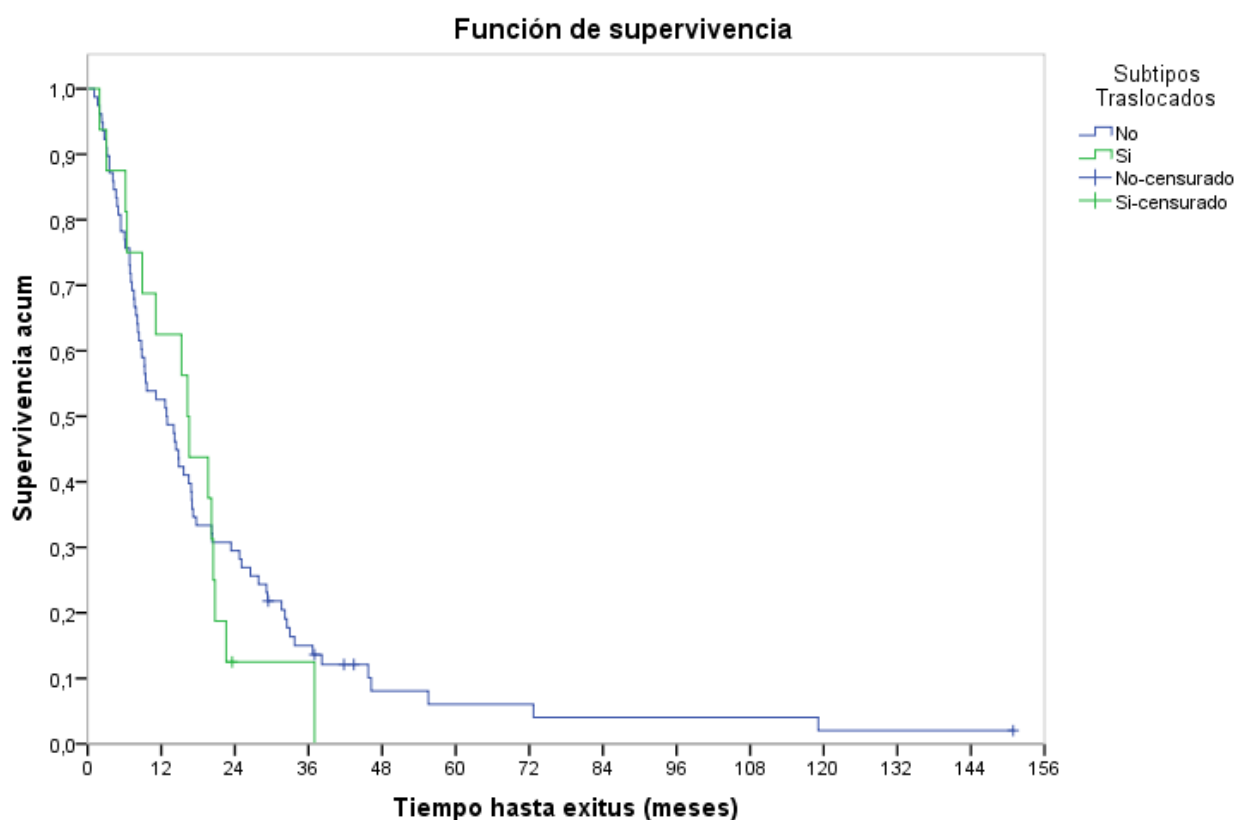
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Subtipos Traslocados (No, Sí) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,179; p-valor=0,672). **[TABLA 73 y GRÁFICA 34]**

TABLA 73 | Datos de SG según subtipo translocado

Evento Muerte							
Subtipos Traslocados	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No	78	73	5	6,4 %	12,83	7,50	18,17
Sí	16	15	1	6,3 %	16,27	13,78	18,75
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

GRÁFICA 34 | K-M de SG según subtipo translocado



2.1.6 Número de líneas

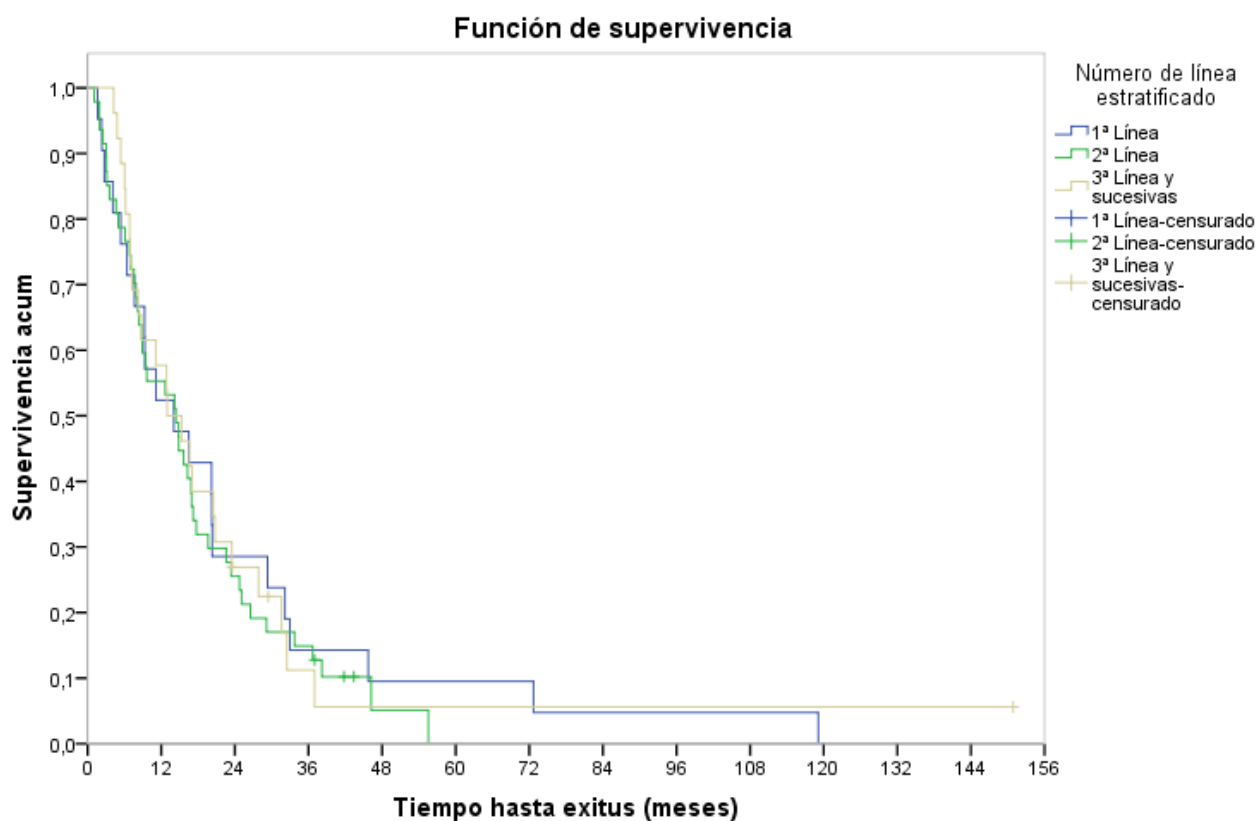
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Número de línea estratificado (1ª Línea, 2ª Línea, 3ª Línea y sucesivas) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=0,269; p-valor=0,874). **[TABLA 74 y GRÁFICA 35]**

TABLA 74 | Datos de SG según número de líneas

Evento Muerte							
Número de línea estratificado	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
1ª Línea	21	21	0	0,0 %	14,03	3,27	24,80
2ª Línea	47	44	3	6,4 %	14,40	7,41	21,39
3ª Línea y sucesivas	26	23	3	11,5 %	12,97	6,14	19,80
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,17</b>	<b>9,89</b>	<b>18,44</b>

GRÁFICA 35 | K-M de SG según número de líneas



Se ha utilizado la misma variable estratificándola en uso en 1ªL vs resto de líneas y comparar igualmente probables diferencias. se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,050; p-valor=0,824).

### 2.1.7 Localización de recaída

Dentro del análisis de cara a valorar si la localización a la recaída se pudiera considerar un factor de buen/mal pronóstico se realizó por un lado, subdividiendo la población en recaída locorregional, pulmonar exclusiva, hepática exclusiva, múltisistémica u otras localizaciones más frecuentes; y por otro lado, según la recaída haya sido locorregionanal, visceral o ambas.



En el primer caso, para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=2,553; p-valor=0,635). [TABLA 75]

TABLA 75 | Datos de SG según localización de recaída

Evento Muerte							
Localización recaída estratificado	Total	N° eventos	N° censurado	% censurado	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Locorregional	24	22	2	8,3 %	14,17	6,00	22,33
Pulmón	28	26	2	7,1 %	9,47	3,29	15,65
Hepática	2	2	0	0,0 %	36,67	-	-
Multisistémica	33	31	2	6,1 %	14,83	10,29	19,37
Otros	5	5	0	0,0 %	11,10	7,24	14,96
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>86</b>	<b>6</b>	<b>6,5 %</b>	<b>14,17</b>	<b>9,94</b>	<b>18,40</b>

Mientras que en el segundo caso a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=1,017; p-valor=0,601). [TABLA 76]

TABLA 76 | Datos de SG según localización de recaída simplificada

Evento Muerte							
Localización a la recaída	Total	N° eventos	N° censurad	% censurad	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
Locorregional	24	22	2	8,3 %	14,17	6,00	22,33
Metástasis viscerales	35	33	2	5,7 %	12,63	5,68	19,59
Ambas	33	31	2	6,1 %	14,83	10,29	19,37
<b>Total</b>	<b>92</b>	<b>86</b>	<b>6</b>	<b>6,5 %</b>	<b>14,17</b>	<b>9,94</b>	<b>18,40</b>

### 2.1.8 Estadío metastásico

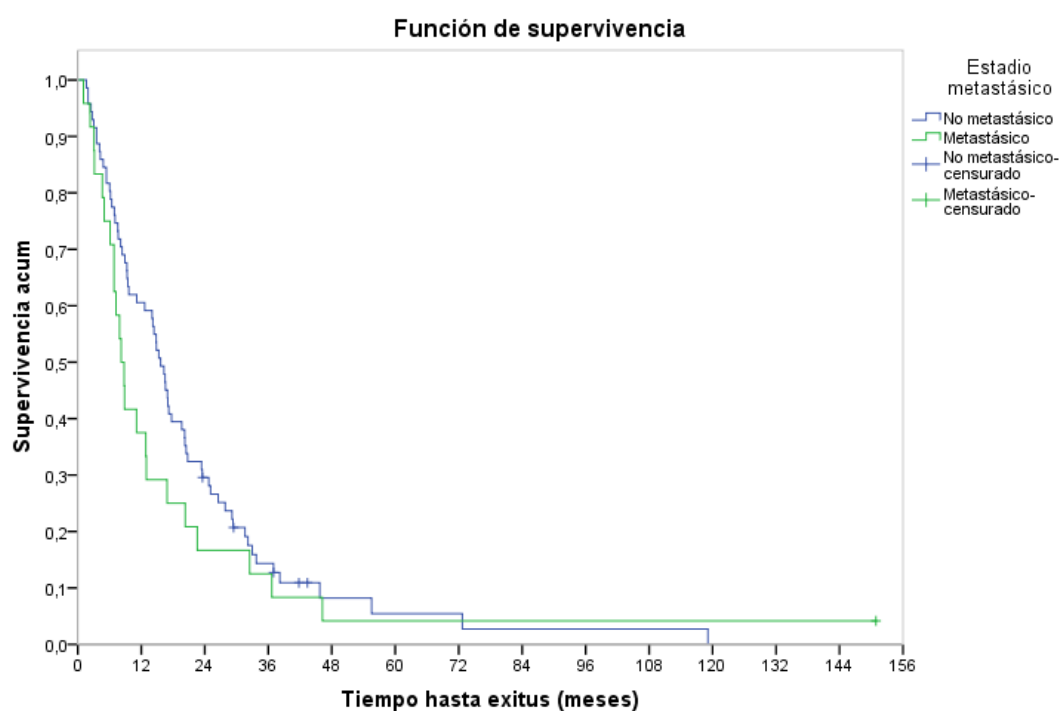
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Estadío metastásico (No metastásico, Metastásico) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=1,201; p-valor=0,273). [TABLA 77 y GRÁFICA 36]

TABLA 77 | Datos de SG en función del estadio metastásico

Estadio metastásico	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
No metastásico	71	66	5	7,0 %	15,63	13,10	18,17
Metastásico	24	23	1	4,2 %	8,20	6,28	10,12
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

TABLA 77 | K-M de SG en función del estadio metastásico



2.1.9 Neutrófilos al final del esquema terapéutico

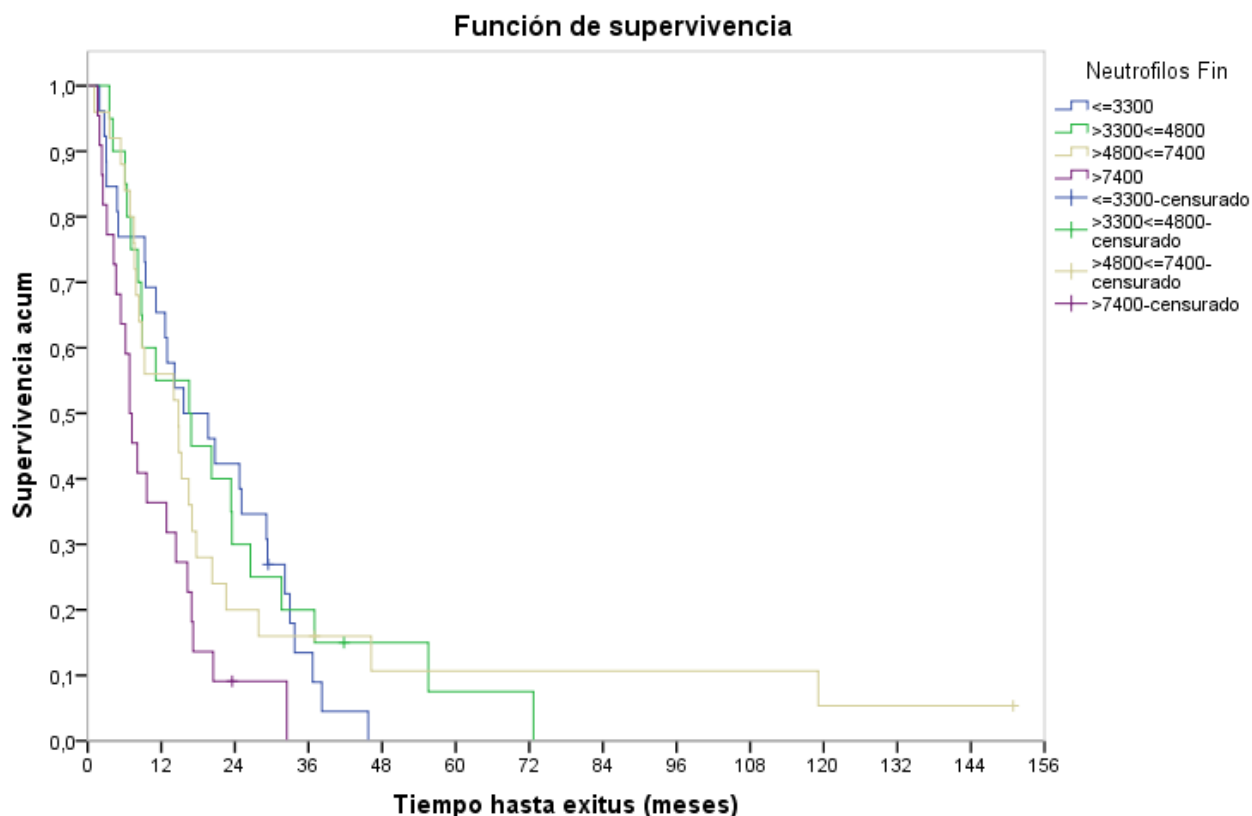
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Neutrófilos Fin ( $\leq 3300$ ,  $<3300-\leq 4800$ ,  $<4800-\leq 7400$  y  $>7400$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que no hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=3,735; p-valor=0,053). Aunque se observa que la significación está cerca del punto crítico. **[TABLA 78 y GRÁFICA 37]**

TABLA 78 | Datos de SG según recuento final de neutrófilos

Evento Muerte							
Neutrófilos Fin	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
$\leq 3300$	26	25	1	3,8 %	15,63	5,89	25,38
$<3300-\leq 4800$	20	19	1	5,0 %	16,57	3,93	29,20
$<4800-\leq 7400$	25	23	2	8,0 %	14,80	5,72	23,88
$>7400$	22	21	1	4,5 %	6,83	4,61	9,06
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>88</b>	<b>5</b>	<b>5,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>9,17</b>	<b>18,90</b>

GRÁFICA 37 | K-M de SG según recuento de neutrófilos tras fin de tratamiento



### 2.1.10 Neutrófilos al inicio del tratamiento

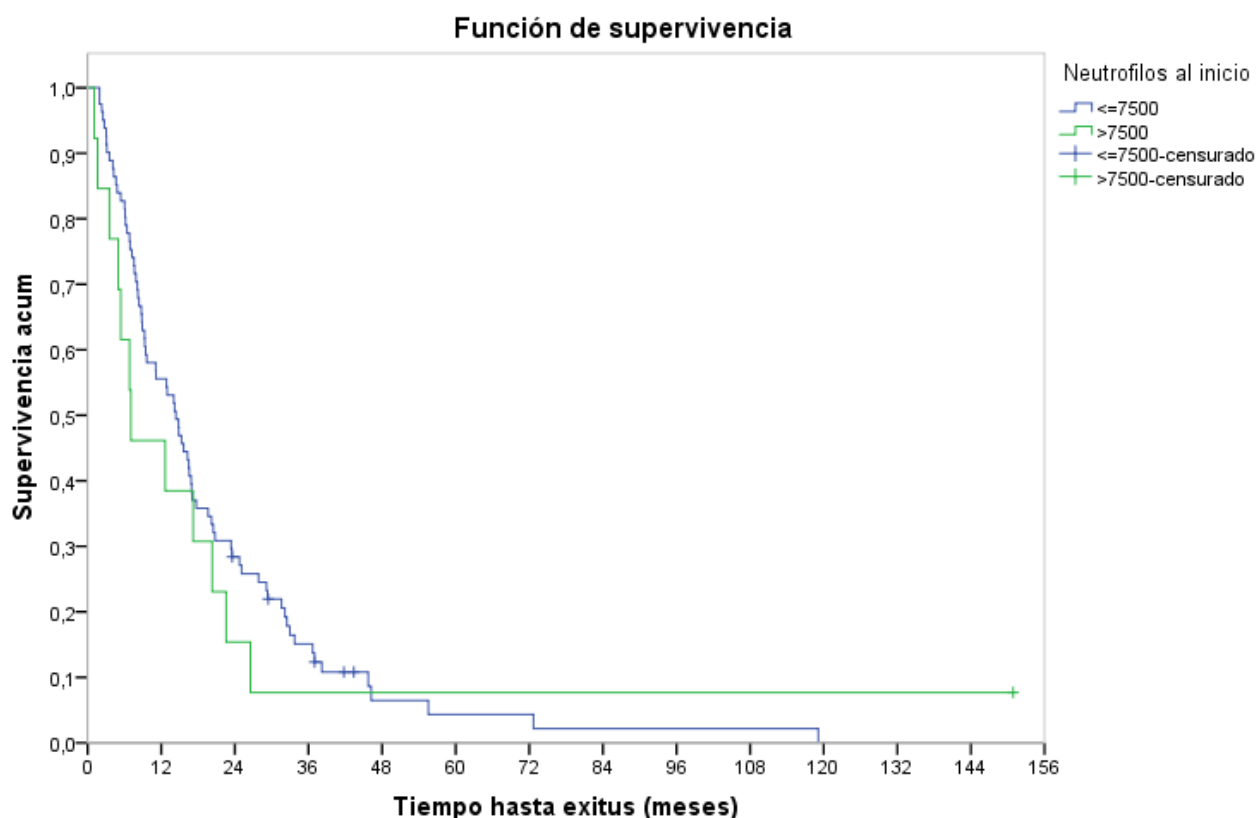
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Neutrófilos al inicio ( $\leq 7500$ ,  $> 7500$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=0,315; p-valor=0,575). **[TABLA 79 y GRÁFICA 38]**

TABLA 79 | Datos de SG según recuento de neutrófilos al inicio del esquema

Evento Muerte							
Neutrófilos al inicio	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤7500	81	76	5	6,2 %	14,40	9,99	18,81
>7500	13	12	1	7,7 %	7,03	0,00	15,53
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

GRÁFICA 38 | K-M de SG según recuento de neutrófilos al inicio del esquema



### 2.1.11 Linfocitos previo inicio quimioterapia

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Linfocitos al inicio (<1000, ≥1000) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

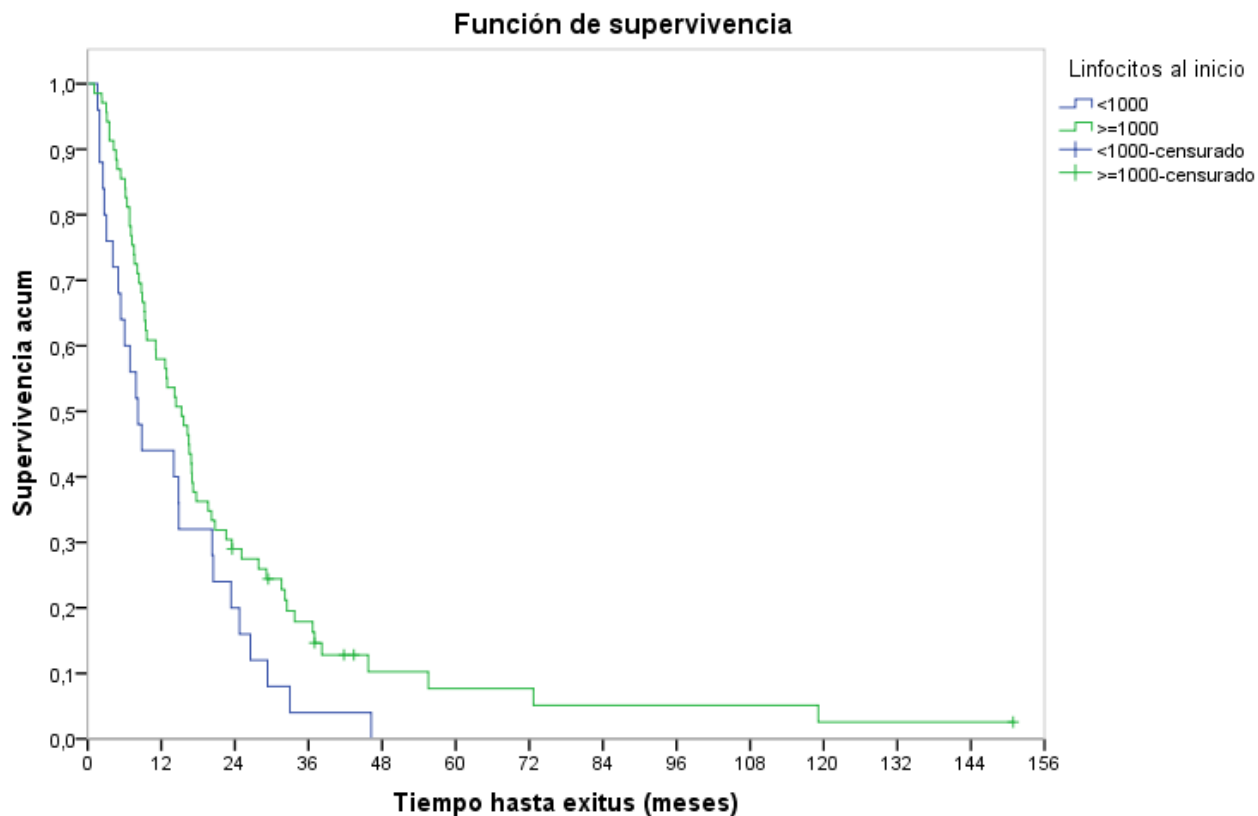
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=4,255; p-valor=0,039). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo <1000, es decir, el grupo que presenta <1000 Linfocitos al inicio tiene un tiempo de supervivencia menor.

[TABLA 80 y GRÁFICA 39]

TABLA 80 | Datos de SG según linfocitos previo inicio esquema

Linfocitos al inicio	Evento Muerte						
	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
<1000	25	25	0	0,0 %	8,20	5,04	11,36
≥1000	69	63	6	8,7 %	15,30	11,04	19,56
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

GRÁFICA 39 | K-M de SG según linfocitos previo inicio esquema



2.1.12 Albúmina previo inicio esquema terapéutico

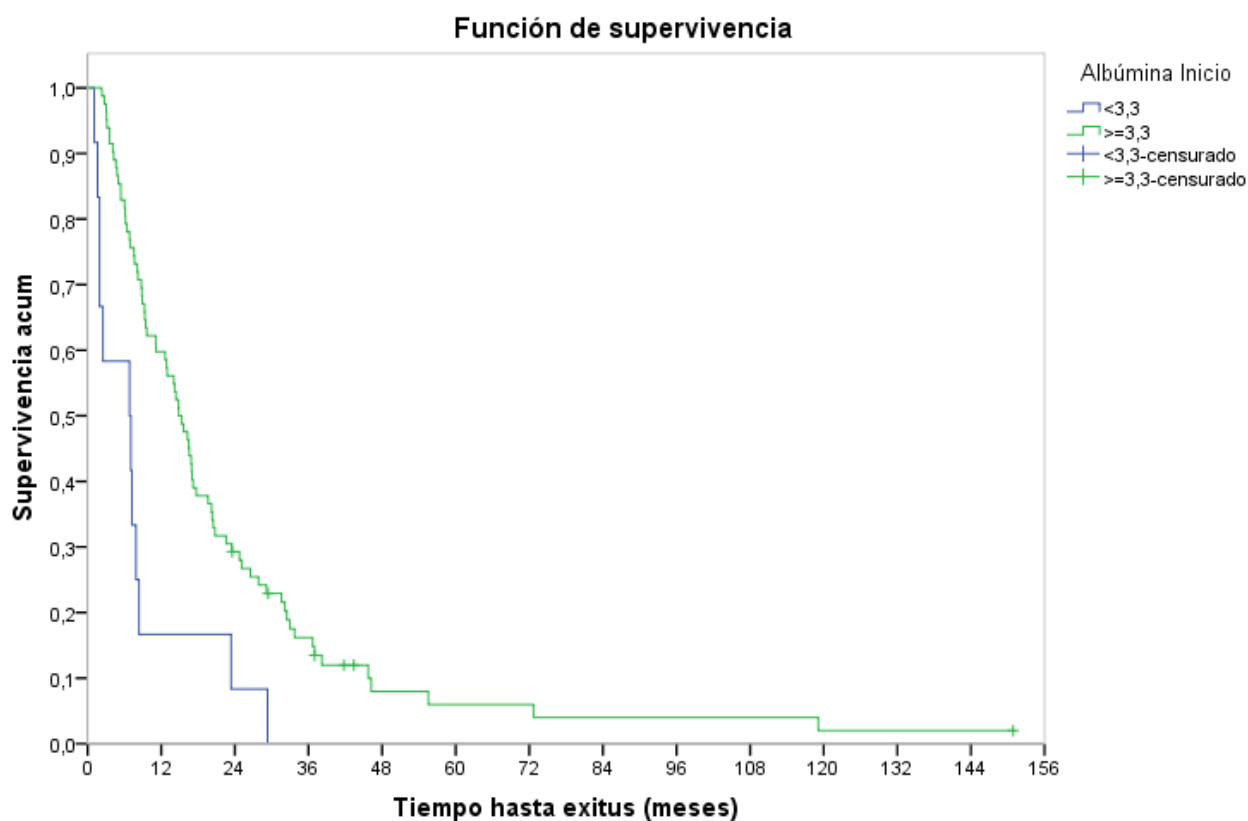
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina inicio ( $<3,3$ ,  $\geq 3,3$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=11,235; p-valor=0,001). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo  $<3,3$ , es decir, el grupo que presenta  $<3,3$  Albúmina al inicio tiene un tiempo de supervivencia menor.

**[TABLA 81 y GRÁFICA 40]**

TABLA 81   Datos de SG según albúmina previo inicio de esquema terapéutico							
Evento Muerte							
Albúmina inicio	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
$<3,3$	12	12	0	0,0 %	6,83	0,00	14,53
$\geq 3,3$	82	76	6	7,3 %	14,83	11,64	18,03
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

## GRÁFICA 40 | K-M de SG según albúmina previo inicio de esquema terapéutico

2.1.13 Albúmina tras fin de esquema de estudio

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por Albúmina Fin ( $\leq 3,3$ ,  $<3,3-\leq 3,7$ ,  $<3,7-\leq 4,0$  y  $>4,0$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos si existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

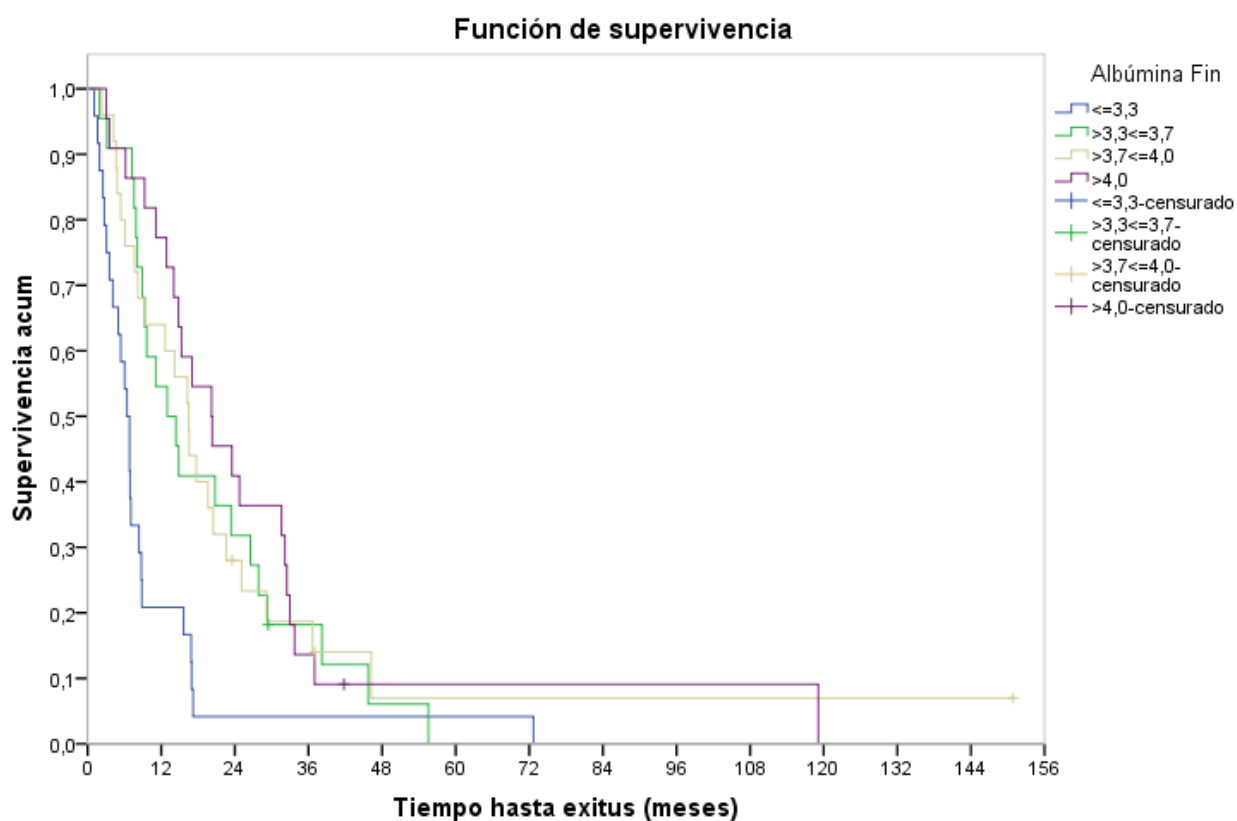
Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=10,684; p-valor=0,001). A menor Albúmina Fin mayor riesgo. [TABLA 82 y GRÁFICA 41]



TABLA 82 | Datos de SG en albúmina tras fin de esquema terapéutico

Evento Muerte							
Albúmina Fin	Total	N° eventos	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤3,3	24	24	0	0,0 %	6,40	4,68	8,12
<3,3-≤3,7	22	21	1	4,5 %	12,97	6,99	18,94
<3,7-≤4,0	25	22	3	12,0 %	16,50	12,58	20,42
>4,0	22	21	1	4,5 %	20,20	10,74	29,66
<b>Total</b>	<b>93</b>	<b>88</b>	<b>5</b>	<b>5,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>9,17</b>	<b>18,90</b>

GRÁFICA 41 | K-M de SG según albúmina tras fin de esquema terapéutico



#### 2.1.14 ADE tras fin de tratamiento

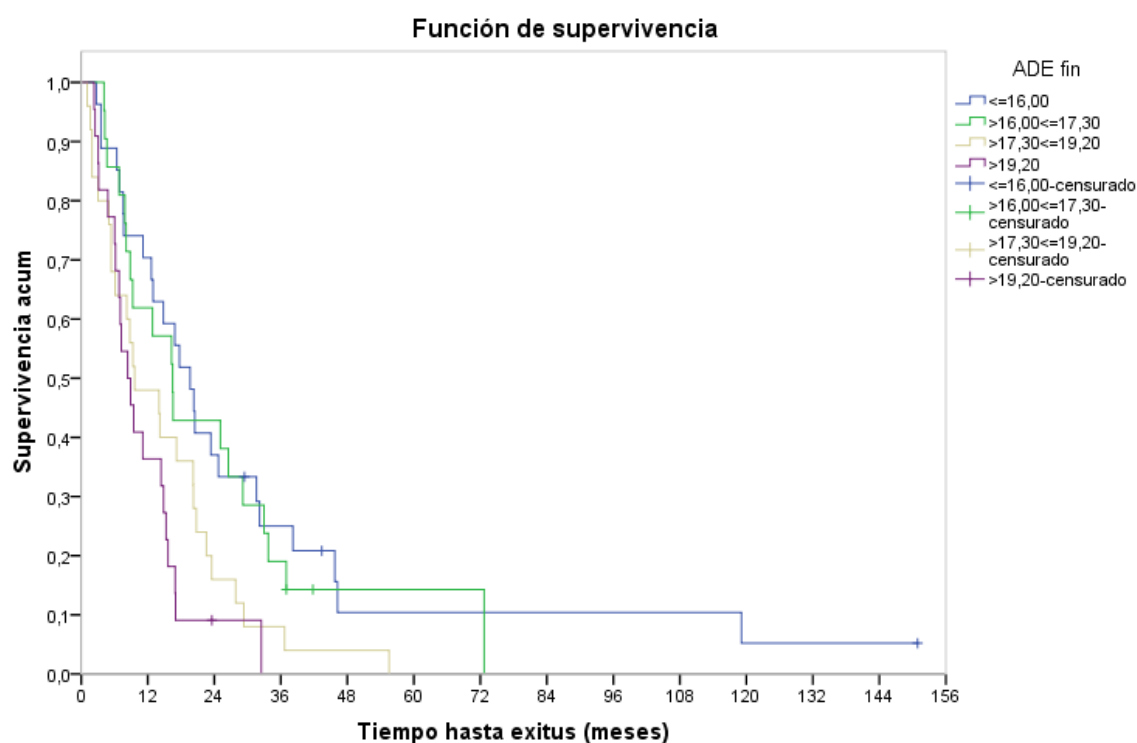
En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por ADE Fin ( $\leq 16,00$ ,  $<16,00-\leq 17,30$ ,  $<17,30-\leq 19,20$  y  $>19,20$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste, suponiendo tendencia lineal para los niveles del factor. Con el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), suponiendo tendencia lineal, se concluye que sí hay diferencias significativas entre los grupos (estadístico=11,944; p-valor=0,001). A mayor ADE Fin mayor riesgo. [TABLA 83 y GRÁFICA 42]

