

SarcoStage

Actualización en sarcomas

9. Principios del tratamiento sistémico de los sarcomas de partes blandas

Dra Gloria Marquina

Médico adjunto. Servicio de Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos Madrid

Con el Aval Científico de



CONTENIDOS

- Introducción
- Quimioterapia perioperatoria
- Enfermedad avanzada – oligometastásica
- Quimioterapia en la enfermedad avanzada
- Tratamiento según histotipo, otras terapias
- Conclusiones

Introducción

- El tratamiento sistémico en los sarcomas de partes blandas implica el uso de quimioterapia o de terapias dirigidas.
- Hay varios contextos en los que la quimioterapia puede tener un papel:
 - Enfermedad localizada
 - Enfermedad metastásica
- Es recomendable incluir al paciente diagnosticado de sarcoma de partes blandas en ensayos clínicos.

Quimioterapia perioperatoria I

- Individualizar. Evidencia limitada.
- Considerarlo en:
 - G3
 - Profundos
 - > 5 cm
 - Resecables marginalmente o que requerirían de una cirugía muy agresiva sin asegurar márgenes libres.
 - Sarcomas de extremidades
- Objetivos:
 - Control local, control de enfermedad a distancia y supervivencia.
 - Estudios hasta la fecha en su mayoría no homogéneos.

Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO–EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2018;29(Supplement_4):iv51-iv67. doi:10.1093/annonc/mdy096.

López-Pousa A, Martín Broto J, Martínez Trufero J, et al. SEOM Clinical Guideline of management of soft-tissue sarcoma (2016). *Clinical and Translational Oncology*. 2016;18(12):1213-1220. doi:10.1007/s12094-016-1574-1.

García del Muro X, de Alava E, Artigas V, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of patients with soft tissue sarcoma by the Spanish group for research in sarcomas (GEIS). *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 2016;77(1):133-46. doi:10.1007/s00280-015-2809-5.

Quimioterapia perioperatoria II

- Inclinarsnos más por preoperatoria que por postoperatoria exclusiva:
 - Una quimioterapia complementaria no mejora resultados de una cirugía no R0.
 - Debemos centrarnos en conseguir cirugía R0 --> la neoadyuvancia “facilita” la cirugía.
- Tratamiento perioperatorio:
 - Epirubicina 120 mg/m² + Ifosfamida 9 g/m² cada 21 días
 - 3 ciclos pre-cirugía + 2 ciclos postcirugía
 - Soporte GCSF 7 días, hidratación y tratamiento de soporte adecuado
- Quimioterapia “guiada por histotipo” parece que no es mejor que tratamiento quimioterápico clásico a la hora de tratamiento perioperatorio.

Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *The Lancet*. 1997;350(9092):1647-1654. doi:10.1016/S0140-6736(97)08165-8.

Frustaci S, Gherlinzoni F, De Paoli A, et al. Adjuvant Chemotherapy for Adult Soft Tissue Sarcomas of the Extremities and Girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(5):1238-1247. doi:10.1200/JCO.2001.19.5.1238.

Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, et al. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):1045-1054. doi:10.1016/S1470-2045(12)70346-7.

Gronchi A, Stacchiotti S, Verderio P, 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. *Annals of Oncology*. 2016;27(12):2283-2288. doi:10.1093/annonc/mdw430.

Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):812-822. doi:10.1016/S1470-2045(17)30334-0.

Enfermedad avanzada - oligometastásica

- Valorar en comité multidisciplinar la posibilidad de tratamiento local en enfermedad oligometastásica:
 - Número de metástasis limitado
 - Susceptible de ser tratado de forma completa localmente
- Punto intermedio entre tumor localizado y enfermedad metastásica voluminosa.
- Objetivo: aumentar supervivencia.

Pastorino U, Buyse M, Friedel G, et al. Long-term results of lung metastasectomy: Prognostic analyses based on 5206 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1997;113(1):37-49. doi:10.1016/S0022-5223(97)70397-0.