TABLA 83 | Datos de ADE tras fin de tratamiento

Evento Muerte							
ADE Fin	Total	Nº eventos	Nº cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
≤16,00	27	24	3	11,1 %	19,63	13,81	25,46
<16,00- ≤17,30	21	19	2	9,5 %	16,50	10,92	22,08
<17,30- ≤19,20	25	25	0	0,0 %	9,63	1,04	18,23
>19,20	22	21	1	4,5 %	8,37	5,57	11,16
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

GRÁFICA 42 | K-M de SG según ADE tras fin de tratamiento



### 2.1.15 Tasas de Respuestas Objetivas (TRO)

En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por TRO (EE/PD/Exitus, RC/RP) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=9,886; p-valor=0,0021). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo EE/PD/Exitus, es decir, el grupo EE/PD/Exitus tiene un tiempo de supervivencia menor. [TABLA 84 y GRÁFICA 43]

GRÁFICA 44 | K-M de SG según TRO

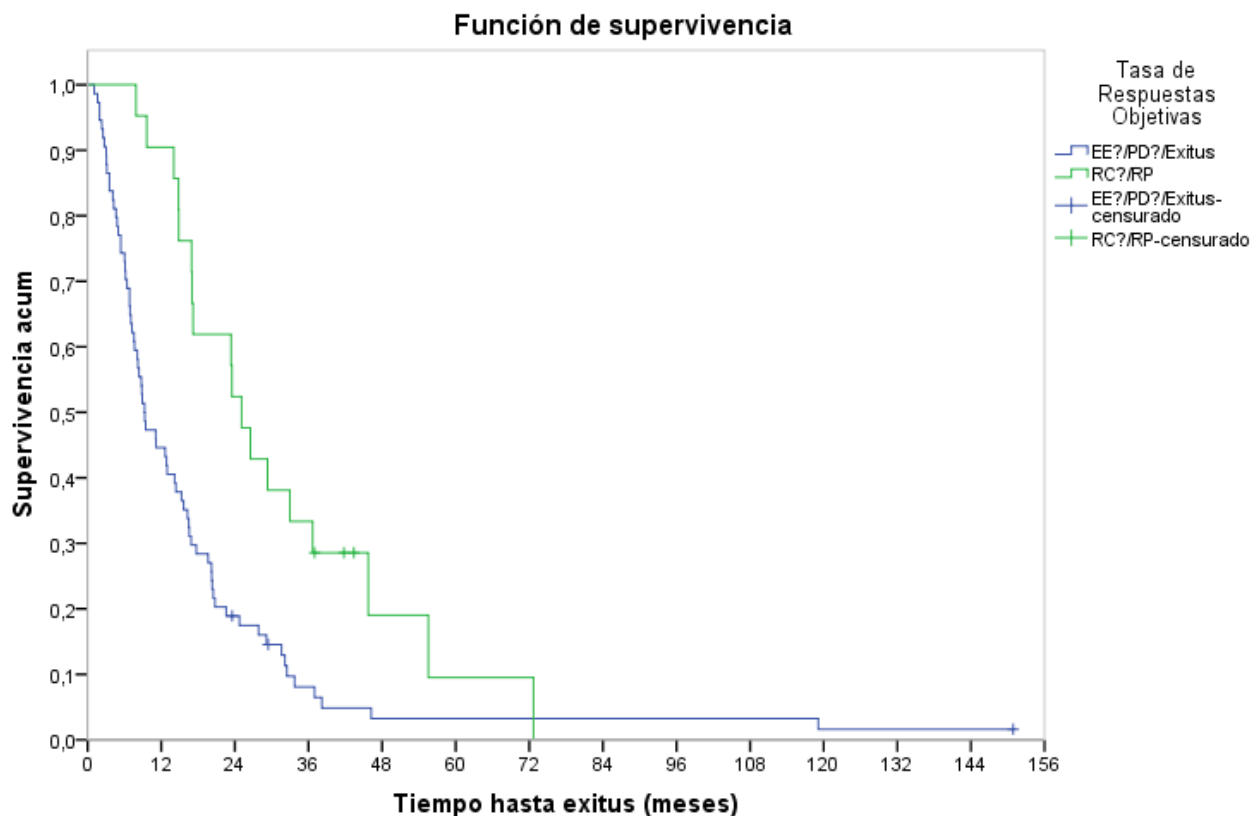


TABLA 84 | Datos de SG según TRO

Evento Muerte							
Tasa de Respuestas Objetivas	Total	N° evento	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
EE/PD/Exitus	74	71	3	4,1 %	9,27	6,35	12,18
RC/RP	21	18	3	14,3 %	25,10	20,36	29,84
<b>Total</b>	<b>95</b>	<b>89</b>	<b>6</b>	<b>6,3 %</b>	<b>14,17</b>	<b>10,23</b>	<b>18,10</b>

### 2.1.16 NLR previo inicio tratamiento

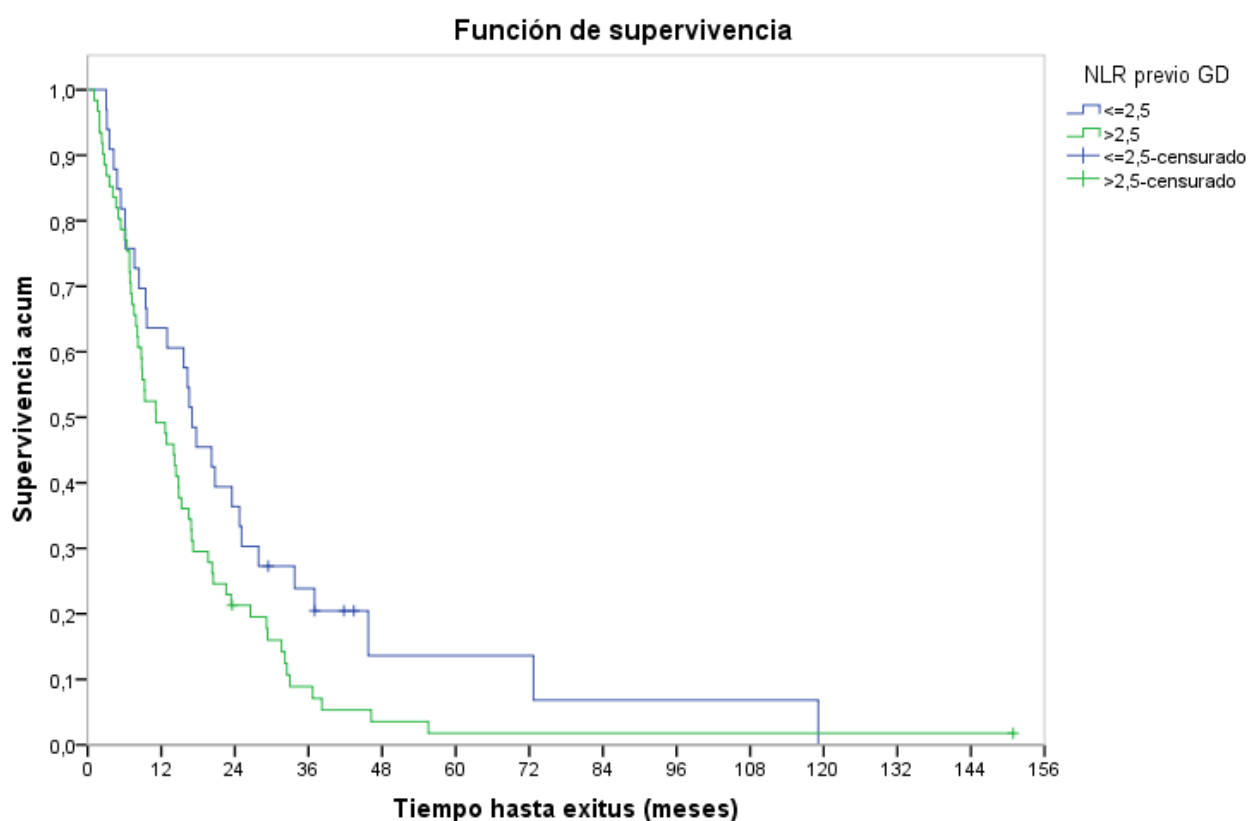
Se han probado diferentes puntos de corte para la variable, según muestra y estudios anteriores (2,5; 3,0 y mediana (3,6)), quedándonos al final con 2,5 por resultar el más significativo, obteniéndose con todos los mismo resultados. En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por NLR previo ( $\leq 2,5$ ,  $> 2,5$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos no existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que no hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=3,660; p-valor=0,056). Aunque se observa que la significación está cerca del punto crítico. [\[TABLA 85 y GRÁFICA 44\]](#)

TABLA 85 | Datos de SG según NLR previo inicio tratamiento

Evento Muerte							
NLR previo	Total	N° evento	N° cens.	% cens.	Mediana	I.C. L.I.	I.C. L.S.
$\leq 2,5$	33	29	4	12,1 %	17,00	11,86	22,14
$> 2,5$	61	59	2	3,3 %	11,13	5,52	16,75
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

## GRÁFICA 44 | K-M de SG según NLR previo inicio tratamiento

2.1.17 PLR previo inicio tratamiento

Se han probado diferentes puntos de corte para la variable, según muestra y estudios anteriores (190 y mediana (201)), quedándonos al final con 190 por resultar el más significativo, obteniéndose con todos los mismo resultados. En el gráfico de las curvas de supervivencia según la estimación producto-límite de Kaplan-Meier por PLR previo ( $\leq 190$ ,  $> 190$ ) se aprecia descriptivamente que entre los grupos sí existen diferencias en el tiempo hasta Muerte.

Para extrapolar esta conclusión a nivel poblacional se ha utilizado el contraste de Mantel-Haenszel (log-rank), concluyendo que sí hay diferencias significativas entre los dos grupos (estadístico=16,317; p-valor=0,000). Tal y como se puede apreciar en el gráfico de las curvas de supervivencia, la supervivencia es inferior para el grupo  $> 190$ , es decir, el grupo de PLR previo  $> 190$  tiene un tiempo de supervivencia menor. **[TABLA 86 y GRÁFICA 45]**

GRÁFICA 45 | K-M de SG según PLR previo inicio tratamiento

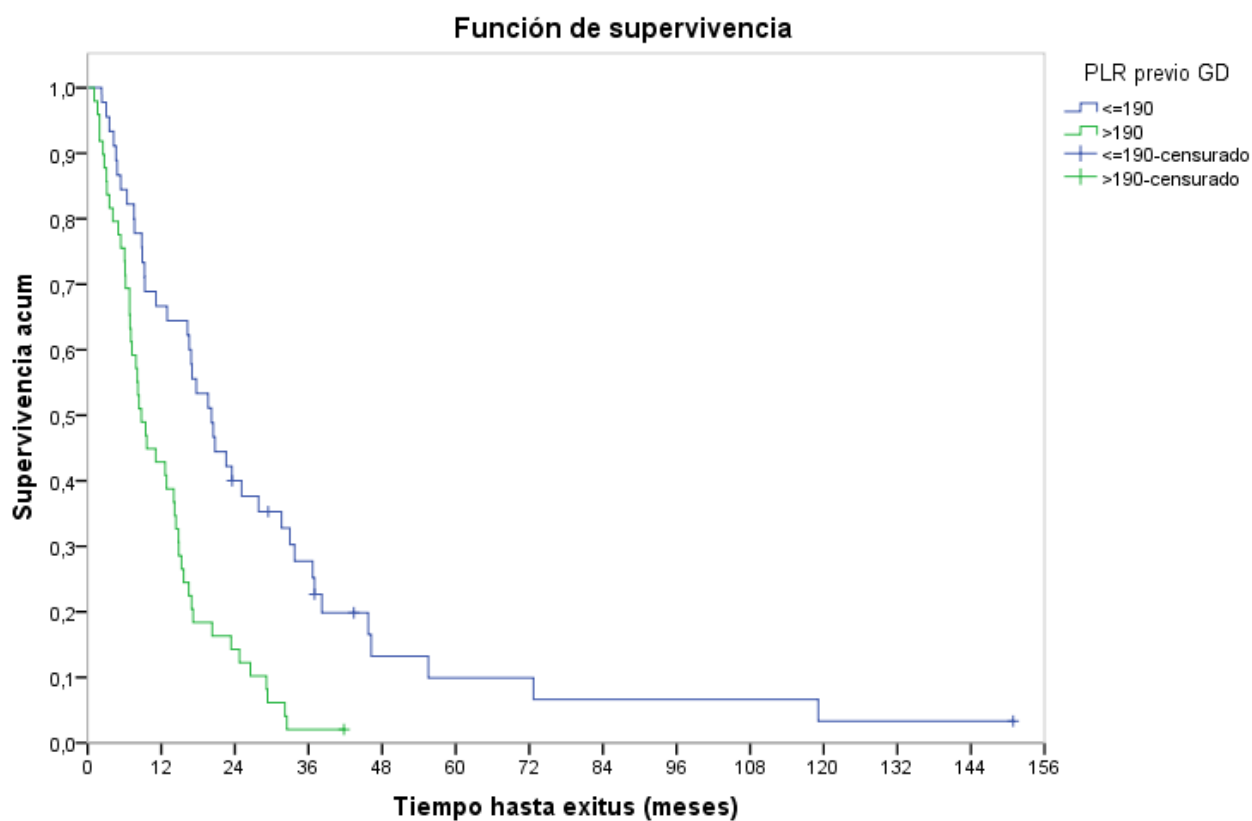


TABLA 86 | Datos de SG según PLR previo inicio tratamiento

Evento Muerte							
PLR previo	<i>Total</i>	<i>N° evento</i>	<i>N° cens.</i>	<i>% cens.</i>	<i>Mediana</i>	<i>I.C. L.I.</i>	<i>I.C. L.S.</i>
<b>≤190</b>	45	40	5	11,1 %	20,20	15,25	25,15
<b>&gt;190</b>	49	48	1	2,0 %	8,77	6,66	10,87
<b>Total</b>	<b>94</b>	<b>88</b>	<b>6</b>	<b>6,4 %</b>	<b>14,03</b>	<b>10,04</b>	<b>18,02</b>

## 2.1.18 Otras variables no significativas analizadas para la SG

TABLA 87 | Otras variables no significativas analizadas para SG

Variable (SG)	P (Kaplan-Meier)
Histología TFS	0,245
Grado histológico al diagnóstico	0,600
Ki67 al diagnóstico ( $\leq 25$ , 26-40, 41-60, $> 60$ )	0,944
Metástasis pulmonares únicas	0,776
Leucocitos al inicio ( $\leq 5400$ , $> 5400$ - $\leq 7100$ , $> 7100$ - $\leq 9400$ , $> 9400$ )	0,183
Leucocitos fin ( $\leq 5400$ , $> 5400$ - $\leq 7200$ , $> 7200$ - $\leq 10700$ , $> 10700$ )	0,110
Leucocitos diferencia ( $\leq -1800$ , $> -1800$ - $\leq 600$ , $> 600$ - $\leq 3300$ , $> 3300$ )	0,185
Neutrofilos al inicio ( $\leq 3400$ , $> 3400$ - $\leq 4600$ , $> 4600$ - $\leq 6550$ , $> 6550$ )	0,193
Neutrofilos diferencia ( $\leq -1500$ , $> -1500$ - $\leq 600$ , $> 600$ - $\leq 2100$ , $> 2100$ )	0,087
Linfocitos al inicio ( $\leq 900$ , $> 900$ - $\leq 1300$ , $> 1300$ - $\leq 1800$ , $> 1800$ )	0,214
Linfocitos fin ( $\leq 800$ , $> 800$ - $\leq 1200$ , $> 1200$ - $\leq 1700$ , $> 1700$ )	0,824
Linfocitos diferencia ( $\leq -500$ , $> -500$ - $\leq -100$ , $> -100$ - $\leq 300$ , $> 300$ )	0,288
Plaquetas al inicio ( $\leq 200000$ , $> 200000$ - $\leq 257000$ , $> 257000$ - $\leq 359000$ , $> 359000$ )	0,256
Plaquetas fin ( $\leq 150000$ , $> 150000$ - $\leq 211000$ , $> 211000$ - $\leq 287000$ , $> 287000$ )	0,475
Plaquetas diferencia ( $\leq -154000$ , $> -154000$ - $\leq -57000$ , $> -57000$ - $\leq 20000$ , $> 20000$ )	0,970
Albúmina diferencia ( $\leq -0,5$ , $> -0,5$ - $\leq -0,2$ , $> -0,2$ - $\leq 0,1$ , $> 0,1$ )	0,479
ADE inicio ( $\leq 14,95$ , $> 14,95$ - $\leq 16,60$ , $> 16,60$ - $\leq 18,25$ , $> 18,25$ )	0,147
ADE inicio ( $\leq 15,00$ , $> 15,00$ )	0,098
ADE diferencia ( $\leq -1,10$ , $> -1,10$ - $\leq 0,75$ , $> 0,75$ - $\leq 2,15$ , $> 2,15$ )	0,247
LDH inicio ( $\leq 157,0$ , $> 157,0$ - $\leq 190,5$ , $> 190,5$ - $\leq 250,0$ , $> 250,0$ )	0,606
LDH fin ( $\leq 178,0$ , $> 178,0$ - $\leq 211,0$ , $> 211,0$ - $\leq 286,0$ , $> 286,0$ )	0,205
LDH diferencia ( $\leq -13,0$ , $> -13,0$ - $\leq 24,0$ , $> 24,0$ - $\leq 63,0$ , $> 63,0$ )	0,536

## 2.2. Regresión de COX para SG

Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia, han sido las detectadas como significativas con Kaplan-Meier, son las siguientes: [TABLA 88]

TABLA 88   Covariables estudiadas en regresión de COX de SG		
<i>Covariable</i>	<i>Valor</i>	<i>Significado del valor</i>
Sexo	0*	Mujer
	1	Varón
Histología Leiomiocarcinoma	0	No
	1*	Sí
Histología Sarcoma NOS	0*	No
	1	Sí
Neutrófilos fin		Continua
Linfocitos al inicio	1	<1.000
	2*	≥1.000
Albúmina inicio		Continua
Albúmina inicio (cod)	1	<3,3
	2*	≥3,3
Albúmina fin		Continua
ADE Fin		Continua
Tasa de Respuestas Objetivas	0	EE/PD/Exitus
	1*	RC/RP
L-Sarcomas	0*	No
	1	Sí
NLR previo	1*	≤2,5
	2	>2,5
PLR previo	1	≤190
	2*	>190
<b>* categoría de referencia</b>		

Se ha utilizado el modelo de riesgo proporcional de Cox para identificar qué variables influyen en el tiempo de supervivencia hasta el evento muerte, de forma conjunta. Las covariables de las que se pretende estudiar la influencia son las variables que han sido detectadas como significativas con Kaplan-Meier, especificadas en el apartado anterior. Prestando especial atención desde el punto de vista de la importancia médica a las variables Histología Leiomiocarcinoma, Histología Sarcoma NOS, Linfocitos al inicio, Albúmina inicio, ADE fin, Tasa de respuestas objetivas, L-Sarcomas, NLR previo y PLR previo.

En este primer modelo se ha tratado la variable Albúmina inicio como continua.



El modelo de regresión de Cox que se pretende ajustar es el siguiente:

$$h(t) = [h_0(t)] \cdot e^{(B_1X_1+B_2X_2+\dots+B_pX_p)}$$

Este modelo implica que la función de riesgo  $h(t)$ , viene dada por una función de riesgo base  $h_0(t)$  (que depende del tiempo y es común a todos los individuos), y por un factor ( $\exp(B_1X_1 + \dots + B_pX_p)$ ) que depende del valor que tomen las covariables (y no del tiempo).

Se han probado diferentes algoritmos de construcción del modelo de regresión de Cox multivariante (incluyendo más de una covariable): método introducir, paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, paso a paso hacia atrás de razón de verosimilitud, paso a paso hacia delante manual y paso a paso hacia atrás manual. Finalmente se ha seleccionado el método paso a paso hacia delante de razón de verosimilitud, por ser el que nos proporcionaba un mejor ajuste.

En la **TABLA 89** se muestra información más detallada acerca del modelo (94 pacientes).

TABLA 89   Datos del modelo de regresión					
<b>Covariable</b>	<b>Estimación del coeficiente (B<sub>i</sub>)</b>	<b>S.E. de la estimación</b>	<b>Sig.</b>	<b>Exp(B) (H.R.)</b>	<b>IC (H.R.) 95%</b>
<b>Linfocitos al inicio</b>	0,608	0,272	0,026	1,838	1,077-3,135
<b>Albúmina inicio</b>	-0,649	0,226	0,004	0,523	0,335-0,814
<b>ADE Fin</b>	0,164	0,053	0,002	1,178	1,062-1,306
<b>Tasa de Respuestas Objetivas</b>	1,259	0,291	0,000	3,522	1,991-6,230
<b>PLR previo</b>	0,569	0,274	0,038	1,766	1,032-3,024

Las estimaciones de los coeficientes son los valores B que hay que sustituir en el modelo. La interpretación, no obstante, se debe llevar a cabo con  $\exp(B_i)$  que indica el porcentaje de cambio de la función de riesgo por unidad de incremento en la covariable.

Los pacientes con Linfocitos al inicio  $<1000/\text{mm}^3$  incrementan el riesgo de muerte en un 83,8% sobre los pacientes con Linfocitos al inicio  $\geq 1000/\text{mm}^3$ , en cualquier unidad de tiempo.

Un incremento en una unidad de Albúmina inicio reduce el riesgo de muerte en un 47,7%, en cualquier unidad de tiempo.

Un incremento en una unidad de ADE al final del tratamiento incrementa el riesgo de muerte en un 17,8%, en cualquier unidad de tiempo.

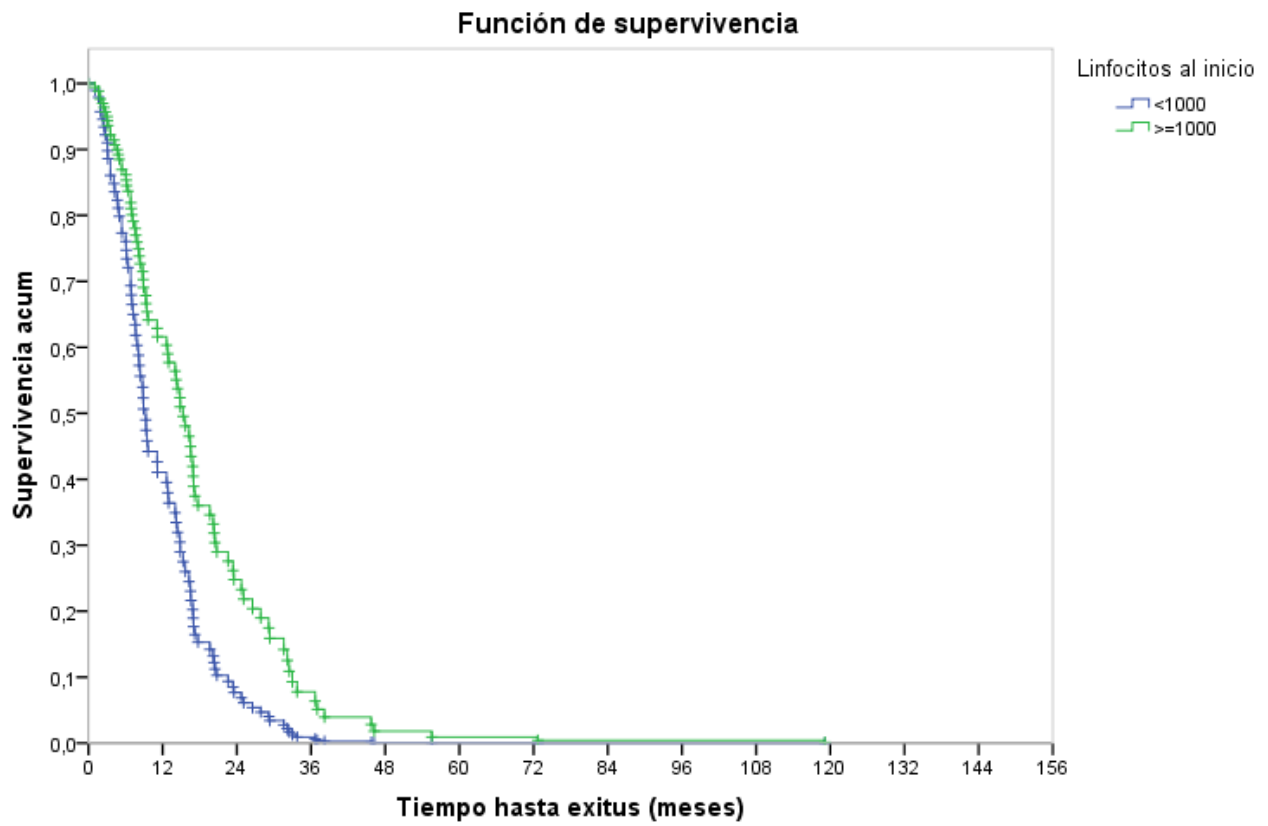
Los pacientes con EE/PD/Exitus frente a aquellos con RC/RP incrementan el riesgo de muerte 3,522 veces, en cualquier unidad de tiempo.

Los pacientes con PLR previo inicio de tratamiento  $>190$  incrementan el riesgo de muerte en un 76,6% sobre los pacientes con  $\text{PLR} \leq 190$ , en cualquier unidad de tiempo.

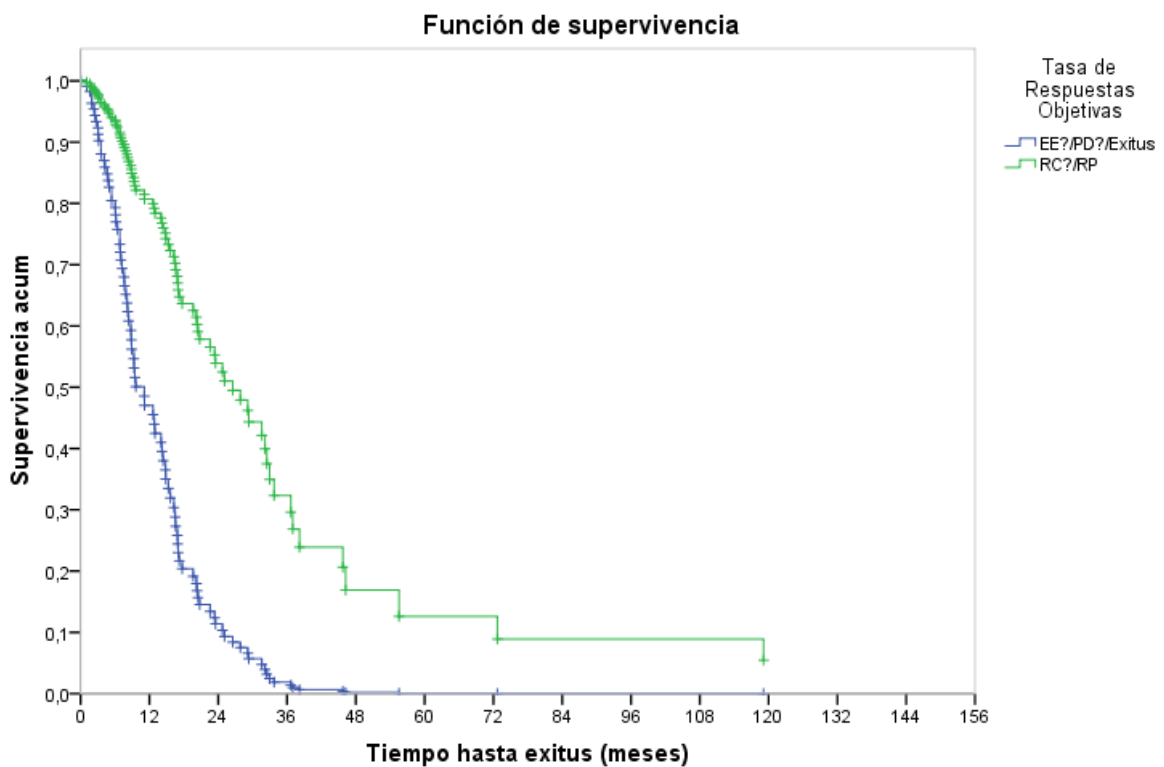
El modelo de regresión de Cox exige, tal y como se puede apreciar por la ecuación, que el ratio entre riesgos sea constante a lo largo del tiempo y que el efecto de las covariables sobre la función de riesgo sea log-lineal. Lo cual se ha comprobado en el modelo, y es factible.

En los siguientes gráficos se muestran las funciones de supervivencia estimadas con el modelo propuesto, para los distintos niveles de los factores influyentes categóricos. **[GRÁFICAS 46-48]**

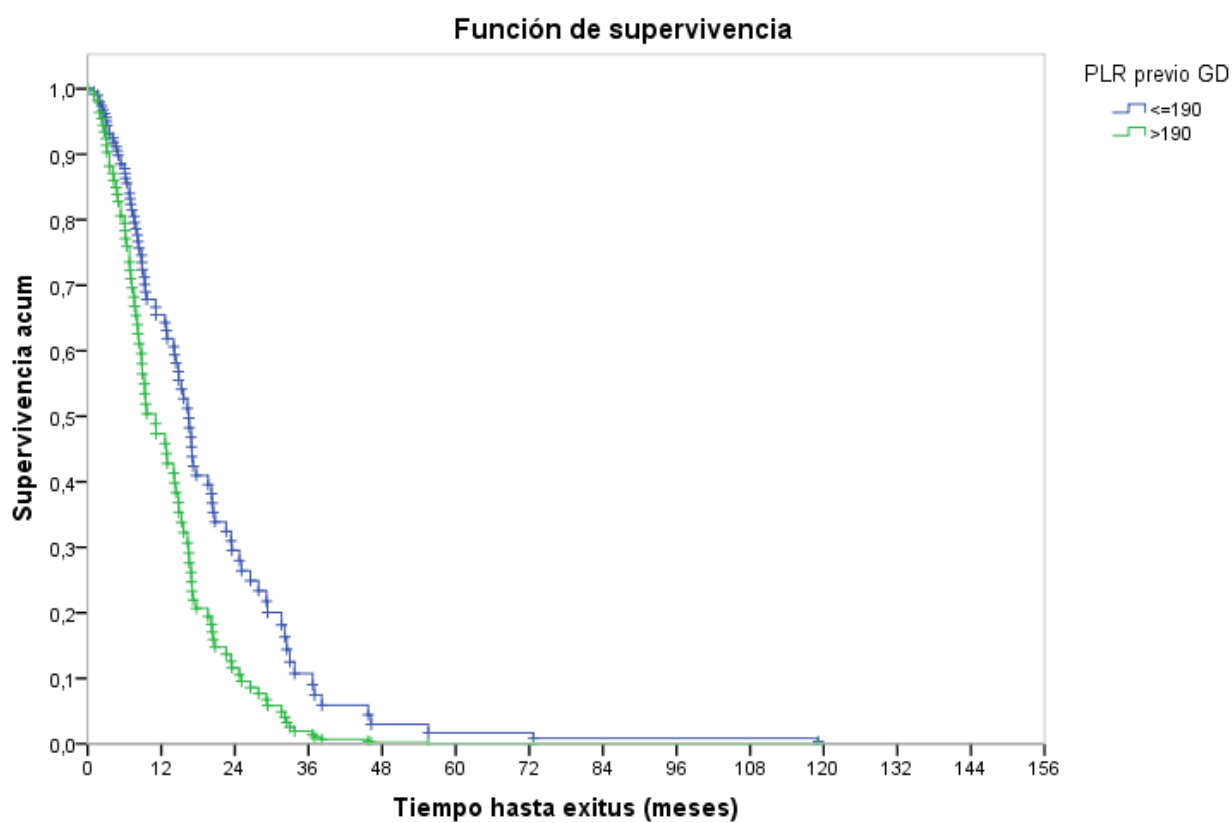
GRÁFICA 46 | K-M de SG según linfocitos al inicio



GRÁFICA 47 | K-M de SG según TRO



GRÁFICA 48 | K-M de SG según PLR previo inicio tratamiento









## **DISCUSIÓN**







## 5. DISCUSIÓN

---

### A. DATOS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Como se ha ido desgranando a lo largo de la memoria, los diferentes subtipos de SPB presentan unas características biológicas muy diferentes las cuales influyen en la historia natural del tumor, así como en el manejo y en las respuestas que pueden presentar a los diferentes tratamientos. Es por ello que principalmente hay dos picos de incidencia de este tumor, en torno a los 20-50 años y entre los 50-70, estando más presentes en este primer pico aquellos sarcomas asociados a una translocación; frente a los de segundo pico, que corresponderían a sarcomas de cariotipo complejo, con una mediana de edad al diagnóstico de en torno a 65 años.<sup>(167)</sup>

En nuestra población, no se perciben estos dos picos de incidencia al analizarlo por diferencias moleculares, mientras que la edad mediana de la población es de 58 años, más joven que la población global, y con una mediana a la recaída de 61 años. Esto se puede deber a que solo analizamos a aquellos pacientes que eran candidatos a recibir tratamientos activos en fase metastásica, por lo que se pierde parte de la población añosa. Si lo comparamos con nuestro estudio de referencia, el EC realizado por X. Garcia-Del-Muro et al, la mediana de su población era entre 49 a 51 años.<sup>(59)</sup>

Con respecto a la distribución por sexos, no se manifestaron diferencias entre ambos subgrupos, al igual que en la población global, así como en el estudio de referencia (53% de varones y 47% de mujeres).

Como otra de las características basales analizadas en la muestra, contamos con el diagnóstico de algún síndrome hereditario. Con una mayor subespecialización de la oncología, cada vez se está avanzando más en el diagnóstico de estos síndromes, obteniendo una mayor evidencia y por lo tanto iniciándose programas de consejo genético y/o estudio genético de forma amplia, cuestión que ya se está realizando en los

tumores colorrectales, cánceres de mama o cánceres de ovario entre otros. Sin embargo, al igual que con el resto del manejo de los sarcomas, el consejo genético en esta población aun es mínimo, y por lo tanto la gran mayoría de nuestros pacientes no acceden a un consejo genético adecuado, y esto se traduce en una menor prevalencia de síndromes relacionados con SPB. En nuestro caso contamos con 5 pacientes con diagnóstico clínico y/o genético de un síndrome hereditario, 4 pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 y un paciente con Sd. de Li-Fraumeni. Por todo esto, probablemente haya una infrarrepresentación de estos síndromes tanto en la población global como en nuestra serie.

Con respecto a la neurofibromatosis tipo 1, según diferentes series el riesgo de la población general de padecer este síndrome es en torno a 1:3.000 a 1:5.000 habitantes<sup>(369)</sup>, mientras que pacientes con TVNP hasta un 37% de ellos padecen este síndrome.<sup>(370)</sup> Además de las razones citadas previamente que dificultan el diagnóstico de síndromes hereditarios, en el caso de la neurofibromatosis tipo 1 hay que añadirle que en hasta un 50% de los pacientes estas mutaciones aparecen de novo, además de haber una gran diferencia en cuanto a la penetrancia y el fenotipo, incluso dentro de la misma familia. De los 6 pacientes que presentaban TVNP, 4 de ellos (66,7%) asociaban Neurofibromatosis Tipo 1, superior a lo establecido por otras series, aunque no concluyente dado el bajo número de pacientes con esta histología.

En cuanto al Sd. de Li-Fraumeni, síndrome también asociado a los SPB y que supone una incidencia acumulada de padecer un cáncer de este tipo del 15% para mujeres y del 22% para hombres, como hemos dicho también se encuentra infradiagnosticado tanto en población global como probablemente en nuestra muestra.<sup>(371)</sup> Se cree que un 3% de los pacientes que padecen un sarcoma en edad temprana puede ser debido a una mutación en TP53.<sup>(372,373)</sup> En nuestro caso este porcentaje se reduce al 1%, probablemente porque la población estudiada es mayor de 15 años, por lo tanto perdemos parte de pacientes en edad infantil con un mayor riesgo de alteraciones en TP53.

## Discusión

Si analizamos la localización del tumor primario, en población global, la principal localización son las extremidades (45%), seguido de una localización intraabdominal (38%) en el que se incluye tanto el origen visceral como retroperitoneal; seguido de origen en tronco y por último de un origen a nivel de cabeza y cuello. En nuestro caso, en el 47% de la población el tumor primario se localizaba a nivel de tronco y/o extremidades, seguido de un origen intraabdominal, en el que incluimos con un 17% tumores ginecológicos, 16% retroperitoneales, y 11% viscerales. Con respecto al estudio de combinación, los datos se asemejan a nuestra población, con afectación de tronco/extremidades del 46%, ginecológicos del 14% y retroperitoneales del 15,6%.

Como otro aspecto a destacar con respecto al tumor primario es la frecuencia de los diferentes subtipos histológicos dentro de nuestra muestra, encontrando en primera y segunda posición a los LMS (26%) y a los SPI (22%), con un amplio margen frente al resto de subtipos; siendo posteriormente los más frecuentes los sarcomas NOS (6,6%), los sarcomas sinoviales y los LPS ambos con una prevalencia del 5,7%. Estos datos son igualmente similares a la población del estudio de combinación, con una prevalencia del 29% para LMS; seguido de un 18% de LPS, y posteriormente SPI y sarcoma NOS, ambos con una representación del 17%.

Otra variable analizada dentro del estudio de X. Garcia-Del-Muro es el grado de diferenciación de los tumores, con una presencia de tumores de alto grado en un 81,6%, frente a nuestro 40,6%. Destacar que, dentro de nuestro estudio, presentamos casi un 40% de datos perdidos por el sistema dado que no se determinaba en muchas ocasiones esta variable dentro del informe anatomopatológico, por lo que no se ha tenido en cuenta en análisis inferenciales posteriores.

En el caso de nuestra base, el 24,8% (n=26) de los pacientes debutaron con enfermedad metastásica, mientras que el restante lo hizo o bien con enfermedad localizada y/o localmente avanzada. Si revisamos los datos de la base de la SEER el porcentaje de pacientes con debut en situación de enfermedad a distancia se reduce al

17,4% (n=965).<sup>(374)</sup> Es importante remarcar el sesgo que existe en nuestra base de datos con respecto a analizar estas características basales, ya que se trata de una población de peor pronóstico que el total de pacientes con nuevo diagnóstico de SPB, ya que en nuestro caso solo vamos a seleccionar aquellos que finalmente desarrollen enfermedad metastásica y/o no resecable.

Como un último aspecto a mencionar dentro de este primer bloque es la localización de las metástasis a la hora del inicio del tratamiento a estudio. En nuestro estudio, a la hora de iniciar un tratamiento quimioterápico un 29% de pacientes presentaron enfermedad pulmonar, seguido de un 23,6% que presentaban enfermedad locorregional no quirúrgica, sin embargo, la presentación más típica fue la de enfermedad metastásica multisistémica presente en un 37% de los pacientes. En el cómputo global, un 71,7% presentaba metástasis a distancia. En el caso del estudio de X. Garcia-Del-Muro los datos varían ligeramente, con un porcentaje de enfermedad metastásica del 90% incluidos en estos un 32% de metástasis pulmonares, y solo un 10% de recaídas locorregionales. Esta variabilidad con respecto a la población del ensayo se debe, a que en nuestro caso el registro de la situación metastásica se realizó al recibir la primera línea metastásica y no exclusivamente antes del inicio de la gemcitabina-dacarbazina; por lo que la realidad podría asemejarse más a los datos del ensayo clínico. Todos estos datos quedan reflejados a modo de resumen la **TABLA 90**.

TABLA 90 | Comparativa de características basales del estudio

Variable	Nuestra Serie	Global	X. Garcia-Del-Muro
Edad (mediana)	55 años al diagnóstico 59 años a la recaída	65 años al diagnóstico	49-51 años a la recaída
Sexo	49,5% ♂ 50,5% ♀	50% aprox para cada grupo	53% ♂ 47% ♀
Sd. Hereditarios	NF-1 4,2% Sd. Li-Fraumeni 1%	NF-1 37% Sd. Li-Fraumeni 3%	—

Variable	Nuestra Serie	Global	X. Garcia-Del-Muro
<b>Localización Tumor Primario</b>	Tronco-EE 43,2% Ginecológico 15,8% Retroperitoneo 15,8% Visceras 11,6%	Extremidades 45% Tronco 10% Intraabdominal 38%	Tronco-EE 46% Ginecológicos 14% Retroperitoneo 15,6%.
<b>Histología</b>	LMS 27,4% SPI 22,1% Sarcoma NOS 8,4% LPS 6,3% S. Vainas nerviosas 6,3%	LMS 12% LPS (bien diferenciado - indiferenciado) 12% SPI 11%	LMS 29% LPS 18% SPI 17% Sarcoma NOS 17%
<b>Grado Diferenciación</b>	38,9% Alto Grado (G3) 5,3% Bajo Grado (G1) 39,6% Desconocido	—	81,6% Alto Grado 8% Bajo Grado 10% Desconocido
<b>Localización Metastásica</b>	71,6% Metastásica 29,5% Pulmonar Exclusiva 26,1% Locorregional	—	90% Metastásica 32% Pulmonar Exclusiva 10% Locorregional

## B. DATOS DE EFECTIVIDAD

Uno de los objetivos principales del estudio era validar el esquema de combinación con gemcitabina-dacarbazina en la práctica clínica habitual, con datos de supervivencia en forma de TRO, SLP y SG.

Tomando como referencia el ensayo clínico fase II de X. García-Del-Muro(59), único ensayo comparativo y con mayor población reclutada para este tratamiento, vemos como los resultados de eficacia en términos de TRO + EE son prácticamente iguales, en nuestra población con una TRO del 22% y unas tasas de EE del 30,5% frente al sumatorio de ambas en la población del ensayo clínico del 49%. Si valoramos estos datos con los dos ensayos que le precedieron, nos arrojan similares resultados con TRO más EE de entre el 51-56%.[\(354,355\)](#)

Estas respuestas radiológicas también se traducen en mayores tasas de supervivencia, con una SLP de 3,5 meses en nuestra población, cercanos a los 4,2 meses del estudio de X. Garcia-Del-Muro(59). Además, si lo desgranamos, podemos observar cómo a 6 meses tras inicio del tratamiento, la SLP de nuestro estudio es del 33,7%, algo superior a los ensayo clínicos de JM Buesa y de R. Losa.[\(354,355\)](#)

En último término, el mayor interés tanto para el clínico como para el paciente es la repercusión que puede tener un tratamiento oncoespecífico en prolongar la supervivencia media. En este aspecto, vemos cómo nuestro estudio presenta una ligera caída de 2,6 meses frente al ensayo fase II, con una SG de 14,2 meses en nuestra población frente a 16,8 meses en el del ensayo. **[TABLA 91]**

Hay que tener en cuenta al analizar estos datos que nuestra población presenta un porcentaje de histotipos poco frecuentes bastante mayor que el estudio de referencia de García del Muro (39% frente al 19%). Entre estos subtipos hay algunos como el condrosarcoma o el tumor fibroso solitario, en los cuales no es esperable la respuesta a

casi ningún tipo de quimioterapia. A pesar de eso, los resultados de efectividad casi se superponen, lo cual contribuye a reforzar la validación de este esquema en población no seleccionada.

TABLA 91   Comparativa con ensayos con rama de Gemcitabina - Dacarbazina				
	Nuestra Serie	JM. Buesa (todas las dosis) [354]	R. Losa[355]	X. Garcia-Del-Muro[59]
<b>Nº pacientes</b>	95	22	26	59 vs 54
<b>SLP</b>	3,5 meses A 6 meses 33,7%	A 6 meses 29%	A 6 meses 28%	4,2 meses (vs 2 meses)
<b>SG (meses)</b>	14,2 meses	-	8,63 meses	16,8 (vs 8,2)
<b>TRO</b>	22,1 %	26 %	4 %	49 % (vs 25 %)
<b>EE</b>	30,5 %	31,58 %	47,83 %	(TRO + EE)

No solo estas comparativas apoyan el uso de la combinación, sino que si analizamos nuestros resultados con otros estudios, la aplicabilidad del tratamiento se ve reforzada ya que iguala incluso supera a diferentes esquemas quimioterápicos. Empezando por el pazopanib<sup>(278)</sup>, uno de los pocos fármacos con indicación por la AEMPS en SPB avanzado, vemos cómo a pesar de mejorar la SLP en 1 mes, los datos en SG son incluso menores. Si continuamos con fármacos con indicación, contamos con la trabectedina<sup>(273)</sup>, aprobado con datos de SLP y SG inferiores a la combinación de gemcitabina-dacarbazina en el estudio de X. Garcia-Del-Muro. Si lo comparamos con nuestros resultados, son idénticos en cuanto a mediana de SLP y SG, aunque si podemos comprobar peores datos en cuanto a TRO. Por último, destacar la eribulina<sup>(275)</sup>, fármacos con indicación para su uso en pacientes con LPS en progresión a antraciclinas, con peores datos de SLP, SG y de TRO tanto en el EC fase II de gemcitabina-dacarbazina como en nuestra población.

A la hora de comparar el uso de gemcitabina en monoterapia o en combinación junto con docetaxel, contamos con dos estudios previamente ya mencionados.<sup>(334,342)</sup> Los resultados apoyan parcialmente el uso de esta combinación, ya que a pesar de que

ambos demuestran una tendencia al beneficio tanto en tasa de control de enfermedad como en SLP y SG, el único que supera la significación estadística en términos de beneficio en supervivencia es el realizado por RG Maki et al, con una SLP de 6,2 meses para la combinación frente a 3 meses para la gemcitabina exclusiva y una SG de 17,9 meses frente a 11,5 meses respectivamente.

En el caso del estudio que hemos utilizado como referencia el brazo comparador no es la gemcitabina sino que se trata de la dacarbazina, por lo que las conclusiones varían con respecto a los dos anteriormente citados, ya que recordemos que la dacarbazina se trata de uno de los pocos fármacos con indicación en SPB localmente avanzados y/o metastásicos. Por último, concluir que la combinación de gemcitabina con otros quimioterápicos estudiados, como la gemcitabina o el docetaxel, presenta mayores tasas de toxicidad hematológica, incluido el esquema de nuestro estudio [TABLA 92].

TABLA 92 | Comparativa con fármacos evaluados en 2ª línea

	Nº pacientes	SLP	SG	Respuestas	Toxicidad hematológicas
<b>Nuestra Serie</b>	95	3,5 meses	14,2 meses	RC 2,1% RP 20% EE 30,5%	<u>Anemia</u> 64,2% (G3-4: 1,1%) <u>Trombopenia</u> 27,4% (G3-4: 3,2%) <u>Neutropenia</u> 8,4% (G3-4: 5,3%)
<b>Gemcitabina [334,342]</b>	22 - 49	3 - 4,7 meses	11,5 meses	RP 8-19% TRO 8%	<u>Anemia</u> 85% (G3-4: 1-13%) <u>Neutropenia</u> 59% (G3-4: 21-28%) <u>Trombopenia</u> 60% (G3-4: 8-35%)
<b>Gemcitabina - Docetaxel [334,342]</b>	24 - 73	5,5 - 6,2 meses	17,9 meses	RP 16-24% TRO 16%	<u>Anemia</u> 94% (G3-4: 7-10%) <u>Neutropenia</u> 41% (G3-4: 10-16%) <u>Trombopenia</u> 62% (G3-4: 18-40%)



	N° pacientes	SLP	SG	Respuestas	Toxicidad hematológicas
<b>Eribulina [275]</b>	228	2,6 meses	13,5 meses	RP 4% EE 56%	<u>Anemia</u> 30% (G3-4: 16%) <u>Neutropenia</u> 43% (G3-4: 35%) <u>Trombopenia</u> 6% (G3-4 <1%)
<b>Pazopanib [278]</b>	246	4,6 meses	12,5 meses	RP 6% EE 67% PD 23%	—
<b>Trabectedina [273]</b>	270	3,5 meses LMS/LPS: 4,2 meses	13,9 meses LMS/LPS: 16,2 meses	RP 8% EE 26%	<u>Anemia</u> 97% (G3-4: 8%) <u>Trombopenia</u> 53% (G3-4: 11%) <u>Neutropenia</u> 74% (G3-4: 47%)

## C. FACTORES PRONÓSTICO Y PREDICTIVOS DE RESPUESTA

Diversas han sido las variables analizadas como probables factores pronósticos y predictivos de respuesta, las cuales nos pueden orientar sobre la probable historia natural del tumor, así como de las respuestas al tratamiento con gemcitabina-dacarbazina. En esta sección valoraremos aquellas que han demostrado tener un valor predictivo/pronóstico en la literatura, así como en nuestra población.

### 1. FACTORES PRONÓSTICOS EN SLP

Tras realizar el análisis bivalente, varias han sido las variables que han demostrado potencial relación con una mayor SLP, entre las que se encuentran presentar un LMS o LPS, el Ki67 del tumor al diagnóstico, tratarse de subtipos translocados o con alteraciones moleculares específicas, una dependencia a la localización de la recaída tumoral, así como el tipo de respuesta que ha presentado el tumor al tratamiento administrado.

Todas ellas en mayor o menor medida han demostrado ser factores que pueden influir en la respuesta y SLP a otros tratamientos. El factor que como clínicos más nos puede influir a la hora de optar por un tratamiento u otro suele ser la histología del tumor, y es que como hemos ido describiendo, tanto la historia natural como la respuesta a diferentes tratamientos puede verse influida por este factor. Es por ello que ya en el estudio de JM Buesa, de los 5 pacientes que presentaron respuesta al tratamiento, 3 de ellos padecían un LMS; en el estudio de R. Losa el subtipo histológico que mayores respuestas presentó fue el LMS, con un beneficio clínico del 57% y en el de X. Garcia-Del-Muro el hecho de presentar un LMS también era un factor predictivo de respuesta con un HR 0,48 (IC 95% 0,30-0,77 |  $p=0,007$ ). En nuestro caso, a pesar de que en el análisis bivalente este probable beneficio también se observa tanto al analizar LMS en solitario ( $p=0,005$ ) como junto con los LPS, finalmente a la hora de realizar el análisis multivariante

## Discusión

esta significación desaparece. Destacar también, que al igual que con la combinación de gemcitabina-dacarbazina, otros tratamientos también han demostrado mayores beneficios en los LMS; en concreto son la trabectedina, para el cual se realizó un ensayo clínico ad-hoc para los LPS y LMS<sup>(274)</sup>; y también se demostró un beneficio en SLP y SG al realizar análisis por subgrupos en el caso de pazopanib o regorafenib.<sup>(278,281)</sup>

A pesar de lo he expuesto y contradiciendo al ensayo de X. Garcia-Del-Muro, finalmente en nuestro estudio y tras un análisis multivariante este factor no ha demostrado ser pronóstico en nuestra población.

Por otro lado, contamos con otro factor que hasta la fecha no ha sido ampliamente estudiado como posible pronóstico, cómo es el perfil molecular asociado a la histología tumoral. En nuestro caso, hemos subdividido esta variables en dos subcategorías diferentes, atendiendo a la complejidad cariotípica y a la presencia o no de translocaciones.

En el caso de tumores con cariotipo complejo en nuestro estudio se ha descrito que presentan una SLP mayor. Probablemente esto sea debido a que dentro de este subgrupo molecular, la histología predominante es la de los LMS, histología que en otras series ha demostrado ser factor de mejor pronóstico que con respecto al resto de histologías. De hecho, al excluir de la variable "cariotipo complejo" todos los LMS esta significación desaparece ( $p=0,294$ ). A pesar de que cada vez se conoce más de las vías moleculares de cada subtipo histológico, en la actualidad no se ha descrito que dicha variable pueda influir en la SLP en pacientes en tratamiento con quimioterapia o más específicamente con gemcitabina-dacarbazina. Además, destacar que, a la hora de realizar posteriormente el análisis multivariante, esta variable también pierde su significación. En cualquier caso, desde nuestra experiencia clínica y analizando los resultados de ensayos con QT y/o inmunoterapia en SPB, se repite la constante de que precisamente son los subtipos asociados a cariotipos complejos tienden a tener más respuestas que otros que tienen alteraciones específicas. En nuestra opinión el análisis de

resultados en función de este factor puede ser interesante de cara a la selección de pacientes para ensayar tratamientos menos precisos como son la QT o la inmunoterapia.

Por otro lado, podemos subclasificar nuestra población atendiendo a la presencia o no translocaciones génicas según el subtipo histológico. En nuestra serie, también hemos descrito en el análisis univariante como un potencial factor pronóstico dicha variable, y es que pacientes con un subtipo translocado tienen un tiempo de supervivencia menor ( $p=0,002$ ). En este caso, también hemos querido excluir posteriormente a los LMS de la ecuación, y persisten las diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,032$ ). Por concluir, remarcar la presencia o no de un subtipo translocado supone una de las dos variables que mantiene una significación y su implicación en la SLP de nuestra población a la hora de realizar el análisis multivariante (HR 1,872 | IC 95% 1,74 – 4,89,  $p=0,036$ ). Es bien conocido el beneficio de la trabectedina en subtipos histológicos translocados<sup>(375)</sup>, sin embargo, no se ha descrito como pudiera influir esta variable de cara a optar o no por el uso de gemcitabina-dacarbazina. Este resultado, al hilo de nuestra reflexión anterior también favorece la hipótesis planteada de la diferenciación entre subtipos con cariotipo complejo y translocados de cara a seleccionar diferentes tratamientos.

Otros factores pronósticos que pudieran influir en la historia del cáncer son el número de metástasis o incluso su localización. Sin embargo, a pesar de que en el análisis univariante arroja datos de diferencias estadísticamente significativas, estas posteriormente no son validadas en el análisis multivariante. Decir a este respecto que hay diferentes factores de confusión que podrían influir en los resultados del análisis multivariante. Hay ciertos resultados que pudieran ir en contra de lo esperable, como puede ser que la afectación locorregional exclusiva presente peores datos de SLP (mediana de 1,93) frente a afectación hepática o multisistémica, 9,7 meses y 5,03 meses. A la hora de analizar las histologías más predominantes por cada subgrupo, vemos como los dos pacientes con recaída hepática exclusiva presentaban LMS, y el grupo que porcentualmente más LMS presentaba era aquellos pacientes con recaída multisistémica,

## Discusión

por lo que podemos concluir que parte de esta variación puede depender de la histología de base que presenta el paciente. Además, estos datos fueron recogidos en el momento en el que el paciente presentaba enfermedad no quirúrgica, y no previo inicio del esquema de gemcitabina-dacarbazina, por lo que posteriormente situación metastásica ha podido variar.

Como segunda variable que ha demostrado ser predictora de una mayor SLP es el hecho de que el paciente haya presentado algún tipo de respuesta, bien RP como RC. Un hecho esperable, pero de cara a poder informar a nuestro paciente de su pronóstico en el transcurso de la enfermedad, es importante transmitirles una mayor SLP en caso de haber presentado alguna respuesta frente a una estabilización de la enfermedad. Y de cara a validar en vida real la eficacia del esquema Gemcitabina-Dacarbazina, consideramos que este dato es especialmente importante.

Un último aspecto a destacar es la traducción que han podido tener diferentes variables analíticas en cuanto a la SLP de nuestro tratamiento. Varias han sido las variables recogidas; plaquetas, neutrófilos, linfocitos, ADE y albúmina todos ellos al inicio y fin del tratamiento de estudio, pero además también hemos analizado diferentes índices utilizando como base estos datos analíticos, como son PLR o NLR. A pesar de una posible asociación demostrada en diferentes estudios entre la SLP y diferentes puntos de corte para estos índices con el uso de diferentes fármacos, tanto TKIs o eribulina,<sup>(175-177,181,182,187,188)</sup> en nuestro estudio no hemos conseguido demostrar dicha asociación. Sin embargo y hasta la fecha, no se ha realizado ningún estudio que valore la asociación de estos índices y/o valores analíticos con la SLP y las respuestas a gemcitabina-dacarbazina, por lo que podríamos considerar una ausencia de asociación entre dichos factores pronósticos y la SLP presentada.

## 2. FACTORES PRONÓSTICOS EN SG

Al igual que con la SLP, se han analizado las mismas potenciales variables pronósticas con respecto a las tasas de SG. Dentro del análisis bivariante realizado, varias han sido las variables que han demostrado una significación estadística, la mayoría de ellas esperables.

El sexo se encontraba rozando la significación, con una  $p=0,052$ , siendo factor protector el sexo femenino, por lo que igualmente se decidió incluirla dentro del análisis multivariante. Sin embargo, posteriormente esta variable perdía en el análisis multivariante la significación. A pesar de que cada vez se está estudiando más las diferencias según sexo tanto en la historia natural y el beneficio de los tratamientos oncoespecíficos en el cáncer, en los SPB aun la evidencia que hay es frágil. Las conclusiones que sacan diversos estudios son contrapuestas; un estudio retrospectivo italiano con 404 pacientes estimó que no había diferencias en cuanto a la SG dependiendo del sexo, e independientemente de la histología.<sup>(376)</sup> Sin embargo, otro estudio estadounidense con similar número de pacientes, observó como sí había diferencias dependiendo del sexo y el subtipo histológico, presentando mejores tasas de SG los varones con LMS (HR 0,76 | 95% IC, 0,39–1,49) y/o LPS (HR 0,74 | IC 95% 0,32–1,70).<sup>(377)</sup>

La segunda variable que hasta la fecha más relevancia se le ha dado como pronóstica es el subtipo histológico que presenta el paciente, ya que a pesar de aglutinar todos los SPB en un mismo grupo, la historia natural de cada uno de ellos es diferente. En nuestra población a la hora de realizar el estudio bivariante hemos podido constatar diferencias estadísticamente significativas en pacientes con L-sarcomas en los que se encuentran los LMS ( $p=0,0013$ ) así como los sarcomas NOS, los primeros siendo un factor de buen pronóstico y los subtipo NOS de mal pronóstico ( $p=0,000$ ). Sin embargo, a la hora de combinar las diferentes variables, se demuestra cómo esta significación cae.

El análisis combinado de JM Buesa junto con el de R. Losa, EC fase I y II, el mayor beneficio de esta combinación fue en los subgrupos de HFM (TRO 33%) y en los LMS (TRO 57%).<sup>(354,355)</sup> Algo similar se da en el estudio comparativo de X. García-Del-Muro, en el cual se demuestra un mayor beneficio de la combinación frente a DTIC en monoterapia en pacientes con LMS, presentando un HR 0,48 (IC 95% 0,30-0,77).<sup>(59)</sup>

Por último, entramos en el análisis de diferentes variables analíticas, que los últimos años han adquirido un mayor peso como herramienta pronóstica. Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito que tengan ningún tipo de relación con población tratada con una secuencia de tratamiento que incluya la combinación de gemcitabina-dacarbazina. En nuestro caso, las variables que han presentado en el análisis bivalente una significación han sido el recuento de neutrófilos y linfocitos al inicio del tratamiento, el valor de la albúmina al inicio y fin del tratamiento, y por último, la ADE en el último tratamiento. Derivadas de estas variables y también estadísticamente significativas en el análisis bivalente tenemos tanto el NLR como el PLR. Tras introducir estas variables analíticas y las previamente mencionadas finalmente aquellas que confirman ser pronósticas independientes son tanto linfocitos como albúmina al inicio, la ADE al final del tratamiento y el índice PLR, por lo que los iremos desgranando.

Cuando hablamos de la influencia de la linfopenia en cualquier tipo de tumor, se ha asociado con un menor ECOG-PS, con una mayor toxicidad a tratamientos quimioterápicos y con un mayor riesgo de muerte temprana tras quimioterapia, por lo que todos estos factores van a influir tanto en la SLP como en SG.<sup>(378,379)</sup> Pero también se ha determinado más concretamente en los sarcomas, habiendo sido descrito como factor pronóstico en fases iniciales<sup>(380)</sup>, así como en enfermedad avanzada.<sup>(381,382)</sup> La linfopenia puede ser un indicador de una disminución en la autorrenovación de las células madre hematopoyéticas, contribuyendo así a una función inmune alterada, o incluso reflejar una inmunosupresión relacionada con el sarcoma.<sup>(383,384)</sup> Esta suposición, de igual forma la podemos confirmar con los resultados de nuestro estudio, con una HR de 1,84 (IC 9% 1,1

– 3,1), objetivando un incremento en el riesgo de muerte del 83,8% en pacientes con linfocitos <1000 células/ $\mu$ L frente a aquellos con  $\geq$  1000 células/ $\mu$ L.

Un segundo valor analítico a destacar como estadísticamente significativo en el análisis multivariante es el valor de la albúmina al inicio del tratamiento. En nuestro caso, al igual que en diferentes estudios retrospectivos, altos niveles de albúmina en sangre están asociados a mejor pronóstico, más concretamente, por cada 1g/ml de albúmina en sangre se reduce el riesgo de muerte en un 47,7%. Similar a nuestro estudio, contamos con diferentes estudios retrospectivos en pacientes con sarcoma de Ewing metastásico<sup>(385)</sup>, en pacientes de edad avanzada con SPB metastásico <sup>(382)</sup> en los que se confirma esta relación entre la hipoalbuminemia y un peor pronóstico. Todo ello justificado por la hipótesis sobre que probablemente conlleve a una alteración en la respuesta de citocinas inflamatorias relacionadas con tumores.<sup>(386)</sup> Cabe destacar que tanto el recuento de neutrófilos, como el valor de la albúmina son variables incluidas dentro del Prognostic Nutritional Index (PNI), índice validado como pronóstico en SPB.<sup>(387)</sup>

Contamos como penúltima variable estadísticamente significativa en el análisis multivariante el índice de PLR. En el caso de su aplicabilidad como variable pronóstica de SLP, no ha demostrado ser estadísticamente significativa, no así en el caso de la SG, dado que pacientes con un PLR previo inicio de tratamiento de >190 presentan un riesgo de muerte del 76,6% frente a aquellos con PLR al inicio  $\leq$ 190. A la hora de revisar los estudios publicados hasta la fecha, muchos son los que demuestran diferencias significativas en el análisis univariante,<sup>(177,182,184-186)</sup> sin embargo, pocos han sido los que lo han demostrado de forma independiente. Uno de ellos con más de 3000 pacientes, en los cuales un PLR superior a 190 predecía un mayor riesgo de muerte por enfermedad con un HR de 1,43.<sup>(187)</sup> Igualmente un meta-análisis con 4.480 pacientes con sarcomas reforzó el uso de este índice, así como el NLR, PCR, GPS o lymphocyte-to-monocyte ratio (LMR).<sup>(388)</sup>



Como último marcador pronóstico analítico contamos con el de la ADE. En nuestro caso hemos constatado como un ADE elevada tras fin de tratamiento implica un peor pronóstico en términos de SG, con un HR 1,17 (IC 95% 1,06-1,30). Se trata de un marcador estudiado igualmente en múltiples cánceres, sin embargo, en el caso de sarcomas, su evidencia es escasa. Solo hay 2 estudios publicados que avalan su uso, el primero de ellos, el GEIS-32 que demostró ser un marcador de mal pronóstico tanto en SLP como en SG en pacientes con TFS tratados con pazopanib.<sup>(188)</sup> Y en segundo lugar, en un estudio realizado en población con osteosarcoma, en el cual se demostró que pacientes con ADE elevado presentaban un mayor riesgo metástasis, peores respuestas a QT, así como peor SG con un HR 1,66.<sup>(189)</sup>

## D. ÚLTIMAS CONSIDERACIONES

### 1. MANEJO EN FASE LOCALIZADA

De cara a valorar los resultados expuestos en relación con el manejo de la enfermedad localizada, debemos hacer mención a que su análisis no es objeto del estudio, por lo que en gran parte estos resultados se ven sesgados con respecto a lo esperable en población estándar, dado que todos los pacientes de la muestra han sido aquellos que han presentado una peor evolución, lo que supone un peor pronóstico y por lo tanto las tasas de supervivencia se asume que serán peores que la media.

Dentro de nuestra población, un 15,8% recibió algún tipo de tratamiento neoadyuvante, siendo el principal tratamiento preoperatorio la quimioterapia (14,7%), mientras que un 51,5% recibió algún tratamiento de forma adyuvante. Son varios los artículos que analizan estas mismas variables, tanto en aquellos pacientes tratados en centros de referencia para SPB como en hospitales no acreditados. Un ejemplo de ello es el estudio realizado por J. Martin-Broto et al, en el que refiere que en los centros de referencia hay una mayor proporción de pacientes que reciben QT neoadyuvante en SPB de riesgo alto frente a centros que no son de referencia (67% vs 45% respectivamente ( $p=0,01$ )).<sup>(129)</sup> Con respecto a la quimioterapia adyuvante, Bonvalot et al. también analiza su aplicación en centros de referencia frente a aquellos que no lo son con datos de una aplicación del 10,3% frente al 5% respectivamente.<sup>(126)</sup> Nuestros datos de baja aplicación de la QT neoadyuvante pueden tener que ver con dos factores: en las fechas en las que se reclutaron los pacientes la aplicación de QT neoadyuvante era menor de lo que se hace hoy día donde esta práctica se ha extendido mucho más. Por otro lado, hay que tener en cuenta el alto porcentaje de pacientes con LMS y otros tumores infrecuentes, que pueden aparecer en localizaciones viscerales como puede ser el útero o retroperitoneo, donde la aplicación de neoadyuvancia aun no está establecida.

A pesar de haber valorado los tratamientos perioperatorios recibidos, el factor pronóstico más importante con respecto a la SLR y la SG en pacientes con SPB localizados es la técnica quirúrgica, más concretamente la afectación o no de los márgenes quirúrgicos. En una revisión sistemática se han recogido un gran número de series de pacientes de diferentes centros hospitalarios, y se ha visto como tanto en centros con un alto de volumen de pacientes con sarcomas como en aquellos hospitales que se consideran de referencia, el porcentaje de pacientes con márgenes R0 frente a R1 y R2 es menor que con respecto al resto de hospitales.<sup>(389)</sup> En nuestro caso, el mayor número de pacientes sometido a cirugía presentó margen R0 (66,2%) frente al 25,4% de margen R1 y un único paciente con margen R2. Teniendo en cuenta el sesgo de que hemos seleccionado solo a pacientes en situación metastásica, los datos del tipo de resección obtenidos hablan de una buena calidad de la cirugía en este centro.

## 2. TRATAMIENTO PREVIO A GEMCITABINA - DACARBAZINA

De cara a poder entender mejor los datos de SLP, SG y las TRO, debemos saber dónde se encuadra este tratamiento combinatorio dentro de la historia oncológica del paciente. Este tratamiento ha sido valorado en aquellos pacientes tratados más allá de la primera línea de enfermedad metastásica, por lo que es de vital importancia valorar también este supuesto en nuestro caso. Como se ha ido desgranando en la parte introductoria, el esquema mayormente aceptado para la población global con SPB suele ser una antraciclina, más concretamente la doxorubicina, mientras que una vez el tumor progresa a este tratamiento el número de esquemas terapéuticos aumenta, y la decisión recae en función de la histología.

En el caso de nuestra población, hasta el 94% de la población había recibido tanto en la fase perioperatoria, como en primera línea metastásica una antraciclina o una combinación de esta con otro quimioterápico. De los pacientes restantes que no recibieron una antraciclina, los motivos fueron varios entre los que se encuentran;

presentar histologías más sensibles a otras quimioterapias, como puede ser el angiosarcoma con los taxanos, o bien por contraindicaciones para recibir antraciclinas. Si valoramos estos datos de forma comparativa con el estudio de X. Garcia-Del-Muro, en su caso tan solo dos pacientes, de un total de 109, no habían sido tratados con antraciclinas, por lo que podemos aseverar que, con respecto a este aspecto, las poblaciones también son equiparables.

Este estudio nos permite valorar de forma transversal la evolución de los SPB con diferentes esquemas quimioterápicos utilizados, pudiendo así realizar una comparativa directa entre los diferentes tratamientos. Centrándonos en el caso del tratamiento que nos concierne, la gemcitabina-dacarbazina, valoramos la SLP con la línea de quimioterapia previa utilizada, para así poder entender la velocidad de crecimiento del tumor en cada paciente, siendo él mismo su propio control, y poder valorarlo posteriormente en su conjunto. Esta SLP fue de 2,3 meses, en todos aquellos pacientes los cuales habían recibido algún tipo de quimioterapia. Es evidente que, con la consecución de líneas de tratamiento, las SLP correspondientes a cada tratamiento van reduciéndose, como podemos comprobarlo con la SLP de nuestro tratamiento a estudio, viendo que esto también ocurre, y reflejando una SLP de 3,5 meses.

Sin embargo, este método no es el más útil de cara a poder valorar el tratamiento de forma comparativa con líneas previas o futuras, ya que no estamos realizando una comparativa directa intrapaciente, sino del total de la población. Por eso, y ya a finales del siglo XX, Von Hoff describió un enfoque basado en el uso de la comparación intrapaciente de su SLP del esquema que precede al tratamiento en estudio frente a este mismo, donde cada paciente actúa como su propio control, definido como GMI. Se define como el cociente del tiempo a la progresión del tratamiento a estudio dividido por el tiempo a la progresión de la línea anterior, y habiéndose determinado como punto de corte de eficacia un  $GMI > 1,33$ .<sup>(390)</sup> El Grupo Francés de Sarcomas fue uno de los primeros en valorar este subrogado de eficacia en pacientes con SPB en tratamiento de 2ª línea, concluyendo que el GMI parecía ser un objetivo interesante que proporciona

información adicional, y confirmando que un valor superior a 1,33 está asociado con una mejora significativa de la SG.<sup>(391)</sup> Además se ha comenzado a utilizar este valor de cara a analizar la efectividad de quimioterápicos específicos, como es con el caso de la trabectedina, dando valores superiores a 1,33 y por lo tanto concluyendo los autores con que se trata de un fármaco activo.<sup>(392,393)</sup>

En el caso de nuestro estudio, el valor resultante de GMI fue de 1,26, que excede lo obtenido en la mayoría de los estudios con trabectedina. Por lo tanto, aunque no hayamos podido alcanzar el valor de corte, podemos considerar que estos datos mejoran lo descrito hasta ahora. En cualquier caso, es la primera vez que se analizan estos datos en pacientes tratados con dicho esquema, además recalcar que hasta un 32% de la población del estudio presentó un GMI >1,33. Hay que decir que no hemos podido analizar toda la población del estudio ya que hasta en un 32% de las pacientes no se calculó la SLP del esquema previo al uso de gemcitabina-dacarbazina, por tratarse de pacientes que habían recaído durante o cerca del tratamiento adyuvante o de las que no se pudieron recoger datos de supervivencia.

### 3. PERFIL DE TOXICIDAD

En el escenario de la enfermedad metastásica no curativa, además de plantear con el paciente los objetivos que queremos conseguir con el tratamiento a administrar, debemos tener en cuenta que el paciente va a mantenerse con quimioterapia activa durante grandes periodos de tiempo hasta su probable fallecimiento, por lo que es imprescindible que dicho tratamiento tenga las menores toxicidades posibles, la mejor tolerancia esperable, y por ende, debemos buscar el menor detrimento de su calidad de vida.