Chudgar NP, Brennan MF, Munhoz RR, et al. Pulmonary metastasectomy with therapeutic intent for soft-tissue sarcoma. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;154(1):319-330.e1. doi:10.1016/j.jtcvs.2017.02.061.

Marulli G, Mammana M, Comacchio G, Rea F. Survival and prognostic factors following pulmonary metastasectomy for sarcoma. *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(S12):S1305-S1315. doi:10.21037/jtd.2017.03.177.

Quimioterapia en la enfermedad avanzada I

- Primera línea
 - En ausencia de ensayo clínico, tratamiento estándar:
 - **Doxorrubicina 75 mg/m²**.
 - +/- Ifosfamida 6-15 g/m².
- Combinación de interés en:
 - Pacientes jóvenes.
 - Necesidad de respuesta (para alivio sintomático).
 - Posibilidad de rescate quirúrgico si respuesta de la enfermedad o afectación de órganos críticos.
- Doxorrubicina + Olaratumab: en estudio fase II aumentaba SLP (objetivo primario del estudio) e impactaba en SG (> 11 meses de diferencia en SG).
 - Estos resultados no se han confirmado en el estudio fase III*. Olaratumab no debe ser utilizado fuera de ensayo clínico.

*El estudio no confirmó el beneficio clínico, como consecuencia, el balance beneficio-riesgo de Olaratumab no fue favorable y la autorización de comercialización europea fue revocada el 6 de mayo de 2019

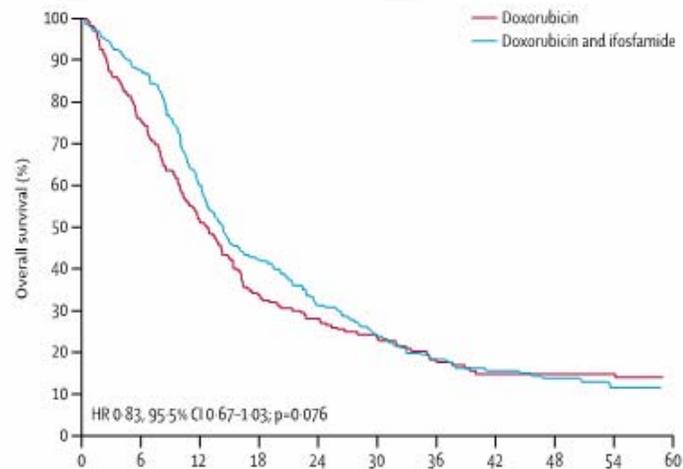
Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):415-423. doi:10.1016/S1470-2045(14)70063-4.

Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *The Lancet*. 2016;388(10043):488-497. doi:10.1016/S0140-6736(16)30587-6.

Quimioterapia en la enfermedad avanzada I

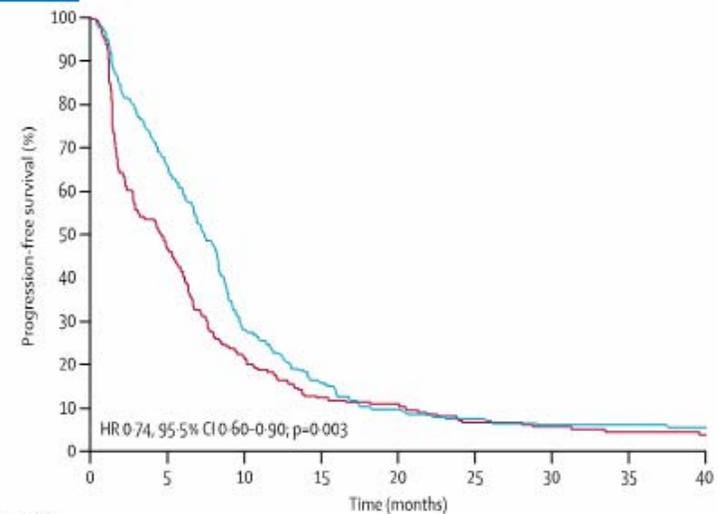
- Combinación de Doxorubicina e Ifosfamida aumenta RR* y toxicidad pero no supervivencia.