En el caso de la combinación con gemcitabina y dacarbazina, a pesar de presentar un alto porcentaje de toxicidades analíticas, tanto hematológicas como a nivel de perfil

hepático, la cumplimentación del esquema, las reducciones de dosis y las interrupciones por toxicidad fueron mínimas tanto en los tres ensayos clínicos como en nuestro estudio. Si realizamos una comparativa con el estudio de X. Garcia-Del-Muro, aquel que cuenta con un mayor número de pacientes en la rama de combinación, vemos que de forma global el perfil de toxicidades hematológicas fue mejor dentro de nuestro estudio, con tasas de anemia de cualquier grado del 64,2% vs 82%, trombopenias de cualquier grado 27,4% vs 40% y neutropenias de cualquier grado 8,4% vs 76% respectivamente, además de no llegar a demostrarse ninguna neutropenia febril en nuestra población, frente a un 9% en el estudio comparativo. Destacar que, sin embargo, las toxicidades G3-4 a nivel de la serie roja como plaquetar fueron similares, no así en la serie blanca, como se destaca en la **TABLA 93**.

Las razones para estas diferencias pueden ser varias, en primer lugar, en nuestra serie se les redujo la dosis a un 7,4% (n=7) de los pacientes, además de otro 8,4% (n=8) de los pacientes a los que se les interrumpió el tratamiento por deterioro clínico; mientras que en el caso del EC no se llegan a determinar estos porcentajes. Además, en nuestra serie a un 12,6% (n=12) se les realizó algún tipo de tratamiento de soporte para la anemia; como transfusiones, infusión de hierro iv o uso de eritropoyetina; así como en otro 16,8% (n=16) de pacientes se utilizó en algún momento del periodo terapéutico de factores estimuladores de colonias granulocíticas, por lo que todo ello puede influir a posteriori en las toxicidades presentadas por los pacientes. Es importante destacar, que a pesar de reducir la dosis del tratamiento a un 7,4% de la población, esto no se vio reflejado en un detrimento de su SLP.

Pero lo que mayor trascendencia conlleva, más allá de los valores analíticos, es tanto la seguridad del fármaco, así como las interrupciones por toxicidad que se registraron. En el caso de nuestra población, ningún paciente vio interrumpido de forma permanente el tratamiento por toxicidad, al igual que los tres ensayos clínicos que igualmente valoraban la combinación. Con respecto a muertes tóxicas tampoco se

registraron muertes por el tratamiento, y en la serie del Dr. X-Garcia-Del-Muro 1 paciente falleció en relación con una neumonía bilateral, no descrita como neutropénica.

Por tanto, podemos concluir, que se trata de una tratamiento muy seguro, sin toxicidades limitantes y con un toxicidad analítica moderada, que con el retraso en el inicio del subsiguiente ciclo, con soporte sanguíneo y/o estimulantes de colonias o con reducciones de dosis en último término, se suele corregir; en el que no se han descrito interrupciones por toxicidad o muertes tóxicas por el mismo; tratándose, con lo que a este motivo respecta, en un tratamiento ideal para un escenario metastásico no curativo.

En cualquier caso, es obvio que los estudios retrospectivos no son los adecuados para evaluar toxicidad de tratamientos, que siempre deben hacerse en estudios prospectivos controlados. Nuestros datos de toxicidad se presentan como una información adicional que nos ayuda a entender cómo funciona este tratamiento en población no seleccionada de la vida real.

TABLA 93 | Comparativa de Toxicidad

	<b>Nuestra Serie</b>	<b>JM. Buesa (todas las dosis)</b>	<b>R. Losa</b>	<b>X. Garcia-Del-Muro</b>
<b>Toxicidad</b>	<b>G1-4   G3-4</b>	<b>G1-4   G3-4</b>	<b>G1-4   G3-4</b>	<b>G1-4   G3-4</b>
<b>Anemia</b>	64,2%   1,1%	83%   5%	92%   33%	82%   4%
<b>Trombopenia</b>	27,4%   3,2%	11%   5%	58%   12%	40%   6%
<b>Neutropenia</b>	8,4%   5,3%	100%   44%	73%   46%	76%   48%
<b>Neutropenia Febril</b>	0 %	0 %	0 %	9 %
<b>Reducciones de Dosis</b>	7 %	5 %	14 %	—
<b>Interrupciones por toxicidad</b>	0 %	0 %	0 %	—
<b>Muertes Tóxicas</b>	0 %	0 %	0 %	0 %

## 4. RETRATAMIENTO

A modo anecdótico, queda resaltar como último aspecto, el teórico beneficio que nos podría aportar el retratamiento con gemcitabina y dacarbazina en aquellos pacientes que ya han sido previamente tratados y que hayan presentado una buena respuesta, todo ello con el objetivo de aumentar la SG. Revisando la bibliografía, no se han descrito pacientes a los cuales se les haya retratado con este mismo esquema, por lo que esta pequeña serie sería un primer hito dentro de los SPB avanzados y/o metastásicos. Por el contrario, sí que encontramos alguna evidencia con respecto al retratamiento con otros esquemas terapéuticos. Un ejemplo de ello es el retratamiento con ifosfamida, demostrando en una serie retrospectiva un beneficio clínico en hasta un 50% de los pacientes, con una SLP de 11,5 y 6,9 meses dependiendo de si su primer uso se realizó en adyuvancia o en primera línea metastásica.<sup>(63)</sup> Pero el artículo que mayor interés suscita, es el de una revisión retrospectiva con 29 pacientes, la mayor parte con LMS, en los que se valoró el retratamiento con esquemas basados en gemcitabina, con datos de SLP de 5,3 meses y una SG de 12,2 meses. Del total de pacientes, 19 recibieron gemcitabina-docetaxel, 9 pacientes gemcitabina en monoterapia y un paciente recibió gemcitabina-dacarbazina.<sup>(394)</sup>

Con respecto a nuestra serie, destacar que, de los 4 pacientes retratados, 2 presentaban un LMS, histología más sensible a este esquema terapéutico, y que 3 de ellos habían presentado SLP superior a la media con respecto a la descrita durante el primer periodo de tratamiento, ambos tres pacientes o bien con respuesta parcial o bien con estabilización de la enfermedad. Llama la atención el paciente con condrosarcoma que inicialmente presentó una SLP inferior a la media con una progresión de la enfermedad como mejor respuesta, pero que, sin embargo, en el retratamiento presentó una SLP de 3,5 meses con una estabilización de la enfermedad como mejor respuesta.

Se trata de una pequeña serie, con la que no se pueden extraer grandes conclusiones, pero si generar nuevas hipótesis de cara a poder retratar a poblaciones



## Discusión

específicas dependiendo de su histología, de su SLP con el esquema de combinación o del tiempo hasta el retratamiento.

## E. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A la hora de valorar estos datos con una visión más crítica, tenemos que tener en cuenta diferentes aspectos que pueden influir en los resultados obtenidos y que por ello son dignos de mención. La mayor parte de las cuestiones que se van a citar a continuación hay que comprenderlas encuadrando esta patología como una enfermedad rara y las dificultades que trae consigo a la hora de realizar estudios y ensayos clínicos. Se trata de impedimentos en cuanto al reclutamiento de pacientes, lo que conlleva bajos números muestrales y/o largos periodos de seguimiento. Además, recordemos que otra de las peculiaridades de los SPB es la gran diversidad de subtipos histológicos, lo que conlleva a una mayor variabilidad en cuanto a la historia natural y respuesta a los tratamientos, cuestión que se ha intentado solventar mediante análisis multivariante.

En primer lugar, se trata de un estudio realizado en una única institución hospitalaria, con las vicisitudes que trae consigo, lo que nos lleva ser más cautos de cara a poder extrapolar y/o generalizar estos datos a otras poblaciones. Recordemos, que ya contamos con tres EC, uno de ellos comparativo aleatorizado, que avalan el uso de la combinación con gemcitabina y dacarbazina, y que, por lo tanto, el objetivo de nuestro estudio es el de valorar esos resultados en población real no seleccionada, aspecto que aporta un mayor peso al estudio ya que se puede asemejar a otras poblaciones que no tienen por qué cumplir criterios de inclusión de un ensayo clínico. En contraposición a este punto, destacar como se ha mencionado previamente, como las características basales de la población que pudieran influir en los datos de supervivencia si se asemejan al citado estudio de X. Garcia-Del-Muro.

Un segundo y último aspecto a destacar es, que el periodo que abarca la muestra va desde 2007, con la primera gemcitabina-dacarbazina administrada, hasta marzo 2023, con la última consulta realizada, lo que ello supone que, en toda esta ventana, el manejo de los SPB ha ido modificándose, con la inclusión de nuevos de tratamiento

## Discusión

quimioterápicos, cambios en los criterios diagnósticos anatomopatológicos y nuevos abordajes terapéuticos desde el punto de vista tanto quirúrgico como radioterápico.





## **CONCLUSIONES**





## 6. CONCLUSIONES

---

- ▶ Se confirma en población real la efectividad de gemcitabina-dacarbazina en pacientes con sarcomas de partes blandas localmente avanzado y/o metastásico
  - Confirmamos una tasa de respuestas objetivas del 22,1% y una tasa de control de enfermedad del 51,6% similar al 49% demostrado en el ensayo de referencia
  - La supervivencia libre de progresión del tratamiento de estudio es equiparable al del estudio de referencia, con un resultado de 3,5 meses
  - La supervivencia global del tratamiento de estudio es similar al del estudio de referencia, con resultados de 14,2 meses
  - Un dato indirecto de eficacia, el Growth Modulation Index, de la combinación estudiada es de 1,26, sin alcanzar el umbral de corte de efectividad, pero hasta la fecha siendo el único estudio en población real que alcanza dicho valor
- ▶ Las características basales de la población estudiada eran similares tanto a la población del estudio como a la de la población global, con una distribución por sexos similar y una edad media en torno a la 5-6ª décadas de la vida, con una predominancia por los leiomiomas (27,4%) y los sarcomas pleomorfos de alto grado (22%), y afectando principalmente a tronco y extremidades (43%)
- ▶ Al tratarse de una población sesgada dada los criterios de inclusión, enfermedad localmente avanzada y/o metastásica al diagnóstico o en progresión no candidata a tratamientos locales, los datos obtenidos en situación localizada son peores si los comparamos con datos de población global, aspecto esperable por los autores.

- ▶ Hasta un 95% de los pacientes había recibido previamente antraciclinas, tratamiento estándar en primera línea de tratamiento de estos tumores, datos similares al estudio de referencia.
- ▶ Los datos obtenidos en relación con la toxicidad hematológica fueron mejores que con respecto a los del estudio de referencia. No habiendo presentado interrupciones permanentes del tratamiento debido a toxicidad y sin muertes toxicidad. Todo ello asociado a un uso de terapias de soporte como transfusiones de hematíes, hierro intravenoso o factores estimuladores de colonias granulocíticas. En cualquier caso estos datos se deben tomar con cautela, por la naturaleza retrospectiva de este trabajo.
- ▶ Dentro de los factores clásicos analizados, aquellos subtipos histológicos traslocados fueron los que de manera independiente influyeron en la supervivencia libre de progresión al tratamiento, con un HR de 1,87
- ▶ Dentro de factores analíticos e índices que pudieran modificar la historia natural del tumor, hemos comprobado como un recuento absoluto de linfocitos menor a 1000/mm<sup>3</sup>, valores de albúmina menores a 3,3g/dL y un índice plaqueta-linfocito inferior a 190 al inicio del tratamiento, así como unos valores altos de anchura de distribución eritrocitaria tras finalizar el tratamiento del estudio conllevan una reducción de la supervivencia global de estos tumores. Este dato no había sido descrito previamente en una población tratada con este esquema de tratamiento.





## **BIBLIOGRAFÍA**





## 7. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Zhao B, Tan Y, Bell DJ, Marley SE, Guo P, Mann H, et al. Exploring intra- and inter-reader variability in uni-dimensional, bi-dimensional, and volumetric measurements of solid tumors on CT scans reconstructed at different slice intervals. *Eur J Radiol*. 2013 Jun;82(6):959–68.
2. Bray F, Colombet M, Aitken JF, Bardot A, Eser S, Galceran J, Hagenimana M, Matsuda T, Mery L, Piñeros M, Soerjomataram I, de Vries E, Wiggins C, Won Y-J, Znaor A, and Ferlay J, editors (2023), *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. XII (IARC CancerBase No. 19)*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://ci5.iarc.who.int>. (Acceso enero 2023)
3. Stiller CA, Trama A, Serraino D, Rossi S, Navarro C, Chirlaque MD, et al. Descriptive epidemiology of sarcomas in Europe: report from the RARECARE project. *Eur J Cancer*. 2013 Feb;49(3):684–95.
4. Toro JR, Travis LB, Wu HJ, Zhu K, Fletcher CDM, Devesa SS. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, regardless of primary site, in the surveillance, epidemiology and end results program, 1978-2001: An analysis of 26,758 cases. *Int J cancer*. 2006 Dec;119(12):2922–30.
5. Bertuccio P, Alicandro G, Malvezzi M, Carioli G, Boffetta P, Levi F, et al. Cancer mortality in Europe in 2015 and an overview of trends since 1990. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(8):1356–69. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz179>
6. Ballinger ML, Goode DL, Ray-Coquard I, James PA, Mitchell G, Niedermayr E, et al. Monogenic and polygenic determinants of sarcoma risk: an international genetic study. *Lancet Oncol*. 2016;17(9):1261–71.
7. Farid M, Ngeow J. Sarcomas Associated With Genetic Cancer Predisposition Syndromes: A Review. *Oncologist*. 2016;21(8):1002–13.
8. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2012 Oct;2(1):14.
9. Woodward AH, Ivins JC, Soule EH. Lymphangiosarcoma arising in chronic lymphedematous extremities. *Cancer*. 1972;30(2):562–72.
10. Mesli SN, Ghouali AK, Benamara F, Taleb FA, Tahraoui H, Abi-Ayad C. Stewart-Treves Syndrome Involving Chronic Lymphedema after Mastectomy of Breast Cancer. *Case Rep Surg*. 2017;2017:1–4.
11. Gladdy RA, Qin LX, Moraco N, Edgar MA, Antonescu CR, Alektiar KM, et al. Do radiation-associated soft tissue sarcomas have the same prognosis as sporadic soft tissue sarcomas? *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2064–9.
12. Virtanen A, Pukkala E, Auvinen A. Incidence of bone and soft tissue sarcoma after radiotherapy: A cohort study of 295,712 Finnish cancer patients. *Int J Cancer*. 2006;118(4):1017–21.
13. Hird AE, Magee DE, Matta R, Saskin R, Dvorani E, Kulkarni GS, et al. Assessment of Secondary Sarcomas among Patients with Cancer of the Abdomen or Pelvis Who Received Combinations of Surgery, Radiation, and Chemotherapy vs Surgery Alone. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):1–12.
14. Visuri T, Pukkala E, Pulkkinen P, Paavolainen P. Decreased cancer risk in patients who have been operated on with total hip and knee arthroplasty for primary osteoarthritis: A meta-analysis of 6 Nordic cohorts with 73,000 patients. *Acta Orthop Scand*. 2003;74(3):351–60.
15. Fong Y, Rosen PP, Brennan MF. Multifocal desmoids. *Surgery*. 1993 Nov;114(5):902-6. PMID: 8236012.
16. Zahm SH, Fraumeni JFJ. The epidemiology of soft tissue sarcoma. *Semin Oncol*. 1997 Oct;24(5):504–14.
17. Edwards D, Voronina A, Attwood K, Grand'Maison A. Association between occupational exposures and sarcoma incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* [Internet]. 2021;10(1):1–19. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01769-4>
18. Balarajan R, Acheson ED. Soft tissue sarcomas in agriculture and forestry workers. *J Epidemiol Community Health*. 1984 Jun;38(2):113-6. doi: 10.1136/jech.38.2.113. PMID: 6747508; PMCID: PMC1052331.
19. Wingren G, Fredrikson M, Brage HN, Nordenskjöld B, Axelson O. Soft tissue sarcoma and occupational exposures. *Cancer*. 1990 Aug;66(4):806–11.

20. Serraino D, Franceschi S, La Vecchia C, Carbone A. Occupation and soft-tissue sarcoma in northeastern Italy. *Cancer Causes Control*. 1992 Jan;3(1):25–30.
21. Franceschi S, Serraino D. Risk factors for adult soft tissue sarcoma in northern Italy. *Ann Oncol* [Internet]. 1992;3(SUPPL. 2):85–8. Available from: [https://doi.org/10.1093/annonc/3.suppl\\_2.S85](https://doi.org/10.1093/annonc/3.suppl_2.S85)
22. Ray-coquard I, Montesco MC, Coindre JM, Dei tos AP, Lurkin A, Ranchère-vince D, et al. Sarcoma: Concordance between initial diagnosis and centralized expert review in a population-based study within three European regions. *Ann Oncol*. 2012;23(9):2442–9.
23. Thway K, Wang J, Mubako T, Fisher C. Histopathological diagnostic discrepancies in soft tissue tumours referred to a specialist centre: Reassessment in the era of ancillary molecular diagnosis. *Sarcoma*. 2014;2014.
24. Sbaraglia M, Bellan E, Dei Tos AP. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives. *Pathologica*. 2021;113(2):70–84.
25. Antonescu CR. WHO classification of tumours. Soft tissue and bone tumours. 5th editio. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2020.
26. Tos APD. Classification of pleomorphic sarcomas: where are we now? *Histopathology* [Internet]. 2006;48(1):51–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1365-2559.2005.02289.x>
27. Casali PG, Dei Tos AP, Gronchi A. When does a new sarcoma exist? *Clin Sarcoma Res* [Internet]. 2020;10(1):9–11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13569-020-00141-9>
28. Lawrence WJ, Donegan WL, Natarajan N, Mettlin C, Beart R, Winchester D. Adult soft tissue sarcomas. A pattern of care survey of the American College of Surgeons. *Ann Surg*. 1987 Apr;205(4):349–59.
29. Mora J, Modak S, Cheung N-K, Meyers P, de Alava E, Kushner B, et al. Desmoplastic small round cell tumor 20 years after its discovery. *Future Oncol*. 2015;11(7):1071–81.
30. Levy A, Le Péchoux C, Terrier P, Bouaita R, Domont J, Mir O, et al. Epithelioid sarcoma: need for a multimodal approach to maximize the chances of curative conservative treatment. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jan;21(1):269–76.
31. Alvegård TA, Sigurdsson H, Mouridsen H, Solheim O, Unsgaard B, Ringborg U, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin in high-grade soft tissue sarcoma: a randomized trial of the Scandinavian Sarcoma Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1989 Oct;7(10):1504–13.
32. Keus RB, Rutgers EJ, Ho GH, Gortzak E, Albus-Lutter CE, Hart AA. Limb-sparing therapy of extremity soft tissue sarcomas: treatment outcome and long-term functional results. *Eur J Cancer*. 1994;30A(10):1459–63.
33. Cahlon O, Brennan MF, Jia X, Qin L-X, Singer S, Alektiar KM. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg*. 2012 Feb;255(2):343–7.
34. Fong Y, Coit DG, Woodruff JM, Brennan MF. Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Ann Surg*. 1993 Jan;217(1):72–7.
35. Riad S, Griffin AM, Liberman B, Blackstein ME, Catton CN, Kandel RA, et al. Lymph node metastasis in soft tissue sarcoma in an extremity. *Clin Orthop Relat Res*. 2004 Sep;(426):129–34.
36. Basile G, Mattei J-C, Alshaygy I, Griffin AM, Catton CN, Chung PW, et al. Curability of patients with lymph node metastases from extremity soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2020 Dec;126(23):5098–108.
37. Johannesmeyer D, Smith V, Cole DJ, Esnaola NF, Camp ER. The impact of lymph node disease in extremity soft-tissue sarcomas: a population-based analysis. *Am J Surg*. 2013 Sep;206(3):289–95.
38. Moreau L-C, Turcotte R, Ferguson P, Wunder J, Clarkson P, Masri B, et al. Myxoid round cell liposarcoma (MRCLS) revisited: an analysis of 418 primarily managed cases. *Ann Surg Oncol*. 2012 Apr;19(4):1081–8.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, van der Heijden MS, Balar A V, Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*. 2016 May;387(10031):1909–20.

40. Italiano A, Di Mauro I, Rapp J, Pierron G, Auger N, Alberti L, et al. Clinical effect of molecular methods in sarcoma diagnosis (GENSARC): a prospective, multicentre, observational study. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):532–8.
41. Italiano A, Dinart D, Soubeyran I, Bellera C, Espérou H, Delmas C, et al. Molecular profiling of advanced soft-tissue sarcomas: the MULTISARC randomized trial. *BMC Cancer.* 2021;21(1):1–10.
42. Movva S, Wen W, Chen W, Millis SZ, Gatalica Z, Reddy S, et al. Multi-platform profiling of over 2000 sarcomas: Identification of biomarkers and novel therapeutic targets. *Oncotarget.* 2015;6(14):12234–47.
43. Berner JM, Sørli T, Mertens F, Henriksen J, Saeter G, Mandahl N, et al. Chromosome band 9p21 is frequently altered in malignant peripheral nerve sheath tumors: studies of CDKN2A and other genes of the pRB pathway. *Genes Chromosomes Cancer.* 1999 Oct;26(2):151–60.
44. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, Galli L, Teixeira MR, Pilotti S, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res.* 2005 May;65(10):4012–9.
45. Gamboa AC, Gronchi A, Cardona K. Soft-tissue sarcoma in adults: An update on the current state of histotype-specific management in an era of personalized medicine. *CA Cancer J Clin.* 2020 May;70(3):200–29.
46. Demicco E. et al; Comprehensive and Integrated Genomic Characterization of Adult Soft Tissue Sarcomas. *Cell.* 2017 Nov 2;171(4):950-965.e28. doi: 10.1016/j.cell.2017.10.014. PMID: 29100075; PMCID: PMC5693358.
47. Nakano K, Takahashi S. Translocation-Related Sarcomas. *Int J Mol Sci.* 2018 Nov 28;19(12):3784. doi: 10.3390/ijms19123784. PMID: 30487384; PMCID: PMC6320865.
48. Nacev BA, Sanchez-Vega F, Smith SA, Antonescu CR, Rosenbaum E, Shi H, et al. Clinical sequencing of soft tissue and bone sarcomas delineates diverse genomic landscapes and potential therapeutic targets. *Nat Commun.* 2022;13(1):1–15.
49. Chalmers ZR, Connelly CF, Fabrizio D, Gay L, Ali SM, Ennis R, et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017 Apr;9(1):34.
50. Xu L Bin, Zhao ZG, Xu SF, Zhang XX, Liu T, Jing CY, et al. The landscape of gene mutations and clinical significance of tumor mutation burden in patients with soft tissue sarcoma who underwent surgical resection and received conventional adjuvant therapy. *Int J Biol Markers.* 2020;35(3):14–22.
51. Antonescu CR. The role of genetic testing in soft tissue sarcoma. *Histopathology.* 2006 Jan;48(1):13-21. doi: 10.1111/j.1365-2559.2005.02285.x. PMID: 16359533.
52. Katz D, Boonsirikamchai P, Choi H, Lazar AJ, Wang W-L, Xiao L, et al. Efficacy of first-line doxorubicin and ifosfamide in myxoid liposarcoma. *Clin Sarcoma Res.* 2012 Jan;2(1):2.
53. Wang W-L, Katz D, Araujo DM, Ravi V, Ludwig JA, Trent JC, et al. Extensive adipocytic maturation can be seen in myxoid liposarcomas treated with neoadjuvant doxorubicin and ifosfamide and pre-operative radiation therapy. *Clin Sarcoma Res.* 2012 Dec;2(1):25.
54. Grosso F, Sanfilippo R, Viridis E, Piovesan C, Collini P, Dileo P, et al. Trabectedin in myxoid liposarcomas (MLS): a long-term analysis of a single-institution series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2009 Aug;20(8):1439–44.
55. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):812–22.
56. George S, Serrano C, Hensley ML, Ray-Coquard I. Soft Tissue and Uterine Leiomyosarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2018 Jan;36(2):144–50.
57. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, Chevreau C, Penel N, Firmin N, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Aug;23(8):1044–54.
58. D'Ambrosio L, Touati N, Blay J-Y, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue an. *Cancer.* 2020 Jun;126(11):2637–47.

59. García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, Martín J, Martínez-Trufero J, Casado A, 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.
60. Schlemmer M, Reichardt P, Verweij J, Hartmann JT, Judson I, Thyss A, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer*. 2008 Nov;44(16):2433–6.
61. Penel N, Bui BN, Bay J-O, Cupissol D, Ray-Coquard I, Piperno-Neumann S, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov;26(32):5269–74.
62. Stacchiotti S, Palassini E, Sanfilippo R, Vincenzi B, Arena MG, Bochicchio AM, et al. Gemcitabine in advanced angiosarcoma: a retrospective case series analysis from the Italian Rare Cancer Network. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Feb;23(2):501–8.
63. Noujaim J, Constantinidou A, Messiou C, Thway K, Miah A, Benson C, et al. Successful Ifosfamide Rechallenge in Soft-Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol*. 2018 Feb;41(2):147–51.
64. Ferrari A, De Salvo GL, Brennan B, van Noesel MM, De Paoli A, Casanova M, et al. Synovial sarcoma in children and adolescents: the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Mar;26(3):567–72.
65. Van der Graaf WTA, Blay J-Y, Chawla SP, Kim D-W, Bui-Nguyen B, Casali PG, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2012 May;379(9829):1879–86.
66. Le Cesne A, Blay J-Y, Domont J, Tresch-Bruneel E, Chevreau C, Bertucci F, et al. Interruption versus continuation of trabectedin in patients with soft-tissue sarcoma (T-DIS): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):312–9.
67. Constantinidou A, Jones RL, Olmos D, Thway K, Fisher C, Al-Muderis O, et al. Conventional anthracycline-based chemotherapy has limited efficacy in solitary fibrous tumour. Vol. 51, *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. England; 2012. p. 550–4.
68. Stacchiotti S, Tortoreto M, Bozzi F, Tamborini E, Morosi C, Messina A, et al. Dacarbazine in solitary fibrous tumor: a case series analysis and preclinical evidence vis-a-vis temozolomide and antiangiogenics. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Sep;19(18):5192–201.
69. Khalifa J, Ouali M, Chaltiel L, Le Guellec S, Le Cesne A, Blay J-Y, et al. Efficacy of trabectedin in malignant solitary fibrous tumors: a retrospective analysis from the French Sarcoma Group. *BMC Cancer*. 2015 Oct;15:700.
70. Martin-Broto J, Cruz J, Penel N, Le Cesne A, Hindi N, Luna P, et al. Pazopanib for treatment of typical solitary fibrous tumours: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Mar;21(3):456–66.
71. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, Palassini E, Marrari A, De Troia B, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Dec;23(12):3171–9.
72. Valentin T, Fournier C, Penel N, Bompas E, Chaigneau L, Isambert N, et al. Sorafenib in patients with progressive malignant solitary fibrous tumors: a subgroup analysis from a phase II study of the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Invest New Drugs*. 2013 Dec;31(6):1626–7.
73. Sanfilippo R, Jones RL, Blay J-Y, Le Cesne A, Provenzano S, Antoniou G, et al. Role of Chemotherapy, VEGFR Inhibitors, and mTOR Inhibitors in Advanced Perivascular Epithelioid Cell Tumors (PEComas). *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2019 Sep;25(17):5295–300.
74. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA, Qin W, Fletcher CDM, Vena N, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb;28(5):835–40.
75. Batereau C, Knösel T, Angele M, Dürr HR, D’Anastasi M, Kampmann E, et al. Neoadjuvant or adjuvant sirolimus for malignant metastatic or locally advanced perivascular epithelioid cell tumors: two case reports. *Anticancer Drugs*. 2016 Mar;27(3):254–8.

76. Benson C, Vitfell-Rasmussen J, Maruzzo M, Fisher C, Tunariu N, Mitchell S, et al. A retrospective study of patients with malignant PEComa receiving treatment with sirolimus or temsirolimus: the Royal Marsden Hospital experience. *Anticancer Res.* 2014 Jul;34(7):3663–8.
77. Wagner AJ, Ravi V, Riedel RF, Ganjoo K, Tine BA. nab -Sirolimus for Patients With Malignant Perivascular Epithelioid Cell Tumors abstract. 2021;39(33).
78. Brennan B, Zanetti I, Orbach D, Gallego S, Francotte N, Van Noesel M, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Apr;65(4).
79. Stacchiotti S, Mir O, Le Cesne A, Vincenzi B, Fedenko A, Maki RG, et al. Activity of Pazopanib and Trabectedin in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. *Oncologist.* 2018 Jan;23(1):62–70.
80. Wagner AJ, Goldberg JM, Dubois SG, Choy E, Rosen L, Pappo A, et al. Tivantinib (ARQ 197), a selective inhibitor of MET, in patients with microphthalmia transcription factor-associated tumors: results of a multicenter phase 2 trial. *Cancer.* 2012 Dec;118(23):5894–902.
81. Mossé YP, Voss SD, Lim MS, Rolland D, Minard CG, Fox E, et al. Targeting ALK With Crizotinib in Pediatric Anaplastic Large Cell Lymphoma and Inflammatory Myofibroblastic Tumor: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017 Oct;35(28):3215–21.
82. Schöffski P, Wozniak A, Stacchiotti S, Rutkowski P, Blay J-Y, Lindner LH, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with advanced clear-cell sarcoma with MET alterations: European Organization for Research and Treatment of Cancer phase II trial 90101 "CREATE". *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017 Dec;28(12):3000–8.
83. D'Angelo SP, Shoushtari AN, Agaram NP, Kuk D, Qin L-X, Carvajal RD, et al. Prevalence of tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in the soft tissue sarcoma microenvironment. *Hum Pathol.* 2015 Mar;46(3):357–65.
84. Yan L, Wang Z, Cui C, Guan X, Dong B, Zhao M, et al. Comprehensive immune characterization and T-cell receptor repertoire heterogeneity of retroperitoneal liposarcoma. *Cancer Sci.* 2019 Oct;110(10):3038–48.
85. Wedekind MF, Haworth KB, Arnold M, Stanek JR, Lee D, Cripe TP. Immune profiles of desmoplastic small round cell tumor and synovial sarcoma suggest different immunotherapeutic susceptibility upfront compared to relapse specimens. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Nov;65(11):e27313.
86. 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 Nov;18(11):1493–501.
87. Burgess MA, Bolejack V, Schuetz S, Van Tine BA, Attia S, Riedel RF, et al. Clinical activity of pembrolizumab (P) in undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) and dedifferentiated/pleomorphic liposarcoma (LPS): Final results of SARC028 expansion cohorts. *J Clin Oncol [Internet].* 2019 May 20;37(15\_suppl):11015. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.11015](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11015)
88. 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 Mar;19(3):416–26.
89. Chen JL, Mahoney MR, George S, Antonescu CR, Liebner DA, Van Tine BA, et al. A multicenter phase II study of nivolumab +/- ipilimumab for patients with metastatic sarcoma (Alliance A091401): Results of expansion cohorts. *J Clin Oncol [Internet].* 2020 May 20;38(15\_suppl):11511. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.11511](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.11511)
90. Wagner MJ, Othus M, Patel SP, Ryan C, Sangal A, Powers B, et al. Multicenter phase II trial (SWOG S1609, cohort 51) of ipilimumab and nivolumab in metastatic or unresectable angiosarcoma: a substudy of dual anti-CTLA-4 and anti-PD-1 blockade in rare tumors (DART). *J Immunother cancer.* 2021 Aug;9(8).
91. Martin-Broto J, Hindi N, Grignani G, Martinez-Trufero J, Redondo A, Valverde C, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial. *J Immunother cancer.* 2020 Nov;8(2).
92. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, Florou V, Park W, Kwon D, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Jun;20(6):837–48.



93. Banks LB, D'Angelo SP. The Role of Immunotherapy in the Management of Soft Tissue Sarcomas: Current Landscape and Future Outlook. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2022;20(7):834–44.
94. Soomers VLMN, Husson O, Desar IME, van de Sande MAJ, de Haan JJ, Verhoef C, et al. Patient and diagnostic intervals of survivors of sarcoma: Results from the SURVSARC study. *Cancer.* 2020 Dec;126(24):5283–92.
95. Soomers V, Desar IME, Poll- LV Van De, Husson O. Q uality of life and experiences of sarcoma trajectories ( the QUEST study ): protocol for an international observational cohort study on diagnostic pathways of sarcoma patients. 2020;1–8.
96. Nakamura T, Matsumine A, Matsubara T, Asanuma K, Uchida A, Sudo A. The symptom-to-diagnosis delay in soft tissue sarcoma influence the overall survival and the development of distant metastasis. *J Surg Oncol.* 2011 Dec;104(7):771–5.
97. Onesti CE, Vari S, Nardozza F, Maggi G, Minghelli D, Rossi B, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and treatment of patients with soft tissue and bone sarcomas or aggressive benign musculoskeletal diseases : A single-center retrospective study ( SarCorD study ). 2022; (September):1–10.
98. Penumarthy NL, Goldsby RE, Shiboski SC, Wustrack R, Murphy P, Winestone LE. Insurance impacts survival for children , adolescents , and young adults with bone and soft tissue sarcomas. 2020; (November 2019):951–8.
99. Ba AAS, Jang ES, Tyler WK. Is There an Association Between Insurance Status and Survival and Treatment of Primary Bone and Extremity Soft-tissue Sarcomas? A SEER Database Study. 2020;527–36.
100. Lee DY, Staddon AP, Shabason JE, Sebro R. Phase I and phase II clinical trials in sarcoma : Implications for drug discovery and development. 2019;(December 2018):585–92.
101. Blay J-Y, Soibinet P, Penel N, Bompas E, Duffaud F, Stoeckle E, et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017 Nov;28(11):2852–9.
102. Issakov J, Flusser G, Kollender Y, Merimsky O, Lifschitz-Mercer B, Meller I. Computed tomography-guided core needle biopsy for bone and soft tissue tumors. *Isr Med Assoc J.* 2003 Jan;5(1):28–30.
103. Mitsuyoshi G, Naito N, Kawai A, Kunisada T, Yoshida A, Yanai H, et al. Accurate diagnosis of musculoskeletal lesions by core needle biopsy. *J Surg Oncol.* 2006 Jul;94(1):21–7.
104. Didolkar MM, Anderson ME, Hochman MG, Rissmiller JG, Goldsmith JD, Gebhardt MG, et al. Image guided core needle biopsy of musculoskeletal lesions: are nondiagnostic results clinically useful? *Clin Orthop Relat Res.* 2013 Nov;471(11):3601–9.
105. Torriani M, Etchebehere M, Amstalden E. Sonographically guided core needle biopsy of bone and soft tissue tumors. *J ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 2002 Mar;21(3):275–81.
106. Fiore M, Casali PG, Miceli R, Mariani L, Bertulli R, Lozza L, et al. Prognostic effect of re-excision in adult soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol.* 2006 Jan;13(1):110–7.
107. Potter BK, Adams SC, Pitcher JDJ, Temple HT. Local recurrence of disease after unplanned excisions of high-grade soft tissue sarcomas. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Dec;466(12):3093–100.
108. Venkatesan M, Richards CJ, McCulloch TA, Perks AGB, Raurell A, Ashford RU. Inadvertent surgical resection of soft tissue sarcomas. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2012 Apr;38(4):346–51.
109. Picci P, Vanel D, Briccoli A, Talle K, Haakenaasen U, Malaguti C, et al. Computed tomography of pulmonary metastases from osteosarcoma: the less poor technique. A study of 51 patients with histological correlation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2001 Nov;12(11):1601–4.
110. Gao E, Li Y, Zhao W, Zhao T, Guo X, He W, et al. Necessity of thoracotomy in pulmonary metastasis of osteosarcoma. *J Thorac Dis.* 2019 Aug;11(8):3578–83.
111. Martín Broto J. Advancing towards better cooperation for better sarcoma prognoses. *Oncol.* 2018;95(Suppl 1):5–10.
112. Bhangu AA, Beard JA, Grimer RJ. Should Soft Tissue Sarcomas be Treated at a Specialist Centre? *Sarcoma.* 2004;8(1):1-6. doi: 10.1080/13577140410001679185. PMID: 18521386; PMCID: PMC2395603.



113. Paszat L, O'Sullivan B, Bell R, Bramwell V, Groome P, Mackillop W, et al. Processes and outcomes of care for soft tissue sarcoma of the extremities. *Sarcoma*. 2002;6(1):19–26.
114. Ray-Coquard I, Thiesse P, Ranchère-Vince D, Chauvin F, Bobin J-Y, Sunyach M-P, et al. Conformity to clinical practice guidelines, multidisciplinary management and outcome of treatment for soft tissue sarcomas. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2004 Feb;15(2):307–15.
115. Bauer HC, Trovik CS, Alvegård TA, Berlin O, Erlanson M, Gustafson P, et al. Monitoring referral and treatment in soft tissue sarcoma: study based on 1,851 patients from the Scandinavian Sarcoma Group Register. *Acta Orthop Scand*. 2001 Apr;72(2):150–9.
116. Wiklund T, Huuhtanen R, Blomqvist C, Tukiainen E, Virolainen M, Virkkunen P, et al. The importance of a multidisciplinary group in the treatment of soft tissue sarcomas. *Eur J Cancer*. 1996 Feb;32A(2):269–73.
117. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Improving Outcomes for People with Sarcoma: The Evidence Review. 2006. (Acceso mayo 2023)
118. Stiller CA, Passmore S, Brownbill P. Patterns of care and survival for patients with bone sarcoma. Report. Project NCP/E16. NHS National Cancer Research and Development Programme. 2000.
119. Pang K, Guo X, Liu T, Wang L, Chen R, Zhang Z, et al. The Role of a Multidisciplinary Team in the Diagnosis and Treatment of Bone and Soft Tissue Sarcomas: A Single-Center Experience. 2022;
120. Kreyer J, Ranft A, Timmermann B, Juergens H, Jung S, Wiebe K, et al. Impact of the Interdisciplinary Tumor Board of the Cooperative Ewing Sarcoma Study Group on local therapy and overall survival of Ewing sarcoma patients after induction therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):1–10.
121. Borrás JM, Albrecht T, Audisio R, Briers E, Casali P, Esperou H, et al. Policy statement on multidisciplinary cancer care. *Eur J Cancer*. 2014;50(3):475–80.
122. Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/CentrosCSUR.htm>
123. Criterios revisados, acordados por el Consejo Interterritorial, que deben cumplir los CSUR para ser designados como de referencia del Sistema Nacional de Salud, actualizados según los criterios homologados por el Consejo Interterritorial [Internet]. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/CentrosDeReferencia/docs/Fesp/Fesp58.pdf> (Acceso enero 2023)
124. Fayet Y, Chevreau C, Decanter G, Dalban C, Meeus P, Carrère S, et al. No Geographical Inequalities in Survival for Sarcoma Patients in France: A Reference Networks' Outcome? *Cancers (Basel)*. 2022 May;14(11).
125. Andritsch E, Beishon M, Bielack S, Bonvalot S, Casali P, Crul M, et al. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Soft Tissue Sarcoma in Adults and Bone Sarcoma. A critical review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 Feb;110:94–105.
126. Bonvalot S, Gaignard E, Stoeckle E, Meeus P, Decanter G, Carrere S, et al. Survival Benefit of the Surgical Management of Retroperitoneal Sarcoma in a Reference Center: A Nationwide Study of the French Sarcoma Group from the NetSarc Database. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul;26(7):2286–93.
127. Blay J-Y, Honoré C, Stoeckle E, Meeus P, Jafari M, Gouin F, et al. Surgery in reference centers improves survival of sarcoma patients: a nationwide study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2019 Jul;30(7):1143–53.
128. Alanie OM, Mahendra A, Mackinnon M, McCleery M, Nicholas C, Gupta S. A virtual multi-disciplinary meeting is a cost-effective method of triaging referrals to a regional musculoskeletal oncology service. *Scott Med J*. 2021 Aug;66(3):142–7.
129. Martín-Broto J, Hindi N, Cruz J, Martínez-Trufero J, Valverde C, De Sande LM, et al. Relevance of Reference Centers in Sarcoma Care and Quality Item Evaluation: Results from the Prospective Registry of the Spanish Group for Research in Sarcoma (GEIS). *Oncologist*. 2019;24(6):e338–46.
130. de Juan Ferré A, Álvarez Álvarez R, Casado Herráez A, Cruz Jurado J, Estival González A, Martín-Broto J, Martínez Marín V, Moreno Vega A, Sebio García A, Valverde Morales C. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):922–930. doi: 10.1007/s12094-020-02534-0. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33405052; PMCID: PMC8057970.
131. Gronchi A, Miah AB, Tos APD, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO e EURACAN e GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis , treatment and follow-up 5.

- Ann Oncol [Internet]. 2021;32(11):1348–65. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.07.006>
132. Strauss SJ, Frezza AM, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Bone sarcomas : ESMO e EURACAN e GENTURIS e ERN PaedCan Clinical Practice Guideline for diagnosis , treatment and follow-up 5. 2021;32(12).
  133. Dangoor A, Seddon B, Gerrand C, Grimer R, Whelan J, Judson I. UK guidelines for the management of soft tissue sarcomas. *Clin Sarcoma Res*. 2016;6(1):1–26.
  134. Hussein R, Smith MA. Soft tissue sarcomas: are current referral guidelines sufficient? *Ann R Coll Surg Engl*. 2005 May;87(3):171–3.
  135. Demertzis JL, Wessell DE, Lenchik L, Ahlawat S, Baker JC, Banks J, et al. APPROPRIATE USE CRITERIA ACR Appropriateness Criteria â Malignant or Aggressive Primary Musculoskeletal Tumor-Staging and Surveillance : 2022 Update. *J Am Coll Radiol* [Internet]. 2022;19(11):S374–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2022.09.015>
  136. Hillary W. Garner, Wessell DE, Lenchik L, Ahlawat S, Baker JC, Banks J, et al. American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Soft Tissue Masses. 2022.
  137. Gartner L, Pearce CJ, Saifuddin A. The role of the plain radiograph in the characterisation of soft tissue tumours. *Skeletal Radiol*. 2009 Jun;38(6):549–58.
  138. Kransdorf MJ, Murphey MD. Imaging of Soft-Tissue Musculoskeletal Masses: Fundamental Concepts. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2016 Oct;36(6):1931–48.
  139. Gruber L, Gruber H, Luger AK, Glodny B, Henninger B, Loizides A. Diagnostic hierarchy of radiological features in soft tissue tumours and proposition of a simple diagnostic algorithm to estimate malignant potential of an unknown mass. *Eur J Radiol*. 2017 Oct;95:102–10.
  140. Jacobson JA, Middleton WD, Allison SJ, Dahiya N, Lee KS, Levine BD, et al. Ultrasonography of Superficial Soft-Tissue Masses: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* [Internet]. 2022;304(1):18–30. Available from: <https://doi.org/10.1148/radiol.211101>
  141. Hung EHY, Griffith JF, Yip SWY, Ivory M, Lee JCH, Ng AWH, et al. Accuracy of ultrasound in the characterization of superficial soft tissue tumors: a prospective study. *Skeletal Radiol*. 2020 Jun;49(6):883–92.
  142. Kizy S, Gonzalez RJ. Soft Tissue Sarcoma. S. P. Leong et al. editors. *Cancer Metastasis Through the Lymphovascular System*. Springer Nature Switzerland; 2022. 595–600. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-93084-4\\_56](https://doi.org/10.1007/978-3-030-93084-4_56)
  143. Manaster BJ. Soft-tissue masses: optimal imaging protocol and reporting. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Sep;201(3):505–14. doi: 10.2214/AJR.13.10660. PMID: 23971442.
  144. Kayton ML, Huvos AG, Casher J, Abramson SJ, Rosen NS, Wexler LH, et al. Computed tomographic scan of the chest underestimates the number of metastatic lesions in osteosarcoma. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2006;41(1):200–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346805007669>
  145. Dudeck O, Zeile M, Andreou D, Schnapauff D, Pech M, Wieners G, et al. Computed tomographic criteria for the discrimination of subcentimeter lung nodules in patients with soft-tissue sarcomas. *Clin Imaging* [Internet]. 2011;35(3):174–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899707110001117>
  146. Roberge D, Vakilian S, Alabed YZ, Turcotte RE, Freeman CR, Hickeson M. FDG PET/CT in Initial Staging of Adult Soft-Tissue Sarcoma. *Sarcoma*. 2012;2012:960194.
  147. Macpherson RE, Pratap S, Tyrrell H, Khonsari M, Wilson S, Gibbons M, et al. Retrospective audit of 957 consecutive 18F-FDG PET–CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res* [Internet]. 2018;8(1):9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13569-018-0095-9>
  148. Donner D, Feraco P, Meneghello L, Rombi B, Picori L, Chierichetti F. Usefulness of 18f-FDG PET-CT in Staging, Restaging, and Response Assessment in Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*. 2020 Dec;10(12).

149. Völker T, Denecke T, Steffen I, Misch D, Schönberger S, Plotkin M, et al. Positron emission tomography for staging of pediatric sarcoma patients: results of a prospective multicenter trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Dec;25(34):5435–41.
150. London K, Stege C, Cross S, Onikul E, Graf N, Kaspers G, et al. 18F-FDG PET/CT compared to conventional imaging modalities in pediatric primary bone tumors. *Pediatr Radiol*. 2012 Apr;42(4):418–30.
151. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Soft Tissue and Bone Tumours*. 5th Edition, Volume 3. International Agency for Research on Cancer, January 2020.
152. Dei Tos AP, Agaimy A, Bovée JVMG, Dickson BC, Doyle LA, Dry SM, Gronchi A, Hameed M, Hemming C, Liegl-Atzwanger B, Thway K, Wagner AJ, Wang J, Yoshida A FC. *Histopathology Reporting Guide Resection Specimens*. 2021;(April):1–16.
153. Trojani M, Contesso G, Coindre JM, Rouesse J, Bui NB, de Mascarel A, et al. Soft-tissue sarcomas of adults; study of pathological prognostic variables and definition of a histopathological grading system. *Int J cancer*. 1984 Jan;33(1):37–42.
154. Wardelmann E, Haas RL, Bovée JVMG, Terrier P, Lazar A, Messiou C, et al. Evaluation of response after neoadjuvant treatment in soft tissue sarcomas; The European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) recommendations for pathological examination and reporting. *Eur J Cancer*. 2016;53:84–95.
155. O'Donnell PW, Griffin AM, Eward WC, Sternheim A, Catton CN, Chung PW, et al. The effect of the setting of a positive surgical margin in soft tissue sarcoma. *Cancer [Internet]*. 2014 Sep;120(18):2866—2875. Available from: <https://doi.org/10.1002/cncr.28793>
156. Pollock RE, Maki RG, Baldini EH et al. Soft tissue sarcoma of the retroperitoneum. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. MB, editor. Chicago; 2017. 531 p.
157. Fisher SB, Chiang Y-J, Feig BW, Cormier JN, Hunt KK, Torres KE, et al. An Evaluation of the Eighth Edition of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) Staging System for Retroperitoneal Sarcomas Using the National Cancer Data Base (NCDB): Does Size Matter? *Am J Clin Oncol*. 2019 Feb;42(2):160–5.
158. Cates JMM. The AJCC 8th Edition Staging System for Soft Tissue Sarcoma of the Extremities or Trunk: A Cohort Study of the SEER Database. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Feb;16(2):144–52.
159. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Feb;20(3):791–6.
160. Mariani L, Miceli R, Kattan MW, Brennan MF, Colecchia M, Fiore M, et al. Validation and adaptation of a nomogram for predicting the survival of patients with extremity soft tissue sarcoma using a three-grade system. *Cancer*. 2005 Jan;103(2):402–8.
161. Sampo M, Tarkkanen M, Tukiainen E, Popov P, Gustafson P, Lundin M, et al. A web-based prognostic tool for extremity and trunk wall soft tissue sarcomas and its external validation. *Br J Cancer*. 2012 Mar;106(6):1076–82.
162. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, Eilber FC, Eilber FR, Anaya DA, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 May;31(13):1649–55.
163. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Development and external validation of two nomograms to predict overall survival and occurrence of distant metastases in adults after surgical resection of localised soft-tissue sarcomas of the extremities: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016 May;17(5):671–80.
164. Callegaro D, Barretta F, Swallow CJ, Strauss DC, Bonvalot S, Honorè C, et al. Longitudinal prognostication in retroperitoneal sarcoma survivors: Development and external validation of two dynamic nomograms. *Eur J Cancer*. 2021 Nov;157:291–300.
165. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson PC, Strauss DC, van Praag VVM, et al. Development and external validation of a dynamic prognostic nomogram for primary extremity soft tissue sarcoma survivors. *EClinicalMedicine*. 2019 Dec;17:100215.

166. Raut CP, Callegaro D, Miceli R, Barretta F, Rutkowski P, Blay J-Y, et al. Predicting Survival in Patients Undergoing Resection for Locally Recurrent Retroperitoneal Sarcoma: A Study and Novel Nomogram from TARPSWG. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2019 Apr;25(8):2664–71.
167. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology [Internet]. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. (Books at Ovid). Available from: <https://books.google.es/books?id=IoUxKQEACAAJ>
168. Garbay D, Maki RG, Blay JY, Isambert N, Piperno Neumann S, Blay C, et al. Advanced soft-tissue sarcoma in elderly patients: patterns of care and survival. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2013 Jul;24(7):1924–30.
169. Younger E, Litière S, Le Cesne A, Mir O, Gelderblom H, Italiano A, et al. Outcomes of Elderly Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma Treated with First-Line Chemotherapy: A Pooled Analysis of 12 EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trials. *Oncologist.* 2018 Oct;23(10):1250–9.
170. Chiusole B, Tortorelli I, Galiano A, Murtas F, Ahcene-Djaballah S, Tierno G, et al. Management and Outcomes of Older Patients (Age  $\geq$  70 Years) with Advanced Soft Tissue Sarcoma and Role of Geriatric Assessment and Oncological Multidimensional Prognostic Index (Onco-MPI) in a Real-World Setting. *Cancers (Basel).* 2023 Feb;15(4).
171. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31-46. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1059. PMID: 35022204.
172. Song X, Zhang H, Yin F, Guo P, Yang X, Liu J, et al. Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:3456629.
173. Fang E, Wang X, Feng J, Zhao X. The Prognostic Role of Glasgow Prognostic Score and C-reactive Protein to Albumin Ratio for Sarcoma: A System Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2020;2020:8736509.
174. Wang X, Liu S, Zhao X, Fang E, Zhao X. The value of C-reactive protein as an independent prognostic indicator for disease-specific survival in patients with soft tissue sarcoma: A meta-analysis. *PLoS One.* 2019;14(7):e0219215.
175. Li Y, Liu X, Zhang J, Yao W. Prognostic role of elevated preoperative systemic inflammatory markers in localized soft tissue sarcoma. *Cancer Biomark.* 2016;16(3):333–42.
176. García-Ortega DY, Melendez-Fernandez AP, Alvarez-Cano A, Clara-Altamirano MA, Caro-Sanchez C, Alamilla-Garcia G, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte ratio as a prognostic biomarker in extremities undifferentiated pleomorphic sarcoma. *Surg Oncol.* 2022 Jun;42:101746.
177. Fiore M, Ljevar S, Pasquali S, Morelli D, Callegaro D, Sanfilippo R, et al. Preoperative Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and a New Inflammatory Biomarkers Prognostic Index for Primary Retroperitoneal Sarcomas: Retrospective Monocentric Study. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2023 Feb;29(3):614–20.
178. Tang H, Liu D, Lu J, He J, Ji S, Liao S, et al. Significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting the response to neoadjuvant chemotherapy in extremity osteosarcoma: a multicentre retrospective study. *BMC Cancer.* 2022 Jan;22(1):33.
179. Koseci T, Haksoyler V, Olgun P, Ata S, Nayir E, Duman BB, et al. Prognostic Importance of Inflammatory Indexes in Patients Treated by Pazopanib for Soft Tissue Sarcoma. *Clin Lab.* 2022 Feb;68(2).
180. Sato Y, Nakano K, Wang X, Fukuda N, Urasaki T, Ohmoto A, et al. Pre-Treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) as a Predictive Marker of Pazopanib Treatment for Soft-Tissue Sarcoma. *Cancers (Basel).* 2021 Dec;13(24).
181. Sato Y, Nakano K, Fukuda N, Wang X, Urasaki T, Ohmoto A, et al. Pre-treatment Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Efficacy of Eribulin for Soft-tissue Sarcoma. *Anticancer Res.* 2021 Jan;41(1):527–32.
182. Viñal D, Martínez D, García-Cuesta JA, Gutiérrez-Sainz L, Martínez-Recio S, Villamayor J, et al. Prognostic value of neutrophil-to-lymphocyte ratio and other inflammatory markers in patients with high-risk soft tissue sarcomas. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2020 Oct;22(10):1849–56.

183. Shimada E, Endo M, Matsumoto Y, Tsuchihashi K, Ito M, Kusaba H, et al. Does the Use of Peripheral Immune-Related Markers Indicate Whether to Administer Pazopanib, Trabectedin, or Eribulin to Advanced Soft Tissue Sarcoma Patients? *J Clin Med*. 2021 Oct;10(21).
184. Jiang M, Ma S, Hua Z, Zhao Z, Gao S. Prognostic Value of Pretreated Blood Inflammatory Markers in Patients with Bone Sarcoma: A Meta-Analysis. *Dis Markers*. 2021;2021:8839512.
185. Kobayashi H, Okuma T, Okajima K, Ishibashi Y, Zhang L, Hirai T, et al. Systemic inflammation response index (SIRI) as a predictive factor for overall survival in advanced soft tissue sarcoma treated with eribulin. *J Orthop Sci Off J Japanese Orthop Assoc*. 2022 Jan;27(1):222–8.
186. Schwartz PB, Poultsides G, Roggin K, Howard JH, Fields RC, Clarke CN, et al. PLR and NLR Are Poor Predictors of Survival Outcomes in Sarcomas: A New Perspective From the USSC. *J Surg Res*. 2020 Jul;251:228–38.
187. Loong HH-F, Wong CKH, Wei Y, Kwan SSC, Zhang Y, Tse T, et al. Prevalence and prognostic impact of comorbidities and peripheral blood indices in sarcomas. *ESMO open*. 2020 Nov;5(6):e001035.
188. Hidalgo-Ríos S, Carrillo-García J, Moura DS, Stacchiotti S, López-Pousa A, Redondo A, et al. Peripheral Inflammatory Indexes Neutrophil/Lymphocyte Ratio (NLR) and Red Cell Distribution Width (RDW) as Prognostic Biomarkers in Advanced Solitary Fibrous Tumour (SFT) Treated with Pazopanib. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug;14(17).
189. Zheng J, Yuan X, Guo W. Relationship between red cell distribution width and prognosis of patients with osteosarcoma. *Biosci Rep*. 2019 Dec;39(12).
190. Gundle KR, Kafchinski L, Gupta S, Griffin AM, Dickson BC, Chung PW, et al. Analysis of Margin Classification Systems for Assessing the Risk of Local Recurrence After Soft Tissue Sarcoma Resection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Mar;36(7):704–9.
191. Zagars GK, Ballo MT, Pisters PWT, Pollock RE, Patel SR, Benjamin RS. Surgical margins and resection in the management of patients with soft tissue sarcoma using conservative surgery and radiation therapy. *Cancer*. 2003 May;97(10):2544–53.
192. Delaney TF, Kepka L, Goldberg SI, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Yoon SS, et al. Radiation therapy for control of soft-tissue sarcomas resected with positive margins. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Apr;67(5):1460–9.
193. Al Yami A, Griffin AM, Ferguson PC, Catton CN, Chung PWM, Bell RS, et al. Positive surgical margins in soft tissue sarcoma treated with preoperative radiation: is a postoperative boost necessary? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Jul;77(4):1191–7.
194. Ecker BL, Peters MG, McMillan MT, Sinnamon AJ, Zhang PJ, Kelz RR, et al. Implications of Lymph Node Evaluation in the Management of Resectable Soft Tissue Sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2017 Feb;24(2):425–33.
195. Biau DJ, Ferguson PC, Chung P, Griffin AM, Catton CN, O’Sullivan B, et al. Local recurrence of localized soft tissue sarcoma: a new look at old predictors. *Cancer*. 2012 Dec;118(23):5867–77.
196. Alamanda VK, Crosby SN, Archer KR, Song Y, Schwartz HS, Holt GE. Predictors and clinical significance of local recurrence in extremity soft tissue sarcoma. *Acta Oncol*. 2013 May;52(4):793–802.
197. Baldini EH, Goldberg J, Jenner C, Manola JB, Demetri GD, Fletcher CD, et al. Long-term outcomes after function-sparing surgery without radiotherapy for soft tissue sarcoma of the extremities and trunk. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3252–9.
198. Rosenberg SA, Tepper J, Glatstein E, Costa J, Baker A, Brennan M, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg*. 1982 Sep;196(3):305–15.
199. Lin PP, Guzel VB, Pisters PWT, Zagars GK, Weber KL, Feig BW, et al. Surgical management of soft tissue sarcomas of the hand and foot. *Cancer*. 2002 Aug;95(4):852–61.
200. Ghert MA, Abudu A, Driver N, Davis AM, Griffin AM, Pearce D, et al. The indications for and the prognostic significance of amputation as the primary surgical procedure for localized soft tissue sarcoma of the extremity. *Ann Surg Oncol*. 2005 Jan;12(1):10–7.



201. Yang JC, Chang AE, Baker AR, Sindelar WF, Danforth DN, Topalian SL, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jan;16(1):197–203.
202. Cassier PA, Kantor G, Bonvalot S, Lavergne E, Stoeckle E, Le Péchoux C, et al. Adjuvant radiotherapy for extremity and trunk wall atypical lipomatous tumor/well-differentiated LPS (ALT/WD-LPS): a French Sarcoma Group (GSF-GETO) study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Sep;25(9):1854–60.
203. Gingrich AA, Bateni SB, Monjazeb AM, Darrow MA, Thorpe SW, Kirane AR, et al. Neoadjuvant Radiotherapy is Associated with R0 Resection and Improved Survival for Patients with Extremity Soft Tissue Sarcoma Undergoing Surgery: A National Cancer Database Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3252–63.
204. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, Bell R, Catton C, Chabot P, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet (London, England)*. 2002 Jun;359(9325):2235–41.
205. O'Sullivan B, Davis A, Turcotte R, Bell R, Wunder J, Catton C, et al. Five-year results of a randomized phase III trial of pre-operative vs post-operative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol [Internet]*. 2004 Jul 15;22(14\_suppl):9007. Available from: <https://doi.org/10.1200/jco.2004.22.90140.9007>
206. Albertsmeier M, Rauch A, Roeder F, Hasenhütl S, Pratschke S, Kirschneck M, et al. External Beam Radiation Therapy for Resectable Soft Tissue Sarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2018 Mar;25(3):754–67.
207. Pisters PW, Harrison LB, Leung DH, Woodruff JM, Casper ES, Brennan MF. Long-term results of a prospective randomized trial of adjuvant brachytherapy in soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Mar;14(3):859–68.
208. Alektiar KM, Brennan MF, Singer S. Local control comparison of adjuvant brachytherapy to intensity-modulated radiotherapy in primary high-grade sarcoma of the extremity. *Cancer*. 2011 Jul;117(14):3229–34.
209. Call JA, Stafford SL, Petersen IA, Haddock MG. Use of intraoperative radiotherapy for upper-extremity soft-tissue sarcomas: analysis of disease outcomes and toxicity. *Am J Clin Oncol*. 2014 Feb;37(1):81–5.
210. Callegaro D, Miceli R, Bonvalot S, Ferguson P, Strauss DC, Levy A, et al. Impact of perioperative chemotherapy and radiotherapy in patients with primary extremity soft tissue sarcoma: retrospective analysis across major histological subtypes and major reference centres. *Eur J Cancer [Internet]*. 2018;105:19–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804918313984>
211. Haas RL, Walraven I, Lecoite-Artzner E, van Houdt WJ, Strauss D, Schrage Y, et al. Extrameningeal solitary fibrous tumors—surgery alone or surgery plus perioperative radiotherapy: A retrospective study from the global solitary fibrous tumor initiative in collaboration with the Sarcoma Patients EuroNet. *Cancer [Internet]*. 2020;126(13):3002–12. Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cncr.32911>
212. Kraybill WG, Harris J, Spiro IJ, Ettinger DS, DeLaney TF, Blum RH, et al. Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy in the management of high-risk, high-grade, soft tissue sarcomas of the extremities and body wall: Radiation Therapy Oncology Group Trial 9514. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Feb;24(4):619–25.
213. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, Martin J, Lopez-Pousa A, Verderio P, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: A randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(8):850–6.
214. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, Tozer R, Figueredo A, Ghert M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008 Aug;113(3):573–81.
215. Italiano A, Delva F, Mathoulin-Pelissier S, Le Cesne A, Bonvalot S, Terrier P, et al. Effect of adjuvant chemotherapy on survival in FNCLCC grade 3 soft tissue sarcomas: a multivariate analysis of the French Sarcoma Group Database. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010 Dec;21(12):2436–41.
216. Frustaci S, De Paoli A, Bidoli E, La Mura N, Berretta M, Buonadonna A, et al. Ifosfamide in the adjuvant therapy of soft tissue sarcomas. *Oncology*. 2003;65 Suppl 2:80–4.

217. Bramwell V, Rouesse J, Steward W, Santoro A, Schraffordt-Koops H, Buesa J, et al. Adjuvant CYVADIC chemotherapy for adult soft tissue sarcoma--reduced local recurrence but no improvement in survival: a study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1137-49.
218. Woll PJ, van Glabbeke M, Hohenberger P, Le Cesne A, Gronchi A, Hoekstra HJ, et al. Adjuvant chemotherapy (CT) with doxorubicin and ifosfamide in resected soft tissue sarcoma (STS): Interim analysis of a randomised phase III trial. *J Clin Oncol [Internet]*. 2007;25(18\_suppl):10008. Available from: [https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18\\_suppl.10008](https://doi.org/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.10008)
219. Issels RD, Lindner LH, Verweij J, Wust P, Reichardt P, Schem B-C, et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localised high-risk soft-tissue sarcoma: a randomised phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol*. 2010 Jun;11(6):561-70.
220. Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, Ferrari S, Martin Broto J, Lopez-Pousa A, et al. Short, full-dose adjuvant chemotherapy (CT) in high-risk adult soft tissue sarcomas (STS): long-term follow-up of a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *Ann Oncol [Internet]*. 2016;27(12):2283-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419365536>
221. Kepka L, DeLaney TF, Suit HD, Goldberg SI. Results of radiation therapy for unresected soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Nov;63(3):852-9.
222. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, Hartmann JT, Schöffski P, Blay J-Y, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Apr;15(4):415-23.
223. Young RJ, Litière S, Lia M, Hogendoorn PCW, Mechttersheimer G, Daugaard S, et al. Predictive and prognostic factors associated with soft tissue sarcoma response to chemotherapy : a subgroup analysis of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 62012 study. 2017;(April).
224. Neuwirth MG, Song Y, Sinnamon AJ, Fraker DL, Zager JS, Karakousis GC. Isolated Limb Perfusion and Infusion for Extremity Soft Tissue Sarcoma: A Contemporary Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017 Dec;24(13):3803-10.
225. Baldini EH, Wang D, Haas RLM, Catton CN, Indelicato DJ, Kirsch DG, et al. Treatment Guidelines for Preoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcoma: Preliminary Consensus of an International Expert Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jul;92(3):602-12.
226. Zlotecki RA, Katz TS, Morris CG, Lind DS, Hochwald SN. Adjuvant radiation therapy for resectable retroperitoneal soft tissue sarcoma: the University of Florida experience. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):310-6.
227. Pawlik TM, Pisters PWT, Mikula L, Feig BW, Hunt KK, Cormier JN, et al. Long-term results of two prospective trials of preoperative external beam radiotherapy for localized intermediate- or high-grade retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2006 Apr;13(4):508-17.
228. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Oct;21(10):1366-77.
229. Alektiar KM, Hu K, Anderson L, Brennan MF, Harrison LB. High-dose-rate intraoperative radiation therapy (HDR-IORT) for retroperitoneal sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000 Apr;47(1):157-63.
230. Gieschen HL, Spiro IJ, Suit HD, Ott MJ, Rattner DW, Ancukiewicz M, et al. Long-term results of intraoperative electron beam radiotherapy for primary and recurrent retroperitoneal soft tissue sarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 May;50(1):127-31.
231. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R, Bonvalot S, Swallow CJ, Hohenberger P, et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg*. 2016 May;263(5):1002-9.
232. Donahue TR, Kattan MW, Nelson SD, Tap WD, Eilber FR, Eilber FC. Evaluation of neoadjuvant therapy and histopathologic response in primary, high-grade retroperitoneal sarcomas using the sarcoma nomogram. *Cancer*. 2010 Aug;116(16):3883-91.
233. Bremjit PJ, Jones RL, Chai X, Kane G, Rodler ET, Loggers ET, et al. A contemporary large single-institution evaluation of resected retroperitoneal sarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2014 Jul;21(7):2150-8.

234. Miura JT, Charlson J, Gamblin TC, Eastwood D, Banerjee A, Johnston FM, et al. Impact of chemotherapy on survival in surgically resected retroperitoneal sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Oct;41(10):1386–92.
235. Li X, Wu T, Xiao M, Wu S, Min L, Luo C. Adjuvant therapy for retroperitoneal sarcoma: a meta-analysis. *Radiat Oncol [Internet]*. 2021;16(1):196. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01774-w>
236. Istl AC, Gronchi A. Neoadjuvant Therapy for Primary Resectable Retroperitoneal Sarcomas—Looking Forward. *Cancers (Basel)*. 2022;14(7).
237. Kane JM, Finley JW, Driscoll D, Kraybill WG, Gibbs JF. The treatment and outcome of patients with soft tissue sarcomas and synchronous metastases. *Sarcoma*. 2002;6(2):69–73.
238. Ferguson PC, Deheshi BM, Chung P, Catton CN, O’Sullivan B, Gupta A, et al. Soft tissue sarcoma presenting with metastatic disease: outcome with primary surgical resection. *Cancer*. 2011 Jan;117(2):372–9.
239. Okiror L, Peleki A, Moffat D, Bille A, Bishay E, Rajesh P, et al. Survival following Pulmonary Metastasectomy for Sarcoma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016 Mar;64(2):146–9.
240. Falk AT, Moureau-Zabotto L, Ouali M, Penel N, Italiano A, Bay JO, et al. Effect on survival of local ablative treatment of metastases from sarcomas: A study of the french sarcoma group. *Clin Oncol [Internet]*. 2015;27(1):48–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.09.010>
241. Quiros RM, Scott WJ. Surgical treatment of metastatic disease to the lung. *Semin Oncol*. 2008 Apr;35(2):134–46.
242. Thomford NR, Woolner LB, Clagett OT. The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1965 Mar;49:357–63. PMID: 14265951..
243. Gossot D, Radu C, Girard P, Le Cesne A, Bonvalot S, Boudaya MS, et al. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? *Ann Thorac Surg*. 2009 Jan;87(1):238–43.
244. Blackmon SH, Shah N, Roth JA, Correa AM, Vaporciyan AA, Rice DC, et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival. *Ann Thorac Surg*. 2009 Sep;88(3):875–7.
245. Cardona K, Williams R, Movva S. Multimodality therapy for advanced or metastatic sarcoma. *Curr Probl Cancer*. 2013;37(2):74–86.
246. Chudgar NP, Brennan MF, Tan KS, Munhoz RR, D’Angelo SP, Bains MS, et al. Is Repeat Pulmonary Metastasectomy Indicated for Soft Tissue Sarcoma? *Ann Thorac Surg*. 2017 Dec;104(6):1837–45.
247. Billingsley KG, Burt ME, Jara E, Ginsberg RJ, Woodruff JM, Leung DH, et al. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival. *Ann Surg*. 1999 May;229(5):602.
248. Ambrogi V, Tamburrini A, Tajé R. Results of redo pulmonary metastasectomy. *J Thorac Dis*. 2021 Apr;13(4):2669–85.
249. Baumann BC, Nagda SN, Kolker JD, Levin WP, Weber KL, Berman AT, et al. Efficacy and safety of stereotactic body radiation therapy for the treatment of pulmonary metastases from sarcoma: A potential alternative to resection. *J Surg Oncol*. 2016 Jul;114(1):65–9.
250. Navarria P, Ascolese AM, Cozzi L, Tomatis S, D’Agostino GR, De Rose F, et al. Stereotactic body radiation therapy for lung metastases from soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2015 Mar;51(5):668–74.
251. Palussière J, Italiano A, Descat E, Ferron S, Cornélis F, Avril A, et al. Sarcoma lung metastases treated with percutaneous radiofrequency ablation: results from 29 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011 Dec;18(13):3771–7.
252. Nakamura T, Asanuma K, Takao M, Yamanaka T, Koike H, Chen-Yoshikawa TF, et al. Clinical Outcome in Soft Tissue Sarcoma Patients with Lung Metastasis Who Received Metastasectomy and/or Radiofrequency Ablation: Tokai Musculoskeletal Oncology Consortium Study. *Cancer Manag Res*. 2021;13:8473–80.
253. Sato T, Iguchi T, Hiraki T, Gobara H, Fujiwara H, Sakurai J, et al. Radiofrequency ablation of pulmonary metastases from sarcoma: single-center retrospective evaluation of 46 patients. *Jpn J Radiol*. 2017 Feb;35(2):61–7.