SLP



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Doxorubicin	228	170	113	74	54	41	29	19	19	17	
Doxorubicin and ifosfamide	227	197	130	90	64	43	30	25	20	16	

SG



Number at risk	0	5	10	15	20	25	30	35	40
Doxorubicin	228	104	48	26	23	14	11	8	
Doxorubicin and ifosfamide	227	149	62	34	21	16	12	12	

FIGURA 1. Estudio EORTC 62112

*RR: Tasa de respuesta

Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):415-423. doi:10.1016/S1470-2045(14)70063-4.

Quimioterapia en la enfermedad avanzada II

- Segunda línea y sucesivas (I)
 - Ifosfamida (a dosis convencionales y altas dosis)
 - * Fraccionada en 3-5 días con mesna 3 g/m² y día por tres días, en infusión de 30 minutos, 4 horas ó 24 horas RR 10-25% (5-8 % RR en líneas más avanzadas)
 - Trabectedina 1,5 mg/m² en infusión de 24-h c/21 días (L-sarcomas y otros subtipos)
 - * vs Dacarbacina. PFS 4.1 vs 1.5 meses. Interesante en L-sarcomas y, sobre todo, liposarcoma mixoide
 - Pazopanib 800 mg diarios (subtipos comunes, no liposarcomas)
 - * vs Placebo. SLP 4.6 vs 1.6 meses. Diferencias en SG no estadísticamente significativas.
 - Eribulina (LPS)
 - * vs Dacarbacina. SG Liposarcoma 15.6 vs 8.4 meses. Leiomiocarcinoma no diferencias en supervivencia. Mayor valor en ECOG 0 y dos o más líneas previas.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):786-793. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734.

van der Graaf WT, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;379(9829):1879-1886. doi:10.1016/S0140-6736(12)60651-5.

Kasper B, Sleijfer S, Litière S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Annals of Oncology*. 2014;25(3):719-724. doi:10.1093/annonc/mdt586.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10028):1629-1637. doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.

García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized Phase II Study Comparing Gemcitabine Plus Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Patients With Previously Treated Soft Tissue Sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2528-2533. doi:10.1200/JCO.2010.33.6107.

Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C et al (1995) High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13:1600–1608 doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1600.

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2755-2763. doi:10.1200/JCO.2006.10.4117.

Quimioterapia en la enfermedad avanzada III

- Segunda línea y sucesivas (II)
 - Gemcitabina 1800 mg/m² (10 mg/m²/min) + Dacarbacina 500 mg/m²
 - * vs Dacarbacina. SG 16.8 vs 8.2 meses. Beneficio en RR y SLP también. Combinación bien tolerada
 - Dacarbacina + Doxorubicina (leiomiomas)
 - * En leiomiomas, alternativa a Ifosfamida
 - Gemcitabina 900 mg/m² días 1 y 8 + Docetaxel 100 mg/m² día 8, cada 21 días (Sarcoma pleomórfico indiferenciado (UHPS), LMS uterinos y no uterinos, histologías comunes)
 - * vs Gemcitabina. SG 17.9 vs 11.5 meses. PFS 6.2 vs 3 meses, ambas diferencias estadísticamente significativas.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):786-793. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734.

van der Graaf WT, Blay J-Y, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2012;379(9829):1879-1886. doi:10.1016/S0140-6736(12)60651-5.

Kasper B, Sleijfer S, Litière S, et al. Long-term responders and survivors on pazopanib for advanced soft tissue sarcomas: subanalysis of two European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) clinical trials 62043 and 62072. *Annals of Oncology*. 2014;25(3):719-724. doi:10.1093/annonc/mdt586.