254. Tetta C, Carpenzano M, Algargoush ATJ, Algargoosh M, Londero F, Maessen JG, et al. Non-surgical Treatments for Lung Metastases in Patients with Soft Tissue Sarcoma: Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) and Radiofrequency Ablation (RFA). *Curr Med Imaging*. 2021;17(2):261–75.
255. Bourgouin PP, Wrobel MM, Mercaldo ND, Murphy MC, Leppelmann KS, Levesque VM, et al. Comparison of Percutaneous Image-Guided Microwave Ablation and Cryoablation for Sarcoma Lung Metastases: A 10-Year Experience. *AJR Am J Roentgenol*. 2022 Mar;218(3):494–504.
256. Jones RL, McCall J, Adam A, O'Donnell D, Ashley S, Al-Muderis O, et al. Radiofrequency ablation is a feasible therapeutic option in the multi modality management of sarcoma. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2010 May;36(5):477–82.
257. Glazer DI, Tatli S, Shyn PB, Vangel MG, Tuncali K, Silverman SG. Percutaneous Image-Guided Cryoablation of Hepatic Tumors: Single-Center Experience With Intermediate to Long-Term Outcomes. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Dec;209(6):1381–9.
258. Littrup PJ, Aoun HD, Adam B, Krycia M, Prus M, Shields A. Percutaneous cryoablation of hepatic tumors: long-term experience of a large U.S. series. *Abdom Radiol (New York)*. 2016 Apr;41(4):767–80.
259. Krzyston H, Morse B, Deperalta D, Rishi A, Kayaleh R, El-Haddad G, et al. Liver-directed treatments of liver-dominant metastatic leiomyosarcoma. *Diagn Interv Radiol*. 2020 Sep;26(5):449–55.
260. Rajan DK, Soulen MC, Clark TW, Baum RA, Haskal ZJ, Shlansky-Goldberg RD, et al. Sarcomas metastatic to the liver: response and survival after cisplatin, doxorubicin, mitomycin-C, Ethiodol, and polyvinyl alcohol chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol*. 2001 Feb;12(2):187–93.
261. Bramwell V, Anderson D, Charette M. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;2003(3).
262. Savina M, Le Cesne A, Blay JY, Ray-Coquard I, Mir O, Toulmonde M, et al. Patterns of care and outcomes of patients with METAstatic soft tissue SARcoma in a real-life setting: The METASARC observational study. *BMC Med*. 2017;15(1):1–11.
263. Glabbeke BM Van, Oosterom AT Van, Oosterhuis JW, Mouridsen H, Crowther D, Somers R, et al. Prognostic Factors for the Outcome of Chemotherapy in Advanced Soft Tissue Sarcoma: An Analysis of 2,185 Patients Treated With Anthracycline-Containing First-Line Regimens—A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone S. *J Clin Oncology*. 2016;17(1):150–7.
264. Rutkowski P, Klimczak A, Ługowska I, Jagielska B, Wągrodzki M, Dębiec-Rychter M, et al. Long-term results of treatment of advanced dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) with imatinib mesylate – The impact of fibrosarcomatous transformation. *Eur J Surg Oncol [Internet]*. 2017;43(6):1134–41. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798317304225>
265. Demetri GD, Antonescu CR, Bjerkehagen B, Bovée JVMG, Boye K, Chacón M, et al. Diagnosis and management of tropomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann Oncol [Internet]*. 2020;31(11):1506–17. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420422975>
266. 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(8):731–9.
267. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol [Internet]*. 2020;21(2):271–82. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
268. Demetri G, Albert CM, Tan DSW et al. Larotrectinib efficacy and safety in patients with TRK fusion sarcomas [Internet]. *Connective tissue oncology society (CTOS)*. 2019. p. 40. Available from: [https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2019 CTOS Final Program.pdf](https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2019%20CTOS%20Final%20Program.pdf)
269. iu SV, Paz-Ares L, Hu J et al. Entrectinib in NTRK fusion-positive sarcoma: integrated analysis of patients enrolled in STARTRK-2, STARTRK-1 AND ALKA-372-001 [Internet]. 2019. p. 41. Available from: [https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2019 CTOS Final Program.pdf](https://www.ctos.org/Portals/0/PDF/2019%20CTOS%20Final%20Program.pdf)
270. Martínez-Trufero J, Cruz Jurado J, Gómez-Mateo MC, Bernabeu D, Floría LJ, Lavernia J, et al. Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations

- for diagnosis and treatment. Spanish group for Sarcoma research (GEIS – GROUP). Part I. *Cancer Treat Rev.* 2021;99(July).
271. Stacchiotti S, Ferrari S, Redondo A, Hindi N, Palmerini E, Vaz Salgado MA, et al. Pazopanib for treatment of advanced extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1252–62.
272. Le Cesne A, Blay JY, Judson I, Van Oosterom A, Verweij J, Radford J, et al. Phase II study of ET-743 in advanced soft tissue sarcomas: a European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) soft tissue and bone sarcoma group trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2005 Jan;23(3):576–84.
273. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, Ritch P, Baker LH, Blay JY, 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Sep;27(25):4188–96.
274. 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 Off J Am Soc Clin Oncol.* 2016 Mar;34(8):786–93.
275. Schöffski P, Chawla S, Maki RG, Italiano A, Gelderblom H, Choy E, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;387(10028):1629–37.
276. Chen TW-W, Hsu C-L, Hong R-L, Lee J-C, Chang K, Yu C-W, et al. A Single-Arm Phase Ib/II Study of Lenvatinib plus Eribulin in Advanced Liposarcoma and Leiomyosarcoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res.* 2022 Dec;28(23):5058–65.
277. Sleijfer S, Ray-Coquard I, Papai Z, Le Cesne A, Scurr M, Schöffski P, et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jul;27(19):3126–32.
278. Van Der Graaf WTA, 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.
279. Attia S, Bolejack V, Ganjoo KN, George S, Agulnik M, Rushing D, et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARC024 trial results. *Cancer Med.* 2023 Jan;12(2):1532–9.
280. Riedel RF, Ballman K V, Lu Y, Attia S, Loggers ET, Ganjoo KN, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase II Study of Regorafenib Versus Placebo in Advanced/Metastatic, Treatment-Refractory Liposarcoma: Results from the SARC024 Study. *Oncologist.* 2020 Nov;25(11):e1655–62.
281. Mir O, Brodowicz T, Italiano A, Wallet J, Blay J-Y, 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 Dec;17(12):1732–42.
282. Maki RG, D'Adamo DR, Keohan ML, Saulle M, Schuetze SM, Undevia SD, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009 Jul;27(19):3133–40.
283. von Mehren M, Rankin C, Goldblum JR, Demetri GD, Bramwell V, Ryan CW, et al. Phase 2 Southwest Oncology Group-directed intergroup trial (S0505) of sorafenib in advanced soft tissue sarcomas. *Cancer.* 2012 Feb;118(3):770–6.
284. Stacchiotti S, Schöffski P, Jones R, Agulnik M, Villalobos VM, Jahan TM, et al. Safety and efficacy of tazemetostat, a first-in-class EZH2 inhibitor, in patients (pts) with epithelioid sarcoma (ES) (NCT02601950). *J Clin Oncol [Internet].* 2019;37(15\_suppl):11003. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.11003](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11003)
285. Pollack SM, Redman MW, Baker KK, Wagner MJ, Schroeder BA, Loggers ET, et al. Assessment of Doxorubicin and Pembrolizumab in Patients With Advanced Anthracycline-Naive Sarcoma: A Phase 1/2

- Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2020 Nov;6(11):1778—1782. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC7489365>
286. Italiano A, Bellera C, D'Angelo S. PD1/PD-L1 targeting in advanced soft-tissue sarcomas: A pooled analysis of phase II trials. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):1–4.
287. Sindhu S, Gimber LH, Cranmer L, McBride A, Kraft AS. Angiosarcoma treated successfully with anti-PD-1 therapy - a case report. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2017;5(1). Available from: <https://jitc.bmj.com/content/5/1/58>
288. Hamacher R, Kämpfe D, Reuter-Jessen K, Pöttgen C, Podleska LE, Farzaliyev F, et al. Dramatic Response of a PD-L1-Positive Advanced Angiosarcoma of the Scalp to Pembrolizumab. *JCO Precis Oncol*. 2018 Nov;2:1–7.
289. Florou V, Rosenberg AE, Wieder E, Komanduri K V, Kolonias D, Uduman M, et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2019;7(1). Available from: <https://jitc.bmj.com/content/7/1/213>
290. Baldi GG, Gronchi A, Tazzari M, Stacchiotti S. Immunotherapy in soft tissue sarcoma: current evidence and future perspectives in a variegated family of different tumor. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022 May;22(5):491–503.
291. Robbins PF, Kassim SH, Tran TLN, 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 an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015 Mar;21(5):1019–27.
292. Robbins PF, Morgan RA, Feldman SA, Yang JC, Sherry RM, Dudley ME, et al. Tumor Regression in Patients With Metastatic Synovial Cell Sarcoma and Melanoma Using Genetically Engineered Lymphocytes Reactive With NY-ESO-1. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011;29(7):917–24. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.32.2537>
293. D'Angelo SP, Demetri GD, Van Tine BA et al. Final analysis of the phase I trial of NY-ESO-1 specific T-cell receptor (TCR) T-cell therapy (letetresgene autoleucel; GSK3377794) in patients with advanced synovial sarcoma. CTOS virtual annual meeting Proceedings 2020. Paper ID 03.; 2020.
294. D'Angelo SP, Druta M, Van Tine BA, Liebner DA, Schuetze S, Hasan AN, et al. Safety and efficacy of letetresgene autoleucel (lete-cel; GSK3377794) in advanced myxoid/round cell liposarcoma (MRCLS) following high lymphodepletion (Cohort 2): Interim analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(15\_suppl):11521. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.11521](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11521)
295. D'Angelo SP, Van Tine BA, Attia S, Blay J-Y, Strauss SJ, Valverde Morales CM, et al. SPEARHEAD-1: A phase 2 trial of afamitresgene autoleucel (Formerly ADP-A2M4) in patients with advanced synovial sarcoma or myxoid/round cell liposarcoma. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021 May 20;39(15\_suppl):11504. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15\\_suppl.11504](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.11504)
296. Dillman R, Barth N, Selvan S, Beutel L, de Leon C, DePriest C, et al. Phase I/II trial of autologous tumor cell line-derived vaccines for recurrent or metastatic sarcomas. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004 Oct;19(5):581–8.
297. Kawaguchi S, Tsukahara T, Ida K, Kimura S, Murase M, Kano M, et al. SYT-SSX breakpoint peptide vaccines in patients with synovial sarcoma: a study from the Japanese Musculoskeletal Oncology Group. *Cancer Sci*. 2012 Sep;103(9):1625–30.
298. Kawaguchi S, Wada T, Ida K, Sato Y, Nagoya S, Tsukahara T, et al. Phase I vaccination trial of SYT-SSX junction peptide in patients with disseminated synovial sarcoma. *J Transl Med*. 2005 Jan;3(1):1.
299. Takahashi R, Ishibashi Y, Hiraoka K, Matsueda S, Kawano K, Kawahara A, et al. Phase II study of personalized peptide vaccination for refractory bone and soft tissue sarcoma patients. *Cancer Sci*. 2013 Oct;104(10):1285–94.
300. 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 Jul;2(7):937–40.
301. Bautista F, Paoletti X, Rubino J, Brard C, Rezai K, Nebchi S, et al. Phase I or II Study of Ribociclib in Combination With Topotecan-Temozolomide or Everolimus in Children With Advanced Malignancies:

- Arms A and B of the AcSé-ESMART Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2021 Nov;39(32):3546–60.
302. Dickson MA, Koff A, D'Angelo SP, Gounder MM, Keohan ML, Kelly CM, et al. Phase 2 study of the CDK4 inhibitor abemaciclib in dedifferentiated liposarcoma. *J Clin Oncol [Internet]*. 2019;37(15\_suppl):11004. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.11004](https://doi.org/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.11004)
303. Lucchesi C, Khalifa E, Laizet Y, Soubeyran I, Mathoulin-Pelissier S, Chomienne C, et al. Targetable Alterations in Adult Patients with Soft-Tissue Sarcomas: Insights for Personalized Therapy. *JAMA Oncol*. 2018;4(10):1398–404.
304. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Sep;34(26):3166–74.
305. Lewin J, Malone E, Al-Ezzi E, Fasih S, Pedersen P, Accardi S, et al. A phase 1b trial of selinexor, a first-in-class selective inhibitor of nuclear export (SINE), in combination with doxorubicin in patients with advanced soft tissue sarcomas (STS). *Eur J Cancer*. 2021 Feb;144:360–7.
306. Brien GL, Remillard D, Shi J, Hemming ML, Chabon J, Wynne K, et al. Targeted degradation of BRD9 reverses oncogenic gene expression in synovial sarcoma. *Elife*. 2018 Nov;7.
307. Martínez-Trufero J, Cruz Jurado J, Hernández-León CN, Correa R, Asencio JM, Bernabeu D, et al. Uncommon and peculiar soft tissue sarcomas: Multidisciplinary review and practical recommendations. Spanish Group for Sarcoma research (GEIS –GROUP). Part II. *Cancer Treat Rev*. 2021;99(July).
308. Amrutkar M, Gladhaug IP. Pancreatic cancer chemoresistance to gemcitabine. *Cancers (Basel)*. 2017;9(11):1–23.
309. Nakano Y, Tanno S, Koizumi K, Nishikawa T, Nakamura K, Minoguchi M, et al. Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer*. 2007 Feb;96(3):457–63.
310. Maréchal R, Mackey JR, Lai R, Demetter P, Peeters M, Polus M, et al. Human equilibrative nucleoside transporter 1 and human concentrative nucleoside transporter 3 predict survival after adjuvant gemcitabine therapy in resected pancreatic adenocarcinoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009 Apr;15(8):2913–9.
311. Giovannetti E, Del Tacca M, Mey V, Funel N, Nannizzi S, Ricci S, et al. Transcription analysis of human equilibrative nucleoside transporter-1 predicts survival in pancreas cancer patients treated with gemcitabine. *Cancer Res*. 2006 Apr;66(7):3928–35.
312. Ciccolini J, Mercier C, Dahan L, André N. Integrating pharmacogenetics into gemcitabine dosing--time for a change? Vol. 8, *Nature reviews. Clinical oncology*. England; 2011. p. 439–44.
313. Skrypek N, Vasseur R, Vincent A, Duchêne B, Van Seuning I, Jonckheere N. The oncogenic receptor ErbB2 modulates gemcitabine and irinotecan/SN-38 chemoresistance of human pancreatic cancer cells via hCNT1 transporter and multidrug-resistance associated protein MRP-2. *Oncotarget*. 2015 May;6(13):10853–67.
314. Kroep JR, Loves WJP, van der Wilt CL, Alvarez E, Talianidis I, Boven E, et al. Pretreatment deoxycytidine kinase levels predict in vivo gemcitabine sensitivity. *Mol Cancer Ther*. 2002 Apr;1(6):371–6.
315. Funamizu N, Okamoto A, Kamata Y, Misawa T, Uwagawa T, Gocho T, et al. Is the resistance of gemcitabine for pancreatic cancer settled only by overexpression of deoxycytidine kinase? *Oncol Rep*. 2010 Feb;23(2):471–5.
316. Hessmann E, Patzak MS, Klein L, Chen N, Kari V, Ramu I, et al. Fibroblast drug scavenging increases intratumoural gemcitabine accumulation in murine pancreas cancer. *Gut*. 2018 Mar;67(3):497–507.
317. Frese KK, Neesse A, Cook N, Bapiro TE, Lolkema MP, Jodrell DI, et al. nab-Paclitaxel potentiates gemcitabine activity by reducing cytidine deaminase levels in a mouse model of pancreatic cancer. *Cancer Discov*. 2012 Mar;2(3):260–9.
318. Weizman N, Krelin Y, Shabtay-Orbach A, Amit M, Binenbaum Y, Wong RJ, et al. Macrophages mediate gemcitabine resistance of pancreatic adenocarcinoma by upregulating cytidine deaminase. *Oncogene*. 2014 Jul;33(29):3812–9.

319. Heinemann V, Xu YZ, Chubb S, Sen A, Hertel LW, Grindey GB, et al. Inhibition of ribonucleotide reduction in CCRF-CEM cells by 2',2'-difluorodeoxycytidine. *Mol Pharmacol*. 1990 Oct;38(4):567–72.
320. Komori S, Osada S, Yoshida K. Novel strategy with gemcitabine for advanced pancreatic cancer. *ISRN Oncol*. 2011;2011:936893.
321. Rose MG, Farrell MP, Schmitz JC. Thymidylate synthase: a critical target for cancer chemotherapy. *Clin Colorectal Cancer*. 2002 Feb;1(4):220–9.
322. Poplin E, Feng Y, Berlin J, Rothenberg ML, Hochster H, Mitchell E, et al. Phase III, randomized study of gemcitabine and oxaliplatin versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) compared with gemcitabine (30-minute infusion) in patients with pancreatic carcinoma E6201: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug;27(23):3778–85.
323. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Gemcitabina. Available from: [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76166/76166\\_ft.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/76166/76166_ft.pdf). (Acceso mayo 2023)
324. Bethesda. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug- Induced Liver Injury. *Natl Inst Diabetes Dig Kidney Dis* 2012-. 2018;(Md).
325. Heinemann V, Hertel LW, Grindey GB, Plunkett W. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2',2'-difluorodeoxycytidine and 1-beta-D-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res*. 1988 Jul;48(14):4024–31.
326. Grunewald R, Kantarjian H, Keating MJ, Abbruzzese J, Tarassoff P, Plunkett W. Pharmacologically directed design of the dose rate and schedule of 2',2'-difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) administration in leukemia. *Cancer Res*. 1990 Nov;50(21):6823–6.
327. Abbruzzese JL, Grunewald R, Weeks EA, Gravel D, Adams T, Nowak B, et al. A phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study of gemcitabine. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1991 Mar;9(3):491–8.
328. Mertens WC, Eisenhauer EA, Moore M, Venner P, Stewart D, Muldal A, et al. Gemcitabine in advanced renal cell carcinoma. A phase II study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 1993 Apr;4(4):331–2.
329. Pollera CF, Ceribelli A, Crecco M, Calabresi F. Weekly gemcitabine in advanced or metastatic solid tumors. A clinical phase I study. *Invest New Drugs*. 1994;12(2):111–9.
330. Acheson EE, Acton J, Afolabi T. Gemcitabina Drug Information [Internet]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/gemcitabine-drug-information?source=history\\_widget#F175323](https://www.uptodate.com/contents/gemcitabine-drug-information?source=history_widget#F175323). (Acceso mayo 2023).
331. Amodio A, Carpano S, Manfredi C, Del Monte G, Di Lauro L, Gionfra T, et al. [Gemcitabine in advanced stage soft tissue sarcoma: a phase II study]. *Clin Ter*. 1999;150(1):17–20.
332. Merimsky O, Meller I, Flusser G, Kollender Y, Issakov J, Weil-Ben-Arush M, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45(2):177–81.
333. Svancárová L, Blay JY, Judson IR, van Hoesel QGCM, van Oosterom AT, le Cesne A, et al. Gemcitabine in advanced adult soft-tissue sarcomas. A phase II study of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2002 Mar;38(4):556–9.
334. Pautier P, Floquet A, Penel N, Piperno-Neumann S, Isambert N, Rey A, et al. Randomized Multicenter and Stratified Phase II Study of Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Metastatic or Relapsed Leiomyosarcomas: A Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group. *Oncologist* [Internet]. 2012 Sep 1;17(9):1213–20. Available from: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0467>
335. Look KY, Sandler A, Blessing JA, Lucci JA, Rose PG. Phase II trial of gemcitabine as second-line chemotherapy of uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group (GOG) Study. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2004;92(2):644–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825803008382>
336. Okuno S, Edmonson J, Mahoney M, Buckner JC, Frytak S, Galanis E. Phase II trial of gemcitabine in advanced sarcomas. *Cancer*. 2002 Jun;94(12):3225–9.



337. Späth-Schwalbe E, Genvresse I, Koschuth A, Dietzmann A, Grunewald R, Possinger K. Phase II trial of gemcitabine in patients with pretreated advanced soft tissue sarcomas. *Anticancer Drugs*. 2000;11(5):325–9.
338. Ferraresi V, Ciccarese M, Cercato MC, Nuzzo C, Zeuli M, Di Filippo F, et al. Gemcitabine at fixed dose-rate in patients with advanced soft-tissue sarcomas: a mono-institutional phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 Dec;63(1):149–55.
339. Von Burton G, Rankin C, Zalupski MM, Mills GM, Borden EC, Karen A. Phase II Trial of Gemcitabine as First Line Chemotherapy in Patients With Metastatic or Unresectable Soft Tissue Sarcoma. *Am J Clin Oncol* [Internet]. 2006;29(1). Available from: [https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2006/02000/Phase\\_II\\_Trial\\_of\\_Gemcitabine\\_as\\_First\\_Line.12.aspx](https://journals.lww.com/amjclinicaloncology/Fulltext/2006/02000/Phase_II_Trial_of_Gemcitabine_as_First_Line.12.aspx)
340. Watson S, Verret B, Ropert S, Adam J, Bahleda R, Briand S, et al. Single-agent gemcitabine in patients with advanced, pre-treated angiosarcoma: A multicenter, retrospective study. *Cancer Med*. 2023;12(3):3160–6.
341. Patel SR, Gandhi V, Jenkins J, Papadopolous N, Burgess MA, Plager C, et al. Phase II clinical investigation of gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas and window evaluation of dose rate on gemcitabine triphosphate accumulation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2001 Aug;19(15):3483–9.
342. Maki RG, Wathen JK, Patel SR, Priebat DA, Okuno SH, Samuels B, 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(19):2755–63.
343. Seddon B, Strauss SJ, Whelan J, Leahy M, Woll PJ, Cowie F, et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Oct;18(10):1397–410.
344. Lee EM, Rha SY, Lee J, Park KH, Ahn J-H. Phase II study of weekly docetaxel and fixed dose rate gemcitabine in patients with previously treated advanced soft tissue and bone sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012 Mar;69(3):635–42.
345. Verschraegen CF, Arias-Pulido H, Lee S-J, Movva S, Cerilli LA, Eberhardt S, et al. Phase IB study of the combination of docetaxel, gemcitabine, and bevacizumab in patients with advanced or recurrent soft tissue sarcoma: the Axtell regimen. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Mar;23(3):785–90.
346. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, Mannel RS, Behbakht K, Bakkum-Gamez JN, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Apr;33(10):1180–5.
347. Hensley ML, Wathen JK, Maki RG, Araujo DM, Sutton G, Priebat DA, et al. Adjuvant therapy for high-grade, uterus-limited leiomyosarcoma: results of a phase 2 trial (SARC 005). *Cancer*. 2013 Apr;119(8):1555–61.
348. Davis EJ, Chugh R, Zhao L, Lucas DR, Biermann JS, Zalupski MM, et al. A randomised, open-label, phase II study of neo/adjuvant doxorubicin and ifosfamide versus gemcitabine and docetaxel in patients with localised, high-risk, soft tissue sarcoma. *Eur J Cancer*. 2015 Sep;51(13):1794–802.
349. Tanaka K, Machida R, Kawai A, Nakayama R, Tsukushi S, Asanuma K, et al. Perioperative Adriamycin plus ifosfamide vs. gemcitabine plus docetaxel for high-risk soft tissue sarcomas: randomised, phase II/III study JCOG1306. *Br J Cancer*. 2022 Nov;127(8):1487–96.
350. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, Geller G, Lovegren M, Aghajanian C, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002 Jun;20(12):2824–31.
351. Miller BE, Blessing JA, Stehman FB, Shahin MS, Yamada SD, Secord AA, et al. A phase II evaluation of weekly gemcitabine and docetaxel for second-line treatment of recurrent carcinosarcoma of the uterus: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2010 Aug;118(2):139–44.
352. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, Larkin J, Abu-Rustum N, Sabbatini P, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. *Gynecol Oncol*. 2009 Mar;112(3):563–7.

353. Somaiah N, Van Tine BA, Wahlquist AE, Milhem MM, Hill EG, Garrett-Mayer E, et al. A randomized, open-label, phase 2, multicenter trial of gemcitabine with pazopanib or gemcitabine with docetaxel in patients with advanced soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2021 Mar;127(6):894–904.
354. Buesa JM, Losa R, Fernández A, Sierra M, Esteban E, Díaz Á, et al. Phase I clinical trial of fixed-dose rate infusional gemcitabine and dacarbazine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma, with assessment of gemcitabine triphosphate accumulation. *Cancer*. 2004;101(10):2261–9.
355. Losa R, Fra J, López-Pousa A, Sierra M, Goitia A, Uña E, et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007;59(2):251–9.
356. Kasper B, Reichardt P, Pink D, Sommer M, Mathew M, Rauch G, et al. Combination of trabectedin and gemcitabine for advanced soft tissue sarcomas: results of a phase I dose escalating trial of the German Interdisciplinary Sarcoma Group (GISG). *Mar Drugs*. 2015 Jan;13(1):379–88.
357. Dileo P, Morgan JA, Zahrieh D, Desai J, Salesi JM, Harmon DC, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*. 2007 May;109(9):1863–9.
358. López-Pousa A, Losa R, Martín J, Maurel J, Fra J, Sierra M, et al. Phase I/II trial of doxorubicin and fixed dose-rate infusion gemcitabine in advanced soft tissue sarcomas: a GEIS study. *Br J Cancer*. 2006 Jun;94(12):1797–802.
359. Luo Z, Zhang X, Peng W, Wu X, Wang H, Yu H, et al. A Phase II Study of Gemcitabine, Vincristine, and Cisplatin As Second-Line Treatment for Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Oct;94(43):e1777.
360. 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 Feb;13(1):81–7.
361. Jones RL, Chawla SP, Attia S, Schöffski P, Gelderblom H, Chmielowski B, et al. A phase 1 and randomized controlled phase 2 trial of the safety and efficacy of the combination of gemcitabine and docetaxel with ontuxizumab (MORAb-004) in metastatic soft-tissue sarcomas. *Cancer*. 2019 Jul;125(14):2445–54.
362. Pautier P, Penel N, Ray-Coquard I, Italiano A, Bompas E, Delcambre C, et al. A phase II of gemcitabine combined with pazopanib followed by pazopanib maintenance, as second-line treatment in patients with advanced leiomyosarcomas: A unicancer French Sarcoma Group study (LMS03 study). *Eur J Cancer*. 2020 Jan;125:31–7.
363. Schmoll H-J, Lindner LH, Reichardt P, Heißner K, Kopp H-G, Kessler T, et al. Efficacy of Pazopanib With or Without Gemcitabine in Patients With Anthracycline- and/or Ifosfamide-Refractory Soft Tissue Sarcoma: Final Results of the PAPAGEMO Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2021 Feb;7(2):255–62.
364. Kim CG, Sim NS, Kim JE, Yun K-H, Lee YH, Kim SH, et al. Phase II Clinical Trial of Eribulin-Gemcitabine Combination Therapy in Previously Treated Patients With Advanced Liposarcoma or Leiomyosarcoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022 Aug;28(15):3225–34.
365. Smrke A, Ostler A, Napolitano A, Vergnano M, Asare B, Fotiadis N, et al. 1526MO GEMMK: A phase I study of gemcitabine (gem) and pembrolizumab (pem) in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS). *Ann Oncol*. 2021;32:S1114.
366. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009 Jan;45(2):228–47.
367. U.S. Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2017.
368. Gemcitabine and Dacarbazine Royal Marsden NHS Trust Protocol. Available online: <https://www.swagcanceralliance.nhs.uk/wp-content/uploads/2021/04/Gemcitabine-and-Dacarbazine-v1.pdf>. (Acceso mayo 2023)
369. Alonso Sánchez M. et al. *Cáncer Hereditario*. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). 2019. 470 p.

370. Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *Eur J Cancer*. 2016 Mar;56:77–84.
371. Mai PL, Best AF, Peters JA, DeCastro RM, Khincha PP, Loud JT, et al. Risks of first and subsequent cancers among TP53 mutation carriers in the National Cancer Institute Li-Fraumeni syndrome cohort. *Cancer*. 2016 Dec;122(23):3673–81.
372. Hartley AL, Birch JM, Blair V, Kelsey AM, Harris M, Jones PH. Patterns of cancer in the families of children with soft tissue sarcoma. *Cancer*. 1993 Aug;72(3):923–30.
373. McIntyre JF, Smith-Sorensen B, Friend SH, Kassell J, Borresen AL, Yan YX, et al. Germline mutations of the p53 tumor suppressor gene in children with osteosarcoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1994 May;12(5):925–30.
374. SEER\*Explorer: An interactive website for SEER cancer statistics [Internet]. Surveillance Research Program, National Cancer Institute; 2023 Apr 19. [cited 2023 May 3]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/>. Data source(s): S.
375. Blay J-Y, Leahy MG, Nguyen BB, Patel SR, Hohenberger P, Santoro A, et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur J Cancer*. 2014 Apr;50(6):1137–47.
376. Buja A, Rugge M, Tropea S, Cozzolino C, Formaro CM, Grotto G, et al. Sex Differences in Soft Tissue Sarcoma: Incidence, Clinicopathological Profile, Survival, and Costs. *J Womens Health (Larchmt)*. 2023 Nov;32(11):1257–64.
377. Pan M, Zhou MY, Jiang C, Zhang Z, Bui NQ, Bien J, et al. Sex-Dependent Prognosis of Patients with Advanced Soft Tissue Sarcoma. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2023 Oct;
378. Péron J, Cropet C, Tredan O, Bachelot T, Ray-Coquard I, Clapisson G, et al. CD4 lymphopenia to identify end-of-life metastatic cancer patients. *Eur J Cancer*. 2013 Mar;49(5):1080–9.
379. Borg C, Ray-Coquard I, Philip I, Clapisson G, Bendriss-Vermare N, Menetrier-Caux C, et al. CD4 lymphopenia as a risk factor for febrile neutropenia and early death after cytotoxic chemotherapy in adult patients with cancer. *Cancer*. 2004 Dec;101(11):2675–80.
380. Brewster R, Purington N, Henry S, Wood D, Ganjoo K, Bui N. Evaluation of Absolute Lymphocyte Count at Diagnosis and Mortality among Patients with Localized Bone or Soft Tissue Sarcoma. *JAMA Netw Open*. 2021;4(3):1–7.
381. Ray-Coquard I, Cropet C, Van Glabbeke M, Sebban C, Le Cesne A, Judson I, et al. Lymphopenia as a prognostic factor for overall survival in advanced carcinomas, sarcomas, and lymphomas. *Cancer Res*. 2009 Jul;69(13):5383–91.
382. Yousaf N, Harris S, Martin-Liberal J, Stanway S, Linch M, Ifijen M, et al. First line palliative chemotherapy in elderly patients with advanced soft tissue sarcoma. *Clin Sarcoma Res*. 2015;5:10.
383. Falandry C, Bonnefoy M, Freyer G, Gilson E. Biology of cancer and aging: a complex association with cellular senescence. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Aug;32(24):2604–10.
384. Strand S, Hofmann WJ, Hug H, Müller M, Otto G, Strand D, et al. Lymphocyte apoptosis induced by CD95 (APO-1/Fas) ligand-expressing tumor cells—a mechanism of immune evasion? *Nat Med*. 1996 Dec;2(12):1361–6.
385. Biswas B, Rastogi S, Khan SA, Shukla NK, Deo SVS, Agarwala S, et al. Hypoalbuminaemia is an independent predictor of poor outcome in metastatic Ewing's sarcoma family of tumours: a single institutional experience of 150 cases treated with uniform chemotherapy protocol. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2014 Nov;26(11):722–9.
386. MacDonald N. Cancer cachexia and targeting chronic inflammation: a unified approach to cancer treatment and palliative/supportive care. *J Support Oncol*. 2007 Apr;5(4):156-157,183.
387. Matsuyama Y, Nakamura T, Yoshida K, Nakamura K, Hagi T, Asanuma K, et al. Role of the Prognostic Nutritional Index in Patients With Soft-tissue Sarcoma. *In Vivo*. 2021;35(4):2349–55.
388. Li LQ, Bai ZH, Zhang LH, Zhang Y, Lu XC, Zhang Y, et al. Meta-Analysis of Hematological Biomarkers as Reliable Indicators of Soft Tissue Sarcoma Prognosis. *Front Oncol*. 2020;10(January):1–12.
389. Strönisch A, Märdian S. Centralized and Interdisciplinary Therapy Management in the Treatment of Sarcomas. 2023;1–31.



390. Von Hoff DD. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs--twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. Vol. 4, *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*. United States; 1998. p. 1079–86.
391. Cousin S, Blay JY, Bertucci F, Isambert N, Italiano A, Bompas E, et al. Correlation between overall survival and growth modulation index in pre-treated sarcoma patients: A study from the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(10):2681–5. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt278>
392. Penel N, Demetri GD, Blay JY, Cousin S, Maki RG, Chawla SP, et al. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(2):537–42. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mds470>
393. Martínez-Trufero J, De Sande-González LM, Luna P, Martín-Broto J, Álvarez R, Marquina G, et al. A Growth Modulation Index-Based GEISTRA Score as a New Prognostic Tool for Trabectedin Efficacy in Patients with Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2021 Feb;13(4).
394. Sebio A, Constantinidou A, Benson C, Antoniou G, Messiou C, Miah A, et al. Gemcitabine Re-challenge in Metastatic Soft Tissue Sarcomas: A Therapeutic Option for Selected Patients. *Anticancer Res*. 2019 Jan;39(1):347–51.