Schöffski P, Chawla S, Maki RG, et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2016;387(10028):1629-1637. doi:10.1016/S0140-6736(15)01283-0.

García-del-Muro X, López-Pousa A, Maurel J, et al. Randomized Phase II Study Comparing Gemcitabine Plus Dacarbazine Versus Dacarbazine Alone in Patients With Previously Treated Soft Tissue Sarcoma: A Spanish Group for Research on Sarcomas Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(18):2528-2533. doi:10.1200/JCO.2010.33.6107.

Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, Le Chevalier T, Brain E, Toussaint C et al (1995) High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 13:1600-1608 doi:10.1200/JCO.1995.13.7.1600.

Maki RG, Wathen JK, Patel SR, et al. Randomized Phase II Study of Gemcitabine and Docetaxel Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Metastatic Soft Tissue Sarcomas: Results of Sarcoma Alliance for Research Through Collaboration Study 002. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(19):2755-2763. doi:10.1200/JCO.2006.10.4117.

Tratamiento según histotipo, otras terapias

- Tratamiento según histotipo:
 - Trabectedina (liposarcoma mixoide)
 - Imatinib (Dermatofibrosarcoma protuberans, cordomas)
 - Sirolimus (PECOMAS)
 - Antiangiogénicos (Alveolar Soft Tissue Sarcoma, ASTS), tumor fibroso solitario (pazopanib)
 - Paclitaxel semanal (angiosarcomas)
 - Dacarbacina (tumor fibroso solitario?)
- Inmunoterapia es tratamiento aún experimental en sarcomas.

Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(8):786-793. doi:10.1200/JCO.2015.62.4734.

Fattoruso SIS, Lopez M. Imatinib in the treatment of dermatofibrosarcoma protuberans. *European Journal of Cancer Supplements*. 2008;6(14):145. doi:10.1016/j.ejcsup.2008.06.082

Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer*. 2004;101(9):2086-2097. doi:10.1002/cncr.20618.

Judson IR, Morden JP, Leahy MG, Bhadri V, Campbell-Hewson Q, Cubedo R, et al. Activity of cediranib in alveolar soft part sarcoma (ASPS) confirmed by CASPS (cediranib in ASPS), an international, randomised phase II trial (C2130/A12118). *J Clin Oncol* 35, no. 15_suppl (May 20 2017) 11004-11004.

Judson I, Morden J, Leahy M, Bhadri V, Campbell-Hewson Q, Cubedo R, et al. CASPS (cediranib in alveolar soft part sarcoma), an international randomised phase II trial. En: *Connective Tissue Oncology Society (CTOS) congress 2017*. Wailea 8-11 noviembre 2017.

Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, Palassini E, Morosi C, Brich S, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol*. 2011 Jul;22(7):1682-90.

Sunitinib or Cediranib for Alveolar Soft Part Sarcoma. Disponible en clinicaltrials.gov. Último acceso 5 de julio de 2018.

Penel N, Bui BN, Bay J-O, et al. Phase II Trial of Weekly Paclitaxel for Unresectable Angiosarcoma: The ANGIOTAX Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5269-5274. doi:10.1200/JCO.2008.17.3146.

Conclusiones

- Los resultados de los tratamientos disponibles de quimioterapia exclusiva para la enfermedad loco-regional, inoperable o para la enfermedad avanzada continúan siendo pobres.
- En la enfermedad localizada, valorar individualizadamente el uso de quimioterapia perioperatoria.
- En todos los contextos, valorar cada caso en comité multidisciplinar:
 - El diagnóstico y tratamiento de los sarcomas conlleva importantes desafíos para todas las especialidades implicadas.
 - Valorar el manejo individualizado del paciente, sobre todo, en enfermedad localizada y oligometastásica.
- Es recomendable incluir al paciente diagnosticado de sarcoma de partes blandas en ensayos clínicos.