**ANEXOS**





## 8. ANEXOS


### ABREVIATURAS (POR ORDEN ALFABÉTICO)

<b>18FDG</b>	18F-fluorodesoxiglucosa
<b>ACR</b>	American College of Radiology
<b>ADE</b>	Amplitud de Distribución Eritrocitaria
<b>AEMPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>AJCC</b>	American Joint Committee on Cancer
<b>ALT</b>	Alanina Aminotransferasa
<b>AP</b>	Anatomopatológico
<b>BAG</b>	Biopsia con Aguja Gruesa
<b>CAR-T</b>	Terapia de Transferencia de Células T
<b>CCAA</b>	Comunidad Autónoma
<b>CE</b>	Comunidad Europea
<b>CI5C</b>	Cancer Incidence in Five Continents
<b>CSUR</b>	Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud
<b>CTA</b>	Antígeno de Cáncer de Testículo
<b>CTCAE</b>	Common Terminology Criteria for Adverse Events
<b>dCK</b>	Deoxycitidina Kinasa
<b>dCTP</b>	Desoxinucleosidos Trifosfatos
<b>DE</b>	Desviación estandar
<b>dFdCDP</b>	Difosfato de Gemcitabina
<b>dFdCTP</b>	Trifosfato de Gemcitabina
<b>DTIC</b>	Dacarbazina
<b>EC</b>	Ensayo clínico
<b>ECCO</b>	European CanCer Organisation
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EORTC</b>	European Organization for Research and Treatment of Cancer
<b>EPAAC</b>	European Partnership for Action Against Cancer
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FISH</b>	Hibridación fluorescente in situ
<b>FNCLCC</b>	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
<b>GEIS</b>	Grupo Español de Investigación en Sarcomas
<b>GGT</b>	Gamma-glutamil Transferasa
<b>GIST</b>	Tumores del Estroma Gastrointestinal

<b>GMI</b>	Growth Modulation Index
<b>GST</b>	Genes Supresores de Tumores
<b>HFM</b>	Histiocitoma Fibroso Maligno
<b>HIFU</b>	Ultrasonidos Focalizados de Alta Frecuencia
<b>HR</b>	Hazard Ratio
<b>IC</b>	Intervalo de Confianza
<b>ICCR</b>	International Collaboration on Cancer Reporting
<b>IHQ</b>	Inmunohistoquímica
<b>IMRT</b>	Radioterapia de Intensidad Modulada
<b>IPC</b>	Inhibidores del Punto de Control
<b>IV</b>	Intravenoso
<b>LDH</b>	Lactato Deshidrogenasa
<b>LMS</b>	Leiomiocarcinoma
<b>LPS</b>	Liposarcoma
<b>LT</b>	Linfocitos T
<b>MA</b>	Metaanálisis
<b>MAGE-A4</b>	Melanoma-Associated Antigen A4
<b>MDM2</b>	Mouse Double Minute 2 Homolog
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>NCI</b>	National Cancer Institute
<b>NF1</b>	Neurofibrina 1
<b>NGS</b>	Next Generation Sequencing
<b>NLR</b>	Ratio Neutrófilo-Linfocito
<b>NOS</b>	Not otherwise specified
<b>NTRK</b>	Neurotrophic tyrosine receptor kinase
<b>NY-ESO-1</b>	New York Esophageal Squamous Cell Carcinoma 1
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OS</b>	Osteosarcoma
<b>PCR</b>	Reacción en Cadena de Polimerasa
<b>PET</b>	Positron Emission Tomography
<b>PLR</b>	Ratio Plaqueta-Linfocito
<b>PPBB</b>	Partes blandas
<b>QoL</b>	Calidad de Vida
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>QTRT</b>	Quimiorradioterapia
<b>RB1</b>	Retinoblastoma transcriptional corepressor 1
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
<b>RMS</b>	Rabdomiosarcoma Embrionario

<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SAPB</b>	Sarcoma Alveolar de Partes Blandas
<b>SBRT</b>	Radioterapia Estereotáctica
<b>SEE</b>	Supervivencia Específica por Enfermedad
<b>SK</b>	Sarcoma de Kaposi
<b>SLED</b>	Supervivencia Libre de Enfermedad a Distancia
<b>SLP</b>	Supervivencia Libre de Progresión
<b>SLR</b>	Supervivencia Libre de Recaída
<b>SNS</b>	Sistema Nacional de Salud
<b>SPB</b>	Sarcoma de Partes Blandas
<b>SPECT</b>	Single-photon Emission Computed Tomography
<b>SPI</b>	Sarcoma Pleomorfo Indiferenciado
<b>STBSG</b>	Soft Tissue and Bone Sarcoma Group
<b>TCE</b>	Tasas de Control de Enfermedad
<b>TCGA</b>	The Cancer Genome Atlas
<b>TDCRP</b>	Tumor Desmoplásico de Célula Redonda y Pequeña
<b>TFS</b>	Tumor Fibroso Solitario
<b>TKI</b>	Inhibidor Tirosin Kinasa
<b>TLD</b>	Toxicidad Limitante de Dosis
<b>TMB</b>	Tumor Mutational Burden
<b>TP53</b>	Tumor Protein 53
<b>TRO</b>	Tasa de Respuesta Objetiva
<b>TVNP</b>	Tumor de la Vaina Nerviosa Periférica
<b>VHH8</b>	Virus Herpes Humano 8
<b>VIH</b>	Virus de la Inmundeficiencia Humana
<b>OR</b>	Odds Ratio

# ANEXO 1 | DIRECTRICES PARA EL INFORME NORMALIZADO DE SPB - ICCR

Soft Tissue Sarcoma Histopathology Reporting Guide Resection Specimens			
Family/Last name	<input type="text"/>	Date of birth	<input type="text" value="DD - MM - YYYY"/>
Given name(s)	<input type="text"/>		
Patient identifiers	<input type="text"/>	Date of request	<input type="text" value="DD - MM - YYYY"/>
		Accession/Laboratory number	<input type="text"/>
Elements in <b>black text</b> are <b>CORE</b> . Elements in <b>grey text</b> are <b>NON-CORE</b> .			SCOPE OF THIS DATASET
<input type="checkbox"/> indicates multi-select values <input type="radio"/> indicates single select values			
<b>CLINICAL INFORMATION</b> (select all that apply) (Note 1)		<b>TUMOUR SITE</b> (select all that apply) (Note 4)	
<input type="radio"/> Information not provided <input type="checkbox"/> Familial syndrome, <i>specify</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Multifocal disease, <i>specify</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Other, <i>specify</i> <input type="text"/>		<input type="radio"/> Not specified <input type="checkbox"/> Cutaneous, <i>specify deeper extension if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Head and neck, <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Trunk, <i>specify site and depth if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Extremities, <i>specify site and depth if known</i> <input type="text"/> Specify laterality <input type="radio"/> Left <input type="radio"/> Right <input type="radio"/> Not specified	
<b>NEOADJUVANT THERAPY</b> (Note 2)		<input type="checkbox"/> Abdominal/pelvic visceral organ(s), <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Thoracic visceral organ(s), <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Thoracic soft tissue (including mediastinum), <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Retroperitoneum (including paratesticular), <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Pelvis, <i>specify site if known</i> <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Other somatic or visceral site, <i>specify site if known</i> <input type="text"/>	
<input type="radio"/> Information not provided <input type="radio"/> Not administered <input type="radio"/> Administered (select all that apply)			
<input type="checkbox"/> Neoadjuvant chemotherapy <input type="checkbox"/> Neoadjuvant radiotherapy <input type="checkbox"/> Other, <i>describe</i> <input type="text"/>			
<b>OPERATIVE PROCEDURE</b> (select all that apply) (Note 3)			
<input type="radio"/> Not specified <input type="checkbox"/> Resection, <i>specify if known</i> <input type="text"/>			
<input type="checkbox"/> Amputation, <i>specify type</i> <input type="text"/>			
<input type="checkbox"/> Other, <i>specify</i> <input type="text"/>			

Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens

<p><b>TUMOUR DEPTH – TISSUE PLANE</b> (select all that apply) (Note 5)</p> <p> <input type="radio"/> Cannot be assessed  <input type="radio"/> Not known  <input type="checkbox"/> Cutaneous  <input type="checkbox"/> Subcutaneous  <input type="checkbox"/> Subfascial/muscle  <input type="checkbox"/> Bone  <input type="checkbox"/> Abdominal/retroperitoneal  <input type="checkbox"/> Other, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p><b>TUMOUR DIMENSIONS</b> (Note 6)</p> <p>Maximum tumour dimension <input style="width: 50px;" type="text"/> mm</p> <p>Additional dimensions <input style="width: 50px;" type="text"/> mm x <input style="width: 50px;" type="text"/> mm</p> <p>OR</p> <p> <input type="radio"/> No identifiable tumour (e.g., after preoperative therapy)  <input type="radio"/> Cannot be assessed, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p><b>HISTOLOGICAL TUMOUR TYPE</b> (Note 7)  <i>(Value list based on the World Health Organization Classification of Soft Tissue and Bone Tumours (2020))</i></p> <p> <input type="radio"/> No residual tumour  <input type="radio"/> Atypical lipomatous tumour  <input type="radio"/> Liposarcoma, well-differentiated, <i>specify type</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Dedifferentiated liposarcoma  <input type="radio"/> Myxoid liposarcoma  <input type="radio"/> Pleomorphic liposarcoma  <input type="radio"/> Dermatofibrosarcoma protuberans NOS  <input type="radio"/> Solitary fibrous tumour NOS  <input type="radio"/> Inflammatory myofibroblastic tumour  <input type="radio"/> Epithelioid inflammatory myofibroblastic sarcoma  <input type="radio"/> Myxoinflammatory fibroblastic sarcoma  <input type="radio"/> Infantile fibrosarcoma  <input type="radio"/> Fibrosarcoma NOS  <input type="radio"/> Myxofibrosarcoma  <input type="radio"/> Epithelioid myxofibrosarcoma  <input type="radio"/> Low grade fibromyxoid sarcoma  <input type="radio"/> Sclerosing epithelioid fibrosarcoma  <input type="radio"/> Plexiform fibrohistiocytic tumour  <input type="radio"/> Giant cell tumour of soft parts  <input type="radio"/> Haemangioendothelioma, <i>specify type</i><sup>a</sup>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Kaposi sarcoma, <i>specify epidemiologic type</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Epithelioid haemangioendothelioma NOS  <input type="radio"/> Epithelioid haemangioendothelioma with <i>WWTR1-CAMTA1</i> fusion  <input type="radio"/> Epithelioid haemangioendothelioma with <i>YAP1-TFE3</i> fusion         </p>	<p> <input type="radio"/> Angiosarcoma  <input type="radio"/> Glomus tumour, malignant  <input type="radio"/> Leiomyosarcoma NOS  <input type="radio"/> Embryonal rhabdomyosarcoma NOS  <input type="radio"/> Embryonal rhabdomyosarcoma, pleomorphic  <input type="radio"/> Alveolar rhabdomyosarcoma  <input type="radio"/> Pleomorphic rhabdomyosarcoma NOS  <input type="radio"/> Spindle cell rhabdomyosarcoma  <input type="radio"/> Osteosarcoma, extraskeletal  <input type="radio"/> Malignant peripheral nerve sheath tumour NOS  <input type="radio"/> Malignant peripheral nerve sheath tumour, epithelioid  <input type="radio"/> Malignant melanotic nerve sheath tumour  <input type="radio"/> Atypical fibroxanthoma  <input type="radio"/> Angiomatoid fibrous histiocytoma  <input type="radio"/> Ossifying fibromyxoid tumour NOS  <input type="radio"/> Synovial sarcoma, <i>specify type</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Epithelioid sarcoma  <input type="radio"/> Proximal or large cell epithelioid sarcoma  <input type="radio"/> Classic epithelioid sarcoma  <input type="radio"/> Alveolar soft part sarcoma  <input type="radio"/> Clear cell sarcoma of soft tissue  <input type="radio"/> Extraskeletal myxoid chondrosarcoma  <input type="radio"/> Desmoplastic small round cell tumour  <input type="radio"/> Rhabdoid tumour of soft tissue  <input type="radio"/> Perivascular epithelioid tumour, malignant  <input type="radio"/> Myoepithelial carcinoma  <input type="radio"/> Mixed tumour, malignant, NOS  <input type="radio"/> Undifferentiated sarcoma  <input type="radio"/> Spindle cell sarcoma, undifferentiated  <input type="radio"/> Pleomorphic sarcoma, undifferentiated  <input type="radio"/> Round cell sarcoma, undifferentiated  <input type="radio"/> Ewing sarcoma  <input type="radio"/> Other round cell sarcoma, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Sarcoma of uncertain type, <i>specify whether unclassifiable or requires additional testing</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Soft tissue tumour of uncertain biologic potential, <i>specify type where known</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Other, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 15px;" type="text"/> </p> <p><b>Diagnosis based on</b> (select all that apply)</p> <p> <input type="radio"/> Not applicable  <input type="checkbox"/> Morphology  <input type="checkbox"/> Immunohistochemistry  <input type="checkbox"/> Molecular testing         </p> <p><sup>a</sup> e.g., <i>Kaposiform, Retiform, Pseudomyogenic, Composite or Papillary Intralymphatic angioendothelioma.</i></p>
---	--



Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens

<p><b>HISTOLOGICAL TUMOUR GRADE<sup>b</sup></b> (Note 8)</p> <p> <input type="radio"/> Grade 1  <input type="radio"/> Grade 2  <input type="radio"/> Grade 3  <input checked="" type="radio"/> Cannot be assessed, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p> <p><small><sup>b</sup> Histological tumour grade is required only for specific histotypes – refer to Note, Table 3.</small></p> <p><b>MITOTIC COUNT<sup>c</sup></b> (Note 9)</p> <p> <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-bottom: 5px;" type="text"/> /2 mm<sup>2</sup>  <input type="radio"/> Cannot be assessed         </p> <p><small><sup>c</sup> 10 HPFs approximates to 2 mm<sup>2</sup> on most modern microscopes, but the number of fields to be counted to encompass 2 mm<sup>2</sup> should ideally be calculated on individual microscopes – refer to Note 8, Table 3.</small></p> <p><b>NECROSIS<sup>d</sup></b> (Note 10)</p> <p> <input type="radio"/> Not identified  <input checked="" type="radio"/> Present  <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-top: 5px;" type="text"/> %         </p> <p><small><sup>d</sup> Necrosis is required for those sarcomas that are gradable – refer to Note 8, Table 3.</small></p> <p><b>LYMPHOVASCULAR INVASION</b> (Note 11)</p> <p> <input type="radio"/> Not identified  <input type="radio"/> Present  <input type="radio"/> Indeterminate         </p> <p><b>RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY</b> (Note 12)</p> <p> <input type="radio"/> No prior treatment  <input type="radio"/> No response  <input checked="" type="radio"/> Response         </p> <p>           % viable tumour <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-left: 10px;" type="text"/> %            % necrosis <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-left: 10px;" type="text"/> %            % therapy-induced tissue changes (e.g., fibrosis or hyalinization) <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-left: 10px;" type="text"/> %            % of cell differentiation (e.g., myxoid liposarcoma) <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: center; margin-left: 10px;" type="text"/> %  <input type="radio"/> Cannot be assessed, <i>explain reasons</i>  <input style="width: 100%; height: 40px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p>	<p><b>MARGIN STATUS</b> (Note 13)</p> <p> <input type="radio"/> Cannot be assessed  <input checked="" type="radio"/> Not involved (R0)            Distance of tumour from closest margin <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: right; margin-left: 10px;" type="text"/> mm            Specify closest margin, if possible  <input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/>            Specify distance to other margin(s), if relevant  <input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black; text-align: right; margin-top: 5px;" type="text"/> mm         </p> <p> <input type="radio"/> Microscopically involved (R1)            Specify margin(s), if possible  <input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Macroscopically involved (R2)            Specify margin(s), if possible  <input style="width: 100%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p> <p><b>LYMPH NODE STATUS</b> (Note 14)</p> <p> <input type="radio"/> Cannot be assessed  <input type="radio"/> No nodes submitted or found            Number of lymph nodes examined <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-left: 10px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Not involved  <input checked="" type="radio"/> Involved            Number of involved lymph nodes <input style="width: 80%; height: 20px; border: 1px solid black; margin-left: 10px;" type="text"/> </p> <p> <input type="radio"/> Number cannot be determined         </p> <p><b>COEXISTENT PATHOLOGY</b> (Note 15)</p> <p> <input type="radio"/> None identified  <input checked="" type="radio"/> Present (select all that apply)         </p> <p> <input checked="" type="checkbox"/> Neoplastic pathology, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 60px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p> <p> <input type="checkbox"/> Non-neoplastic pathology, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 60px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p> <p> <input type="checkbox"/> Other, <i>specify</i>  <input style="width: 100%; height: 60px; border: 1px solid black; margin-top: 5px;" type="text"/> </p>
---	--

Soft Tissue Sarcoma Resection Specimens

<p><b>ANCILLARY STUDIES (Note 16)</b></p> <p><input type="radio"/> Not performed</p> <p><input checked="" type="radio"/> Performed (select all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> Immunohistochemistry, <i>specify test(s) and result(s)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 60px;"> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> </table> <p><input type="checkbox"/> Molecular findings, <i>specify test(s) and result(s)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 60px;"> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> </table> <p><input type="checkbox"/> Other, <i>specify test(s) and result(s)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 60px;"> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> </table> <p><b>HISTOLOGICALLY CONFIRMED DISTANT METASTASES (Note 17)</b></p> <p><input type="radio"/> Not identified</p> <p><input checked="" type="radio"/> Present, <i>specify site(s)</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; height: 60px;"> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> <tr><td style="border: none;"></td></tr> </table>																	<p><b>PATHOLOGICAL STAGING (UICC TNM 8<sup>th</sup> edition)<sup>e</sup> (Note 18)</b></p> <p><b>TNM Descriptors</b> (only if applicable) (select all that apply)</p> <p><input type="checkbox"/> m - multiple primary tumours</p> <p><input type="checkbox"/> r - recurrent</p> <p><input type="checkbox"/> y - post-therapy</p> <p><b>Primary tumour (pT)</b></p> <p><input type="radio"/> Inadequate specimen for assessment</p> <p><input type="radio"/> TX Primary tumour cannot be assessed</p> <p><input type="radio"/> T0 No evidence of primary tumour</p> <p><b>EXTREMITY AND SUPERFICIAL TRUNK</b></p> <p><input type="radio"/> T1 Tumour 5cm or less in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T2 Tumour more than 5cm but no more than 10cm in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T3 Tumour more than 10cm but no more than 15cm in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T4 Tumour more than 15cm in greatest dimension</p> <p><b>RETROPERITONEUM</b></p> <p><input type="radio"/> T1 Tumour 5cm or less in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T2 Tumour more than 5cm but no more than 10cm in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T3 Tumour more than 10cm but no more than 15cm in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T4 Tumour more than 15cm in greatest dimension</p> <p><b>HEAD AND NECK</b></p> <p><input type="radio"/> T1 Tumour 2cm or less in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T2 Tumour more than 2cm but no more than 4cm in greatest</p> <p><input type="radio"/> T3 Tumour more than 4cm in greatest dimension</p> <p><input type="radio"/> T4a Tumour invades the orbit, skull base or dura, central compartment viscera, facial skeleton, and or pterygoid muscles</p> <p><input type="radio"/> T4b Tumour invades the brain parenchyma, encases the carotid artery, invades prevertebral muscle or involves the central nervous system by perineural spread</p> <p><b>THORACIC AND ABDOMINAL VISCERA</b></p> <p><input type="radio"/> T1 Tumour confined to a single organ</p> <p><input type="radio"/> T2a Tumour invades serosa or visceral peritoneum</p> <p><input type="radio"/> T2b Tumour with microscopic extension beyond the serosa</p> <p><input type="radio"/> T3 Tumour invades another organ or macroscopic extension beyond the serosa</p> <p><input type="radio"/> T4a Multifocal tumour involving no more than two sites in one organ</p> <p><input type="radio"/> T4b Multifocal tumour involving more than two sites but not more than five sites</p> <p><input type="radio"/> T4c Multifocal tumour involving more than five sites</p> <p><b>Regional lymph nodes (pN)</b></p> <p><input type="radio"/> No nodes submitted or found</p> <p><input type="radio"/> NX Regional lymph nodes cannot be assessed</p> <p><input type="radio"/> N0 No regional lymph node metastasis</p> <p><input type="radio"/> N1 Regional lymph node metastasis</p> <p><small><sup>e</sup> Reproduced with permission. Source: UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8<sup>th</sup> Edition, eds by James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. 2016, Publisher Wiley (incorporating any errata published up until 6<sup>th</sup> October 2020).</small></p>

# ANEXO 2 | APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ARAGÓN (CEICA)



## Informe Dictamen Favorable

- C.I. EPA20/037

9 de septiembre de 2020

Dña. María González Hinojosa, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/09/2020, Acta Nº 17/2020 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título: Papel del tratamiento con Gemcitabina en sarcomas: factores pronósticos y predictivos de respuesta**

**Investigadora Principal: Ibon Gurruchaga Sotes, HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: v1.1, 01/09/2020**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la legislación aplicable y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y ha obtenido los permisos necesarios para su utilización.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del estudio.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinojosa  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)





**PUBLICACIÓN**



## Article

# Beneficial Use of the Combination of Gemcitabine and Dacarbazine in Advanced Soft Tissue Sarcomas: Real-World Data

Ibon Gurruchaga Sotés <sup>1,2,\*</sup> , M. Carmen Gómez-Mateo <sup>3</sup>, María Eugenia Ortega Izquierdo <sup>2,4</sup> and Javier Martínez-Trufero <sup>2,4</sup> 

<sup>1</sup> Department of Medical Oncology, Hospital Universitario de Navarra, 31008 Pamplona, Spain

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón, 50009 Zaragoza, Spain; meortegai@salud.aragon.es (M.E.O.I.); oncojmt@gmail.com (J.M.-T.)

<sup>3</sup> Department of Pathology, Hospital Universitario Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain; mcgomezmateo@hotmail.com

<sup>4</sup> Department of Medical Oncology, Hospital Universitario Miguel Servet, 50009 Zaragoza, Spain

\* Correspondence: ibon.gurruchaga.sotes@navarra.es

**Simple Summary:** Advanced soft tissue sarcomas (aSTSs) have scarce treatment options due to their low incidence, being considered by the World Health Organization as a rare disease; low investment by principal actors in trial designs; and high variability in treatment responses. The combination of gemcitabine and dacarbazine has been demonstrated to be effective in aSTSs in terms of progression-free survival and overall survival in three phase I–II clinical trials. Some pathological, clinical, and analytical variables have been analyzed as possible prognostic and predictive factors, providing a clue for clinicians to select the most optimal treatment in this setting.

**Abstract:** Background: The combination of gemcitabine and dacarbazine has exhibited efficacy in terms of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for aSTSs, albeit without robust confirmation from larger clinical trials. Methods: We conducted a retrospective study in a single institution involving aSTS patients treated with gemcitabine and dacarbazine. Results: 95 patients were assessed, pointing to a benefit in PFS of 3.5 months and an OS of 14.2 months. Patients with translocated histotypes had better PFS, while those with platelet–lymphocyte ratios (PLRs) surpassing a specific threshold or lower albumin levels had poorer overall survival. Conclusions: This study validates previous findings from three phase I–II trials, affirming the utility of this treatment approach in routine clinical practice.

**Keywords:** advanced soft tissue sarcoma; gemcitabine; dacarbazine; prognostic index; biomarker



**Citation:** Gurruchaga Sotés, I.; Gómez-Mateo, M.C.; Ortega Izquierdo, M.E.; Martínez-Trufero, J. Beneficial Use of the Combination of Gemcitabine and Dacarbazine in Advanced Soft Tissue Sarcomas: Real-World Data. *Cancers* **2024**, *16*, 267. <https://doi.org/10.3390/cancers16020267>

Academic Editors: Toshihiro Akisue, Shintaro Iwata and Toru Akiyama

Received: 14 December 2023

Revised: 2 January 2024

Accepted: 6 January 2024

Published: 8 January 2024



**Copyright:** © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## 1. Introduction

Soft tissue sarcomas (STS) are mesenchymal tumors that comprise more than 80 different entities, as defined by the last classification of the World Health Organization (WHO), based on histopathological, immunohistochemical (IHC), and molecular findings [1].

Sarcomas are considered rare diseases, and according to the RARECARE project, the incidence of STSs (excluding gastrointestinal stromal tumors) is 4–5/100,000 inhabitants per year [2], taking into account that their incidence, prevalence, and mortality are difficult to quantify. However, evidence suggests that actual incidence and prevalence are underestimated [3].

Similar to other tumors, in advanced STSs (aSTSs) the goal of treatment, in addition to prolonging overall survival (OS), should focus on controlling symptoms and improving quality of life. Unlike the management of localized STSs, which depends on the location of the primary tumor, advanced disease treatment comprehends other factors such as histological and molecular features. The standard first-line treatment typically involves anthracycline-based chemotherapy (CT), predominantly doxorubicin monotherapy [4].

Other studies explore the benefit of alternative treatment combinations with or without anthracyclines depending on the histology, such as weekly paclitaxel in angiosarcomas [5], NTRK inhibitors in tumors with a rearrangement of this gene [6–8], and doxorubicin combined with trabectedin in the case of leiomyosarcomas (LMSs) [9], as well as in combination with ifosfamide in the event that the aim of the treatment is achieving volumetric responses in some STS subtypes [4].

However, considering the second line of treatment, international guidelines advocate for histotype-driven treatments [10,11]. Various therapeutic options, such as trabectedin [12], eribulin, or different tyrosine kinase inhibitors [13–16], have been evaluated through international multi-institutional trials and approved by regulatory institutions.

Beyond approved drugs, other tested CT regimens have shown benefits, even in OS. For instance, the combination of gemcitabine with docetaxel or dacarbazine. A phase III clinical trial, GeDDiS, compared the combination of docetaxel and doxorubicin as a first-line treatment for metastatic disease, resulting in similar PFS and 2-year mortality in both arms; that is why the authors recommended maintaining the standard with doxorubicin [17]. In second and subsequent lines, one trial carried out by RG Maki et al. compared this combination to gemcitabine in monotherapy with objective response rates (ORRs) of 16% and 8%, median progression-free survival (mPFS) of 6.2 and 3 months, and median OS (mOS) of 17.9 and 11.5 months, respectively, though this was not statistically significant ( $p = 0.052$ ) [18]. In TAXOGEM, a similar trial but limited to LMS, the authors also pointed out that the addition of docetaxel to gemcitabine hardly provides substantial clinical benefit [19].

However, despite these findings, we have a potentially effective combination, gemcitabine together with dacarbazine, evaluated in three phase I–II clinical trials [20–22], with disease control rates (DCR) of 49% vs. 25% when compared to gemcitabine alone, mPFS of 4.2 vs. 2 months, and mOS of 16.8 vs. 8.2 months, respectively [22]. In addition to this OS benefit, toxicity was manageable, highlighting hematologic adverse events, mostly reversible and solved before the beginning of the next cycle. In the subgroup analysis, both in the univariate and in the multivariate analysis, the study showed that the LMS subtype predicted a better response to combination therapy, with a mPFS and mOS of 4.9 and 18.3 months, respectively, compared to non-LMS histologies, with mPFS and mOS of 2.1 and 7.8 months, respectively.

While this combination has not gained widespread acceptance as a viable second-line option, except in some European countries like Spain, given the limited treatment options for aSTSs, there is a genuine need to maximize its potential. It is crucial to identify the patients who could benefit from this approach in real-life scenarios.

Consequently, we conducted a uni-institutional real-world analysis collecting data from 95 patients with aSTSs treated with gemcitabine and dacarbazine. The aim was to validate the outcomes reported in the trial led by X. García-Del-Muro et al. [22], wherein a median PFS and OS of 3.5 and 14 months, respectively, were achieved. Additionally, we aimed to identify potential clinical and biological factors beyond the histological subtype that could offer prognostic information.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Patients and Objectives

A retrospective observational study was conducted on patients aged over 16 with a confirmed histological diagnosis of STS (patients with locally advanced stage non-candidates for “curative” surgery and those with metastatic setting) treated using the gemcitabine and dacarbazine combination for at least 2 cycles between July 2007 and December 2020 at the Medical Oncology Department of Miguel Servet University Hospital, within normal clinical practice.

The main objective of the study was to determine the clinical benefit of the combination scheme, assessed via DCR (the sum of patients with partial response or radiological stable disease) and PFS. Secondary objectives included OS, the analysis of clinicopathological

characteristics, and the identification of reported toxicities and biological prognostic factors related to both the tumor and the patient, correlating them with disease outcomes.

### 2.1.1. Treatment

Gemcitabine and dacarbazine treatment administration dosage was based on the comparative phase II clinical trial carried out by X. García-Del-Muro et al. [22]. Gemcitabine was administered at a fixed-dose rate of 10 mg/m<sup>2</sup>/min over a 180 min intravenous infusion followed by dacarbazine 500 mg/m<sup>2</sup> intravenously over 20 min every 14 days. Dose adjustments were made based on patient toxicity and clinical discretion, following standard clinical practice (see Appendix A, Table A1). Toxicity grades were assessed according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5 [23].

### 2.1.2. Prognostic Markers

Various potential prognostic and predictive markers from hemograms and biochemistry, with normal values from the hospital's central laboratory, were analyzed. These included neutrophils (normal value 2000–7500 per mL), lymphocytes (normal value 1500–4000 per mL), platelets (normal value 150,000–400,000 per mL), and erythrocyte distribution width (RDW) (11–15%) as well as albumin concentration (3.4–5.4 g/dL) and lactate dehydrogenase (140–280 IU/L).

Derived indices from these biomarkers were calculated, such as the neutrophil–lymphocyte ratio (NLR), with a cutoff point of 2.5 based on a bibliographic review [24,25], and the platelet–lymphocyte ratio (PLR), with a cutoff point of 190 [26].

Another indirect measure of treatment effectiveness analyzed in this study is the growth modulation index (GMI), calculated as the ratio of the time to progression of the study treatment divided by the time to progression of the previous line, GMI > 1.33 being the cut-off point for defining a treatment as effective [27].

## 2.2. Statistical Method

Binomial variables were collected and expressed by their frequency distribution (frequencies and percentages), while quantitative variables are described as the mean, median, and standard deviation. Survival analyses are shown through the representation of the Kaplan–Meier estimator. Comparisons between qualitative variables were carried out using the Fisher Exact Test or Chi-square. In the case of quantitative and qualitative variables, Mann–Whitney U or Kruskal–Wallis tests were used.

In the study, both PFS and OS were analyzed, the starting point being the administration of the first cycle of gemcitabine–dacarbazine. The final moment for PFS is progression, according to the RECIST criteria (version 1.1) [28], and/or clinical symptomatic progression. First, the survival function and the cumulative risk function (Kaplan–Meier limit product estimator) were analyzed in a purely descriptive manner, contrasting whether the risk function was different depending on the presence of certain factors (bivariate study), for which the Kaplan–Meier limit product estimator was used, using the Mantel–Haenszel (log-rank) contrast by pairs of groups. Afterward, the Cox proportional hazard model (better known as Cox regression) was used to estimate a model that analyzes the influence of the covariates as independent prognosis factors for both PFS and OS. To carry out the contrasts in the quantitative covariates, they were grouped into intervals. The *p*-values reported were two-sided, and the significance level was 0.05. SPSS statistics version 25.0 was used for the statistical analysis of the study.

## 3. Results

Between July 2007 and December 2020, a total of 95 patients treated with the combination of gemcitabine and dacarbazine in unresectable locally advanced or metastatic settings were collected.

### 3.1. Baseline Characteristics of the Population

Gender distribution was nearly equal, with 50.5% women ( $n = 48$ ) and 49.5% men ( $n = 47$ ). The mean age at diagnosis was 59 years (ranging from 19 to 84 years).

Regarding the histological subtypes, the most frequent were LMS (27.4%,  $n = 26$ ), undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) (22%,  $n = 21$ ), and, subsequently, with percentages around 6–7%, not otherwise specified (NOS) sarcoma (8%,  $n = 8$ ), liposarcoma (LPS) (6%,  $n = 6$ ), malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) (6%,  $n = 6$ ), and synovial sarcoma (5%,  $n = 5$ ).

Primary tumor locations varied, with the trunk or extremities accounting for 43%, followed by gynecological origin (16%), retroperitoneum (16%), viscera (11%), and less than 10% in other locations.

In relation to the above, principal metastatic locations were multisystemic involvement (34.7% |  $n = 35$ ), exclusive pulmonary involvement (29.5% |  $n = 28$ ), and only unresectable locoregional involvement (25.3% |  $n = 24$ ).

Finally, highlighting the treatments received prior to the administration of gemcitabine–dacarbazine, the most widely used scheme was doxorubicin in monotherapy or in combination with other agents (85.3%,  $n = 81$ ). This included patients treated in the first line of metastatic disease and those who previously received it in an adjuvant setting but had a non-surgical relapse within a year. The median number of prior treatment lines was two, with 67.4% of patients having received between two and three lines previously. Refer to Table 1 for a summary of all baseline characteristics.

**Table 1.** Baseline characteristics of the population.

Baseline Characteristics	$n = 95$
Mean age	At diagnosis: 55 years old At unresectable disease: 59 years old
Sex	Men 49.5% ( $n = 47$ ) Women 50.5% ( $n = 48$ )
Histological subtypes	LMS 27.4% ( $n = 26$ ) UPS 22% ( $n = 21$ ) NOS sarcoma 8% ( $n = 8$ ) LPS 6% ( $n = 6$ ) SS 4% ( $n = 5$ ) Others 30.5% ( $n = 29$ )
Complex karyotype	78.7% ( $n = 74$ )
Primary tumor location	Trunk and limbs 43% ( $n = 41$ ) Retroperitoneum 15.8% ( $n = 15$ ) Gynecologic 15.8% ( $n = 15$ ) Viscera 11.6% ( $n = 11$ ) Others 13.7% ( $n = 13$ )
Stage of palliative disease	Multisystemic 24.7% ( $n = 33$ ) Lung 29.5% ( $n = 28$ ) Locoregional non-surgical 26% ( $n = 24$ ) Hepatic 2% ( $n = 2$ ) Other localizations 5% ( $n = 5$ )
Previously used chemotherapy agents	Anthracycline combination or monotherapy 85% ( $n = 83$ ) Ifosfamide 7.3% ( $n = 7$ ) Combination of taxane 4.2% ( $n = 4$ ) Trabectedine 1% ( $n = 1$ )
Treatment after progression to GD	Trabectedine 36.8% ( $n = 35$ ) TKI 16.8% ( $n = 16$ ) Others 2% None 29.5% ( $n = 28$ )

LMS: leiomyosarcoma. UPS: undifferentiated pleomorphic sarcoma. NOS sarcoma: not otherwise specified sarcoma. LPS: liposarcoma. SS: synovial sarcoma. GD: gemcitabine–dacarbazine. TKI: tyrosine kinase inhibitor.

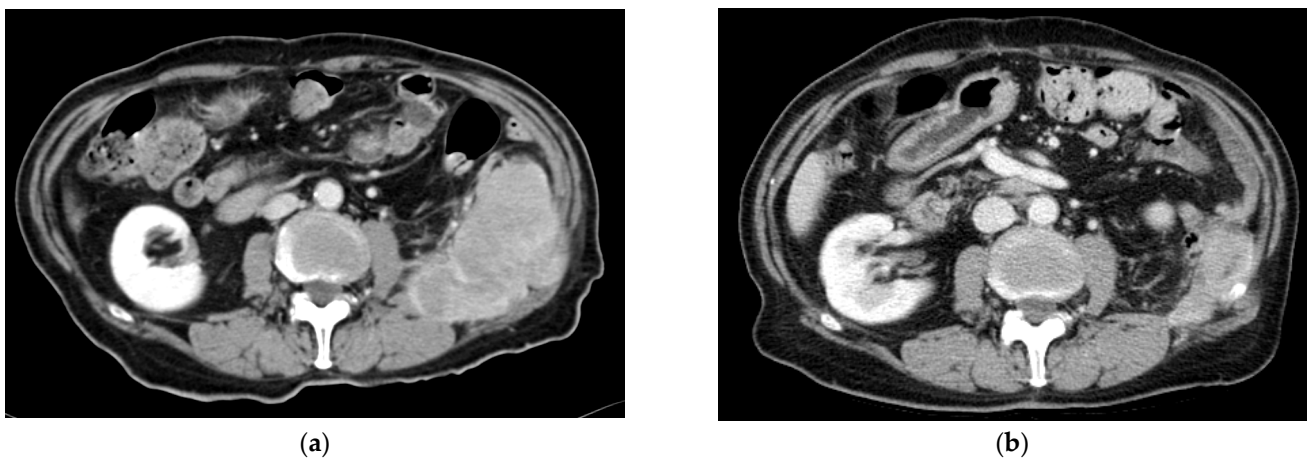


### 3.2. Effectiveness of the Combination

#### 3.2.1. Response Rates

The treatment was administered for an average of eight cycles (ranging from 1 to 104 cycles) with a median of 4.5 cycles. Out of the total patients treated, there were 2 complete responses (CRs) (2.1%), 19 partial responses (PRs) (20%), 29 patients with stable disease (SD) (30.5%), 44 patients with progressive disease (PD) as the best response (46.3%), and 1 patient who died before the first radiological evaluation.

We present in Figure 1 an example demonstrating the effectiveness of gemcitabine and dacarbazine in a patient with advanced retroperitoneal LMS who underwent treatment for more than 30 cycles, maintaining a PR.



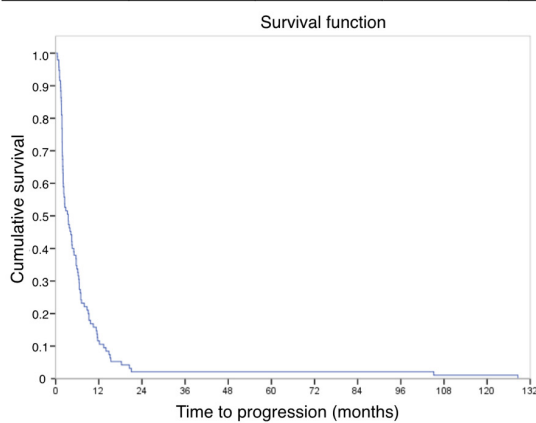
**Figure 1.** Patient with an advanced retroperitoneal leiomyosarcoma treated with gemcitabine and dacarbazine: (a) Computed tomography (CT) before treatment initiation (January 2017). (b) CT showing a maintained partial response after 1.5 years under the same treatment (October 2018).

#### 3.2.2. Survival Data

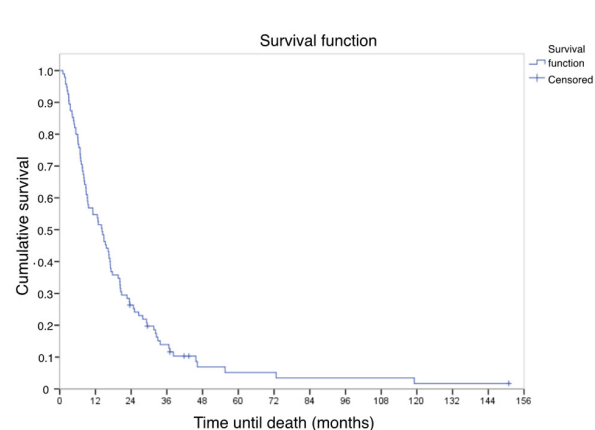
The mPFS was 3.5 months (95% CI 1.85–5.15 months) (see Figure 2a). The median OS for the entire study population was 14.2 months (95% CI 10.23–18.1 months) (see Figure 2b), taking the date of administration of the first cycle of gemcitabine–dacarbazine as a reference point. In the OS analysis, six patients were censored due to loss of follow-up.

Total of patients	N. of events	N. censored	Median	Confidence Interval
95	95	0	3.5 months	1.85–5.15

Total of patients	N. of events	N. censored	Median	Confidence Interval
95	89	6	14.17 months	10.23–18.10



(a)



(b)

**Figure 2.** Kaplan–Meier curves for gemcitabine–dacarbazine according to (a) progression-free survival and (b) overall survival.

An indirect indicator of treatment efficacy, the growth modulation index (GMI), yielded a median of 1.26 in our study, with 32.6% of patients exhibiting a GMI > 1.3. In this comparison, we had a 32% rate of loss data.

### 3.3. Combination Safety Profile

The reported adverse events documented in clinical history were present in 75.8% of patients, with a low percentage of serious side effects (grades 3–4). The most relevant toxicity was hematological, the most common being anemia, which was present in 64.2% ( $n = 61$ ) of patients, but only one suffered from anemia of grades 3–4. The second most frequent toxicity was thrombocytopenia, present in 27.4% of patients ( $n = 26$ ), but with a drop to 3% for grades 3–4. Finally, neutropenia affected 8.4% ( $n = 8$ ) of the patients, of whom only five (5.3%) presented grade 3–4 neutropenia. No febrile neutropenia or toxic deaths were reported, as seen in Table 2.

**Table 2.** Toxicity profile of the combination.

Toxicity	Any Grade	Grades 3–4
Anemia	64.2% ( $n = 61$ )	1% ( $n = 1$ )
Thrombopenia	27.4% ( $n = 26$ )	3.2% ( $n = 3$ )
Neutropenia	8.4% ( $n = 8$ )	5.3% ( $n = 5$ )
Febrile Neutropenia	0%	0%
Total	75.8% ( $n = 72$ )	9.5% ( $n = 9$ )

7.4% of patients ( $n = 7$ ) needed some kind of dose reduction, and 8.4% of patients ( $n = 8$ ) had their treatment definitively stopped due to the deterioration of their performance status.

### 3.4. Prognostic and Predictive Factors of Response

We conducted univariate and multivariate analyses on potential prognostic variables (Tables A2 and A3). Univariate analysis for PFS revealed several statistically significant prognostic markers, including leiomyosarcoma histology, molecular complexity, translocated subtypes, single pulmonary metastases, and the presence of PR or CR. However, in a multivariate COX regression model, the presence of translocated histological subtype ( $p = 0.036$ ) or objective response ( $p < 0.000$ ) emerged as independent prognostic markers associated with greater PFS (Table 3).

**Table 3.** COX regression for PFS.

Covariate	HR	CI (HR)	Significance
Translocated histological subtype	1.87	1.74–4.89	0.036
ORR	2.71	1.60–4.6	0.000

HR: hazard ratio. CI: confidence interval. ORR: overall response rate.

In the univariate analysis for OS, several factors emerged as statistically significant prognostic markers, including leiomyosarcoma, sarcoma NOS, total lymphocyte count at baseline, albumin concentration at baseline, RDW at the end of treatment, objective response to gemcitabine–dacarbazine, L-sarcomas (encompassing leiomyosarcoma and liposarcoma), and PLR before treatment initiation. Upon conducting multivariate COX regression analysis, certain variables exhibited independent prognostic value. Notably, a baseline total lymphocyte count < 1000 cells/mm<sup>2</sup> amplified the risk of death by 83.8% compared to counts above this threshold. Additionally, a one-unit increase in baseline albumin corresponded to a 47.7% reduction in the risk of death. Conversely, a one-unit increase in RDW at the end of treatment escalated the risk of death by 17.8%. Patients showcasing an objective response to the treatment experienced a 3.522-fold decrease in the

risk of death compared to those with SD or PD. Finally, patients with a PLR exceeding 190 before treatment initiation faced a 76.6% higher risk of death compared to others (Table 4).

**Table 4.** COX regression for OS.

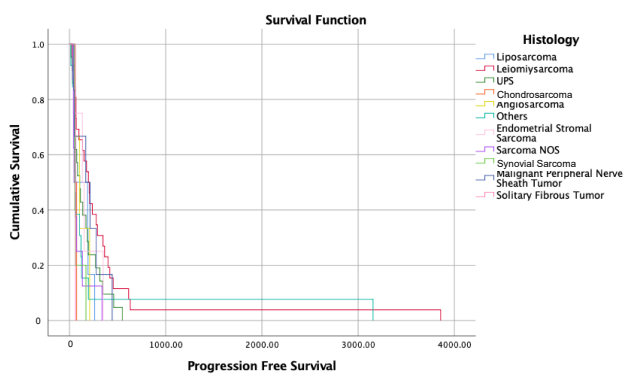
Covariate	HR	CI (HR)	Significance
Lymphocyte at beginning of treatment	1.84	1.08–3.13	0.026
Albumin at beginning of treatment	0.52	0.33–0.81	0.004
ORR	3.52	1.99–6.23	0.000
PLR previous to start of treatment	1.77	1.03–3.02	0.0038

HR: hazard ratio. CI: confidence interval. ORR: overall response rate. PLR: platelet–lymphocyte ratio.

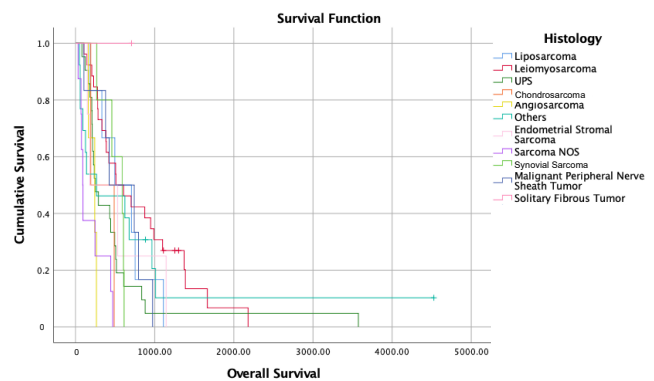
According to guidelines, second-line and subsequent treatments should be based, among other criteria, on histological subtype. Despite this, and although in the univariate analysis, presenting an LMS showed statistically significant better rates of PFS and OS, this was not the case after the multivariate analysis. Figure 3 reflects the PFS curves (Figure 3a) and OS (Figure 3b) according to the histological subtype.

Histology	Median (months)	Standard Deviation	Intervals
Liposarcoma	2.1	2.73	0-7.43
Leiomyosarcoma	6.57	1.25	4.11-9.02
UPS	3.57	0.97	1.67-5.46
Chondrosarcoma	1.87	–	–
Angiosarcoma	3.5	1.58	0.4-6.59
Others	2	0.22	1.57-2.43
Endometrial Stromal Sarcoma	4.47	1.78	0.97-7.69
Sarcoma NOS	1.6	0.4	0.81-2.38
Synovial Sarcoma	1.83	–	–
Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor	5.67	3.31	0-12.14
Solitary Fibrous Tumor	2.1	–	–

Histology	N. censored	Median (months)	Standard Deviation	Intervals
Liposarcoma	0	15.57	7.61	1.64-31.5
Leiomyosarcoma	3	4.11	5.95	5.34-28.66
UPS	0	8.37	1.58	5.27-11.46
Chondrosarcoma	0	6.4	–	–
Angiosarcoma	0	8.1	2.2	3.78-12.42
Others	2	8.83	9.9	0-28.25
Endometrial Stromal Sarcoma	0	6.03	6.37	0-18.51
Sarcoma NOS	0	3.03	0.45	2.15-3.91
Synovial Sarcoma	0	19.63	4.74	10.32-28.94
Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor	0	14.17	7.4	0-28.67
Solitary Fibrous Tumor	1	–	–	–



(a)



(b)

**Figure 3.** Descriptive analysis and Kaplan–Meier curves for gemcitabine–dacarbazine subclassified according to histology. (a) Progression-free survival. (b) Overall survival.

#### 4. Discussion

There have been multiple clinical trials that have evaluated different therapeutic schemes beyond the first line in unresectable locally advanced and/or metastatic STS, but nevertheless, few have shown a clear benefit in PFS and even less in OS. Regarding the use of gemcitabine–dacarbazine, three phase I–II clinical trials have proved such a benefit [20–22].

To the best of our knowledge, this is the first retrospective study to date that validates with real-world data the benefit in survival rates of the use of gemcitabine–dacarbazine in non-selected patients with aSTSs.

Our study's demographic characteristics closely resemble X. Garcia-Del-Muro's trial, with a slightly older median age (59-year-old vs. 49 to 51-year-old), a similar distribution by sex and the location of the primary tumor, and a similar distribution by histology, with LMS, UPS, and sarcoma NOS more predominant in our population (27%, 22%, and 8%, respectively) compared to the trial population, in which the prevalent histologies were LMS, LPS, UPS, and sarcoma NOS (29%, 18%, 17%, and 17%, respectively). All are shown in Table 5 [22].

**Table 5.** Comparative table of the principal variables of reference studies with GD.

Variable	Our Study	JM Buesa [20]	R. Losa [21]	X. Garcia-Del-Muro [22]
N° of patients	95	22	26	59 vs. 54
PFS	3.5 months	At 6 months 29% free of progression	At 6 months 28% free of progression	4.2 months (vs. 2 months with gem.)
OS (months)	14.2	-	8.63 months	16.8 months (vs. 8.2 months with gem.)
ORR	22%	26%	4%	
SD	30.5%	31.6%	47.8%	ORR + SD 49% (vs. 25% with gem.)
Toxicities	Anemia 64.2% (G3-4: 1%)	Anemia 83% (G3-4: 5%)	Anemia 92% (G3-4: 33%)	Anemia 82% (G3-4: 4%)
	Thrombopenia 27.4% (G3-4: 3%)	Thrombopenia 11% (G3-4: 5%)	Thrombopenia 58% (G3-4: 12%)	Thrombopenia 40% (G3-4: 6%)
	Neutropenia 8.4% (G3-4: 5.3%)	Neutropenia 100% (G3-4: 44%)	Neutropenia 73% (G3-4: 46%)	Neutropenia 76% (G3-4: 48%)

PFS: progression-free survival. OS: overall survival. ORR: overall response rate. SD: stable disease. G: grade. Gem: gemcitabine.

When examining survival rates, our study demonstrated a PFS of 3.5 months and an OS of 14.2 months, slightly inferior to Garcia-Del-Muro's study, with an OS of 16.8 months. The results of our study are easily understandable in the context of non-selected real-world patients. The aim of this study is not only to validate the results of García-Del-Muro's study but also to evaluate this underused combination, probably due to limited knowledge in the medical community. We should highlight that we have few clinical trials with an active arm, thus the direct comparison of chemotherapeutic agents is minimal. Taking this into account, assuming a risk of inconsistency in comparing prospective and retrospective data while validating a real-world clinical trial seems quite similar and even better than the results obtained in other trials that have led to the approval of several chemotherapeutic agents. Examples are trabectedin [12,29], pazopanib [14], or eribulin [30], whose survival data are shown in Table 6. Among these drugs, it should be noted that eribulin has only been studied in LPS and LMS, with a PFS benefit of less than 3 months and an OS of 13.5 months. The combination of gemcitabine with docetaxel, evaluated in several trials, such as the TAXOGEM clinical trial [19] and the trial by RG Maki et al. [18], failed to demonstrate the benefit of adding docetaxel to gemcitabine. These studies show a PFS of less than 5 months for gemcitabine monotherapy and an OS of 11.5 months. For trabectedin, a single-arm study showed a PFS of 3.5 months and an OS of 13.9 months [12,29], and another placebo-controlled study showed a benefit for pazopanib in terms of PFS and OS of 4.6 and 12.5 months, respectively [14].

**Table 6.** Comparative table of the principal variables of reference studies with other chemotherapies.

Variable	N° Patients	PFS (Months)	OS (Months)	Response	Toxicities
Our study	95	3.5	14.2	CR 2.1% PR 20% SD 30.5%	Anemia 64.2% (G3-4: 1%) Thrombopenia 27.4% (G3-4: 3%) Neutropenia 8.4% (G3-4: 5.3%)
Gemcitabine [18,19]	22–49	3–4.7	11.5	PR 8–19% ORR 8%	Anemia 85% (G3-4: 1–13%) Neutropenia 59% (G3-4: 21–28%) Thrombopenia 60% (G3-4: 8–35%)
Gemcitabine–Docetaxel [18,19]	24–73	5.5–6.2	17.9	PR 16–24% ORR 16%	Anemia 94% (G3-4: 7–10%) Neutropenia 41% (G3-4: 10–16%) Thrombopenia 62% (G3-4: 18–40%)
Eribulin [30]	228	2.6	13.5	PR 4% SD 56%	Anemia 30% (G3-4: 16%) Neutropenia 43% (G3-4: 35%) Thrombopenia 6% (G3-4 < 1%)
Pazopanib [14]	246	4.6	12.5	PR 6% SD 67% PD 23%	-
Trabectedin [29]	270	3.5	13.9	PR 8% SD 26%	Anemia 97% (G3-4: 8%) Thrombopenia 53% (G3-4: 11%) Neutropenia 74% (G3-4: 47%)

CR: complete response. PR: partial response. SD: stable disease. ORR: overall response rate. G: grade.

An indirect criterion of treatment effectiveness that has also been analyzed within the study is the GMI. This is an index defined at the end of the 20th century by Von Hoff, making an intra-patient comparison between the CT scheme that precedes gemcitabine–dacarbazine versus the latter, where each patient acts as their own control. After this value was analyzed by the French Sarcoma Group and identified as a surrogate for OS [31], several studies have attempted to extrapolate it to the use of trabectedin, obtaining values below the cut-off point [32,33]. In our study, the median GMI value exceeds the previous results, obtaining a value of 1.26. Therefore, even though we could not reach the cut-off value, we can consider that these data improve what has been described so far. In any case, this is the first time that these data have been analyzed in patients treated with such a scheme. It has to be said that we were not able to analyze the entire study population since in up to 32% of the patients, the PFS of the scheme prior to the use of gemcitabine–dacarbazine was not calculated, since they were patients who had relapsed during or close to adjuvant treatment or for whom survival data could not be collected.

In terms of toxicity, notably improved results in hematological toxicity were observed compared to previous clinical trials involving this combination. There was a 20% reduction in anemia rates of any grade and a 15% and 60% reduction in thrombocytopenia and neutropenia of any grade, respectively, the most striking being a 10-fold reduction in the risk of grade 3–4 neutropenia. These outcomes can be attributed, in part, to the utilization of granulocyte colony-stimulating factors, blood transfusions, and dose reductions. It should

be noted that neither previous studies nor ours reported any treatment discontinuations due to intolerable toxicity. In our study, dose reductions were applied in 7.4% of the population without an impact on PFS. Comparatively, when compared with previously mentioned drugs, except for pazopanib and eribulin, others exhibited higher rates of hematological toxicity.

Finally, within the study, we analyzed different variables in order to see their prognostic influence on this specific population. Two factors emerged as having independent prognostic value in the multivariate analysis. Firstly, we noticed that histological subtypes with translocation [34] presented an HR of 1.872 ( $p = 0.036$ ), predicting improved PFS, a variable already described as a predictor of response to trabectedin [35–37]. However, there is no evidence in the literature so far about this influence with the use of gemcitabine-based combinations. Secondly, logically, those patients who presented objective responses showed better PFS, with an HR of 2715 ( $p < 0.0001$ ).

Peripheral blood indices have been extensively studied for their prognostic roles across various cancer types, including STSs. In our study, considering OS, the basal lymphocyte count, PLR, and basal albumin concentration were independently related to OS. Previous studies in the field of STSs have also identified other indices, such as the NLR or the Glasgow Prognostic Score, as having prognostic value [38]. One retrospective study found that elevated levels of both NLR and PLR predicted a higher risk of death, with an HR for NLR of 1.698 ( $p < 0.001$ ) and for PLR an HR of 1.346 ( $p < 0.001$ ) [26]. In our study, while the NLR value did not reach significance, PLR exhibited a significant HR of 1.766 ( $p = 0.038$ ). Additionally, our study highlighted that lymphopenia or hypoalbuminemia are predictors of lower PFS, variables commonly used to calculate the Prognostic Nutritional Index [39].

Our study has obvious limitations due to its design, as it is a single-center retrospective study with a limited number of patients and different STS histotypes. Despite that, it must be taken into account that our number of patients is in line with most phase II trials in STSs, since it is very difficult to carry out studies in low-prevalence tumors.

## 5. Conclusions

In this pioneering study utilizing real-world data on the efficacy of the gemcitabine–dacarbazine scheme across a larger patient cohort compared to the experimental arm in Garcia-Del-Muro et al.’s study [22], we substantiated the therapeutic benefits of this regimen. In fact, our findings showed superior survival rates compared to more extended therapeutic schemes. Furthermore, our study identified specific subpopulations that could obtain more benefit from this scheme, such as those patients with translocated subtype tumors, among others. Additionally, we observed that several baseline analytical parameters—such as albumin levels, lymphocyte counts, or pre-treatment PLR—hold predictive value for improved survival outcomes. These insights emphasize the potential for targeted and more effective treatment strategies in STSs.

**Author Contributions:** Conceptualization, I.G.S. and J.M.-T.; methodology, I.G.S. and J.M.-T.; investigation, I.G.S.; data curation, I.G.S.; resources, I.G.S., M.C.G.-M., M.E.O.I. and J.M.-T.; writing—original draft preparation, I.G.S.; writing—review and editing, J.M.-T.; visualization, I.G.S.; validation, J.M.-T.; supervision, M.E.O.I. and J.M.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of CEICA (Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón) (protocol code CI EPA/037 the 9 September 2020).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived due to most patients having died at the time of data collection and no intervention having been performed on any patient, so it was not required by the ethics committee.

**Data Availability Statement:** The datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflicts of interest.

## Appendix A

**Table A1.** Gemcitabine and dacarbazine dose adjustments.

Dose Level	Gemcitabine Dose	Dacarbazine Dose
Level-0	1800 mg/m <sup>2</sup>	500 mg/m <sup>2</sup>
Level-1	1500 mg/m <sup>2</sup>	400 mg/m <sup>2</sup>
Level-2	1200 mg/m <sup>2</sup>	350 mg/m <sup>2</sup>

**Table A2.** Potential prognostic variables in PFS.

Variables	<i>p</i> Value (Kaplan–Meier) †
Age of relapse	0.161
Sex	0.263
Histology—SFT	0.476
Histology—sarcoma NOS	0.058
Histology—LMS	0.005
L-sarcomas (LPS and LMS)	0.012
Complex karyotype	0.035
Translocated subtype	0.002
Histological grade at diagnosis	0.171
Ki67 at diagnosis	0.018
Relapse localization (locoregional, lung, hepatic, multisystemic, others)	0.045
Exclusive lung relapse	0.029
Number of previous lines used	0.489
Presence of ORR	0.000
Leucocytes in 1st GD (<=5400, >5400–<7100, >7100–<9400, >9400)	0.442
Neutrophils in 1st GD (<=3400, >3400–<4600, >4600–<6550, >6550)	0.788
Lymphocytes in 1st GD (<=900, >900–<1300, >1300–<1800, >1800)	0.217
Platelets in 1st GD (<=200,000, >200,000–<257,000, >257,000–<359,000, >359,000)	0.992
NLR in 1st GD (<=2.5, >2.5)	0.166
PLR in 1st GD (<=190, >190)	0.716
Albumin in 1st GD (<3.3, ≥3.3)	0.391
Albumin in last GD (<3.3, ≥3.3)	0.452
RDW in 1st GD (<=15, >15)	0.327
RDW in last GD (<=16, >16–<17.30, >17.30–<19.20, >19.20)	0.249
LDH in 1st GD (<=157, >157–<190.5, >190.5–<250, >250)	0.736

SFT: solitary fibrous tumor. NOS: not otherwise specified. LMS: leiomyosarcoma. LPS: liposarcoma. ORR: objective response rate. GD: gemcitabine–dacarbazine. NLR: neutrophil–lymphocyte ratio. PLR: platelet–lymphocyte ratio. RDW: red blood cell distribution width. LDH: lactate dehydrogenase. †: Mantel–Haenszel (log-rank) contrast used.

**Table A3.** Potential prognostic variables in OS.

Variables	<i>p</i> Value (Kaplan–Meier) †
Age of relapse	0.470
Sex	0.052
Histology—SFT	0.245
Histology—sarcoma NOS	0.000
Histology—LMS	0.013
L-Sarcomas (LMS and LPS)	0.011
Complex karyotype	0.694
Translocated subtype	0.672



Table A3. Cont.

Variables	p Value (Kaplan–Meier) †
Histological grade at diagnosis	0.600
Ki67 at diagnosis	0.944
Exclusive lung relapse	0.776
Relapse localization (locoregional, lung, hepatic, multisystemic, others)	0.635
Number of previous lines used	0.874
Presence of ORR	0.0021
Leucocytes in 1st GD ( $\leq 5400$ , $>5400$ – $\leq 7100$ , $>7100$ – $\leq 9400$ , $>9400$ )	0.183
Neutrophils in 1st GD ( $\leq 3400$ , $>3400$ – $\leq 4600$ , $>4600$ – $\leq 6550$ , $>6550$ )	0.193
Lymphocytes in 1st GD ( $<1000$ , $\geq 1000$ )	0.039
Platelets in 1st GD ( $\leq 200,000$ , $>200,000$ – $\leq 257,000$ , $>257,000$ – $\leq 359,000$ , $>359,000$ )	0.256
NLR in 1st GD ( $\leq 2.5$ , $>2.5$ )	0.056
PLR in 1st GD ( $\leq 190$ , $>190$ )	0.000
RDW in 1st GD ( $\leq 15$ , $>15$ )	0.098
RDW in last GD ( $\leq 16$ , $<16$ – $\leq 17.30$ , $<17.30$ – $\leq 19.20$ , $>19.20$ )	0.001
Albumin in 1st GD ( $<3.3$ , $\geq 3.3$ )	0.001
Albumin in last GD ( $<3.3$ , $\geq 3.3$ )	0.001
LDH in 1st GD ( $\leq 157$ , $>157$ – $\leq 190.5$ , $>190.5$ – $\leq 250$ , $>250$ )	0.606

SFT: solitary fibrous tumor. NOS: not otherwise specified. LMS: leiomyosarcoma. LPS: liposarcoma. ORR: objective response rate. GD: gemcitabine–dacarbazine. NLR: neutrophil–lymphocyte ratio. PLR: platelet–lymphocyte ratio. RDW: red blood cell distribution width. LDH: lactate dehydrogenase. †: Mantel–Haenszel (log-rank) contrast used.

## References

- Sbaraglia, M.; Bellan, E.; Tos, A.P.D. The 2020 WHO Classification of Soft Tissue Tumours: News and perspectives. *Pathologica* **2021**, *113*, 70–84. [CrossRef]
- Zhao, B.; Tan, Y.; Bell, D.J.; Marley, S.E.; Guo, P.; Mann, H.; Scott, M.L.; Schwartz, L.H.; Ghiorghiu, D.C. Exploring intra- and inter-reader variability in uni-dimensional, bi-dimensional, and volumetric measurements of solid tumors on CT scans reconstructed at different slice intervals. *Eur. J. Radiol.* **2013**, *82*, 959–968. [CrossRef] [PubMed]
- Toro, J.R.; Travis, L.B.; Wu, H.J.; Zhu, K.; Fletcher, C.D.M.; Devesa, S.S. Incidence patterns of soft tissue sarcomas, 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*, 2922–2930. [CrossRef]
- Judson, I.; Verweij, J.; Gelderblom, H.; Hartmann, J.T.; Schöffski, P.; Blay, J.-Y.; van der Graaf, W.T.; Marreaudet, S.; Sufliarsky, J.; Fisher, C.; et al. Doxorubicin alone versus intensified dox-orubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, 415–423. [CrossRef]
- Penel, N.; Bui, B.N.; Bay, J.-O.; Cupissol, D.; Ray-Coquard, I.; Piperno-Neumann, S.; Kerbrat, P.; Fournier, C.; Taieb, S.; Jimenez, M.; et al. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel for Unresectable Angiosarcoma: The ANGIOTAX Study. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 5269–5274. [CrossRef] [PubMed]
- Demetri, G.D.; Antonescu, C.R.; Bjerkehagen, B.; Bovee, J.V.; Boye, K.; Chacón, M.; Dei Tos, A.P.; Desai, J.; Fletcher, J.A.; Gelderblom, H.; et al. Diagnosis and management of tro-pomyosin receptor kinase (TRK) fusion sarcomas: Expert recommendations from the World Sarcoma Network. *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 1506–1517. Available online: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753420422975> (accessed on 20 November 2023). [CrossRef]
- Drilon, A.; Laetsch, T.W.; Kummar, S.; DuBois, S.G.; Lassen, U.N.; Demetri, G.D.; Nathenson, M.; Doebele, R.C.; Farago, A.F.; Pappo, A.S.; et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 731–739. [CrossRef] [PubMed]
- Doebele, R.C.; Drilon, A.; Paz-Ares, L.; Siena, S.; Shaw, A.T.; Farago, A.F.; Blakely, C.M.; Seto, T.; Cho, B.C.; Tosi, D.; et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: Integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 271–282. [CrossRef]
- Pautier, P.; Italiano, A.; Piperno-Neumann, S.; Chevreau, C.; Penel, N.; Firmin, N.; Boudou-Rouquette, P.; Bertucci, F.; Balleyguier, C.; Lebrun-Ly, V.; et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2022**, *23*, 1044–1054. [CrossRef]
- National Comprehensive Cancer Network. Soft Tissue Sarcoma. Version 2. 2023. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf) (accessed on 10 November 2023).
- Gronchi, A.; Miah, A.B.; Dei Tos, A.; Abecassis, N.; Bajpai, J.; Bauer, S.; Biagini, R.; Bielack, S.; Blay, J.Y.; Bolle, S.; et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2021**, *32*, 1348–1365. [CrossRef]



12. Le Cesne, A.; Blay, J.; Judson, I.; Van Oosterom, A.; Verweij, J.; Radford, J.; Lorigan, P.; Rodenhuis, S.; Ray-Coquard, I.; Bonvalot, S.; et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. *J. Clin. Oncol.* **2005**, *23*, 576–584. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sleijfer, S.; Ray-Coquard, I.; Papai, Z.; Le Cesne, A.; Scurr, M.; Schöffski, P.; Collin, F.; Pandite, L.; Marreaud, S.; De Brauwier, A.; et al. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: A phase II study from the European organisation for research and treatment of cancer-soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 3126–3132.
14. Van Der Graaf, W.T.; Blay, J.Y.; Chawla, S.P.; Kim, D.W.; Bui-Nguyen, B.; Casali, P.G.; Schöffski, P.; Aglietta, M.; Staddon, A.P.; Beppu, Y.; et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2012**, *379*, 1879–1886. [[CrossRef](#)]
15. Attia, S.; Bolejack, V.; Ganjoo, K.N.; George, S.; Agulnik, M.; Rushing, D.; Loggers, E.T.; Livingston, M.B.; Wright, J.; Chawla, S.P.; et al. A phase II trial of regorafenib in patients with advanced Ewing sarcoma and related tumors of soft tissue and bone: SARCO24 trial results. *Cancer Med.* **2023**, *12*, 1532–1539. [[CrossRef](#)]
16. Mir, O.; Brodowicz, T.; Italiano, A.; Wallet, J.; Blay, J.-Y.; Bertucci, F.; Chevreau, C.; Piperno-Neumann, S.; Bompas, E.; Salas, S.; 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*, 1732–1742. [[CrossRef](#)]
17. Seddon, B.; Strauss, S.J.; Whelan, J.; Leahy, M.; Woll, P.J.; Cowie, F.; Rothermundt, C.; Wood, Z.; Benson, C.; Ali, N.; et al. Gemcitabine and docetaxel versus doxorubicin as first-line treatment in previously untreated advanced unresectable or metastatic soft-tissue sarcomas (GeDDiS): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **2017**, *18*, 1397–1410. [[CrossRef](#)]
18. MMaki, R.G.; Wathen, J.K.; Patel, S.R.; Priebat, D.A.; Okuno, S.H.; Samuels, B.; Fanucchi, M.; Harmon, D.C.; Schuetze, S.M.; Reinke, D.; 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*, 2755–2763. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Pautier, P.; Floquet, A.; Penel, N.; Piperno-Neumann, S.; Isambert, N.; Rey, A.; Bompas, E.; Cioffi, A.; Delcambre, C.; Cupissol, D.; et al. Randomized Multicenter and Stratified Phase II Study of Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine and Docetaxel in Patients with Metastatic or Relapsed Leiomyosarcomas: A Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *Oncologist* **2012**, *17*, 1213–1220. [[CrossRef](#)]
20. Buesa, J.M.; Losa, R.; Fernández, A.; Sierra, M.; Esteban, E.; Díaz, Á.; López-Pousa, A.; Fra, J. Phase I clinical trial of fixed-dose rate infusional gemcitabine and dacarbazine in the treatment of advanced soft tissue sarcoma, with assessment of gemcitabine tri-phosphate accumulation. *Cancer* **2004**, *101*, 2261–2269. [[CrossRef](#)]
21. Losa, R.; Fra, J.; Pousa, A.L.; Sierra, M.; Goitía, A.; Uña, E.; Nadal, R.; Del Muro, J.G.; Gion, M.; Maurel, J.; et al. Phase II study with the combination of gemcitabine and DTIC in patients with advanced soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *59*, 251–259. [[CrossRef](#)]
22. García-del-Muro, X.; López-Pousa, A.; Maurel, J.; Martín, J.; Martínez-Trufero, J.; Casado, A.; Gómez-España, A.; Fra, J.; Cruz, J.; Poveda, A.; 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*, 2528–2533. [[CrossRef](#)]
23. U.S. Department of Health and Human Services. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*; U.S. Department of Health and Human Services: Washington, DC, USA, 2017.
24. Jiang, M.; Ma, S.; Hua, Z.; Zhao, Z.; Gao, S. Prognostic Value of Pretreated Blood Inflammatory Markers in Patients with Bone Sarcoma: A Meta-Analysis. *Dis. Markers* **2021**, *2021*, 8839512. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Song, X.; Zhang, H.; Yin, F.; Guo, P.; Yang, X.; Liu, J.; Han, Y.; Ren, Z. Systemic Inflammatory Markers for Predicting Overall Survival in Patients with Osteosarcoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mediat. Inflamm.* **2021**, *2021*, 3456629. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Loong, H.H.-F.; Wong, C.K.H.; Wei, Y.; Kwan, S.S.C.; Zhang, Y.; Tse, T.; Lau, Y.-M.; Leung, L.K.; Tang, G.C. Prevalence and prognostic impact of comorbidities and peripheral blood indices in sarcomas. *ESMO Open* **2020**, *5*, e001035. [[CrossRef](#)]
27. Von Hoff, D.D. There are no bad anticancer agents, only bad clinical trial designs—twenty-first Richard and Hinda Rosenthal Foundation Award Lecture. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* **1998**, *4*, 1079–1086.
28. Eisenhauer, E.A.; Therasse, P.; Bogaerts, J.; Schwartz, L.H.; Sargent, D.; Ford, R.; Dancey, J.; Arbuck, S.; Gwyther, S.; Mooney, M.; et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer* **2009**, *45*, 228–247. [[CrossRef](#)]
29. Demetri, G.D.; Chawla, S.P.; von Mehren, M.; Ritch, P.; Baker, L.H.; Blay, J.Y.; Hande, K.R.; Keohan, M.L.; Samuels, B.L.; Schuetze, S.; 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*, 4188–4196. [[CrossRef](#)]
30. Schöffski, P.; Chawla, S.; Maki, R.G.; Italiano, A.; Gelderblom, H.; Choy, E.; Grignani, G.; Camargo, V.; Bauer, S.; Rha, S.Y.; et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: A randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* **2016**, *387*, 1629–1637. [[CrossRef](#)]

31. Cousin, S.; Blay, J.Y.; Bertucci, F.; Isambert, N.; Italiano, A.; Bompas, E.; Ray-Coquard, I.; Perrot, D.; Chaix, M.; Bui-Nguyen, B.; et al. Correlation between overall survival and growth modulation index in pre-treated sarcoma patients: A study from the French Sarcoma Group. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 2681–2685. [[CrossRef](#)]
32. Penel, N.; Demetri, G.D.; Blay, J.Y.; Cousin, S.; Maki, R.G.; Chawla, S.P.; Judson, I.; von Mehren, M.; Schöffski, P.; Verweij, J.; et al. Growth modulation index as metric of clinical benefit assessment among advanced soft tissue sarcoma patients receiving trabectedin as a salvage therapy. *Ann. Oncol.* **2013**, *24*, 537–542. [[CrossRef](#)]
33. Martínez-Trufero, J.; De Sande-González, L.M.; Luna, P.; Martín-Broto, J.; Álvarez, R.; Marquina, G.; Diaz-Beveridge, R.; Poveda, A.; Cano, J.M.; Cruz-Jurado, J.; et al. A Growth Modulation Index-Based GEISTRA Score as a New Prognostic Tool for Trabectedin Efficacy in Patients with Advanced Soft Tissue Sarcomas: A Spanish Group for Sarcoma Research (GEIS) Retrospective Study. *Cancers* **2021**, *13*, 792. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Singer, S.; Antonescu, C.R. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 11th ed.; DeVita, V.T., Hellmann, M.D., Rosenberg, S.A., Eds.; LippincottWilliamsand WikinsPress: Philadelphia, PA, USA, 2019.
35. Kawai, A.; Araki, N.; Sugiura, H.; Ueda, T.; Yonemoto, T.; Takahashi, M.; Morioka, H.; Hiraga, H.; Hiruma, T.; Kunisada, T.; et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced, translocation-related sarcoma: A randomised, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **2015**, *16*, 406–416. [[CrossRef](#)]
36. Blay, J.-Y.; Leahy, M.G.; Nguyen, B.B.; Patel, S.R.; Hohenberger, P.; Santoro, A.; Staddon, A.P.; Penel, N.; Piperno-Neumann, S.; Hendifar, A.; et al. Randomised phase III trial of trabectedin versus doxorubicin-based chemotherapy as first-line therapy in translocation-related sarcomas. *Eur. J. Cancer* **2014**, *50*, 1137–1147. [[CrossRef](#)]
37. Le Cesne, A.; Cresta, S.; Maki, R.G.; Blay, J.Y.; Verweij, J.; Poveda, A.; Casali, P.G.; Balaña, C.; Schöffski, P.; Grosso, F.; et al. A retrospective analysis of antitumour activity with trabectedin in translocation-related sarcomas. *Eur. J. Cancer* **2012**, *48*, 3036–3044. [[CrossRef](#)]
38. Fang, E.; Wang, X.; Feng, J.; Zhao, X. The Prognostic Role of Glasgow Prognostic Score and C-reactive Protein to Albumin Ratio for Sarcoma: A System Review and Meta-Analysis. *Dis. Markers* **2020**, *2020*, 8736509. [[CrossRef](#)]
39. Matsuyama, Y.; Nakamura, T.; Yoshida, K.; Nakamura, K.; Hagi, T.; Asanuma, K.; Sudo, A. Role of the Prognostic Nutritional Index in Patients With Soft-tissue Sarcoma. *In Vivo* **2021**, *35*, 2349–2355. [[CrossRef](#)]

**Disclaimer/Publisher's Note:** The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

# **Papel del Tratamiento con Gemcitabina y Dacarbazina en Sarcomas:**

**Factores Pronósticos y Predictivos de Respuesta**