

# *Sarcomas de Partes Blandas.*

## *Quimioterapia neoadyuvante/adyuvante: ¿cuándo y cómo?*

*Dra. Irene Carrasco García*

*Hospital Univ. Virgen del Rocío, Sevilla*



**Universidad  
Europea** MADRID



¿Cuál es el objetivo?

¿Qué debemos tener en cuenta antes del tratamiento Neoadyuvante?

¿De que partimos?

Adyucancia o Neoadyuvancia

Y ahora, ¿qué hacemos nosotros?

Mensajes para casa

# ¿Cuál es el objetivo?

A pesar de un tratamiento adecuado un 50% de los pacientes afectos de un sarcoma de alto grado localizado fallecerá por metástasis

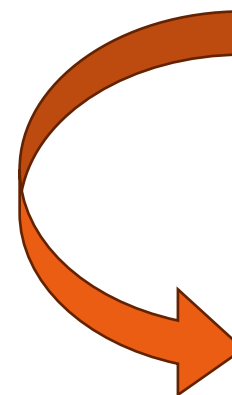


¿Qué define un sarcoma de alto grado ?

- 5cm
- G3
- Localización profunda en relación con la fascia



Riesgo de recaída local y a distancia



Supervivencia



# ¿Qué debemos tener en cuenta antes de plantearnos quimioterapia neo-adyuvante?

Toma de decisiones en comité de tumores

1. Tumor quirúrgico
2. Histología sensible a quimioterapia
3. Ausencia de Metástasis
4. Paciente candidato a quimioterapia

Paciente con enfermedad localizada, si se va a realizar una Neo-adyuvancia.

1. Estar pendiente de progresiones durante el tratamiento
2. Complicaciones infecciosas podrían retrasar la cirugía
3. Adecuar los tiempos fin de tratamiento y cirugía

## Paciente "fit" para quimioterapia

Explicar cual es el objetivo de tratamiento contándole de manera clara los datos disponibles

### Valoración:

Soporte de cara a mantener el tratamiento y conocer efectos secundarios

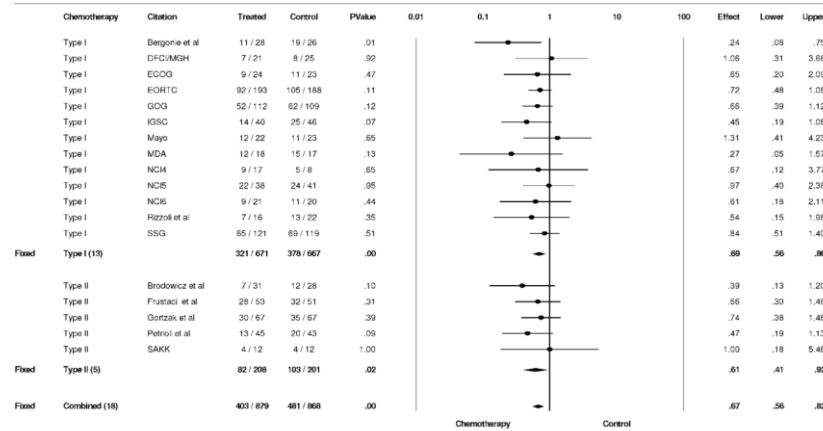
Fracción de eyección ventrículo izquierdo

Función renal y hepática

Hemograma en rango de normalidad.

# ¿De qué partimos?

## A Systematic Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials of Adjuvant Chemotherapy for Localized Resectable Soft-Tissue Sarcoma



OR recaída local 0,73 95% (0,56-0,94 p=0,02)  
 OR recaída sistémica 0,67 95%(0,56-0,82 p=0,0001)

Datos de supervivencia:

- Doxorubicina OR 0,84 95% (0,68-1,03 p=0,09)
- Doxorubicina + ifosfamida. OR 0,56 95% (0,36-0,85 p=0,01)

## Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial

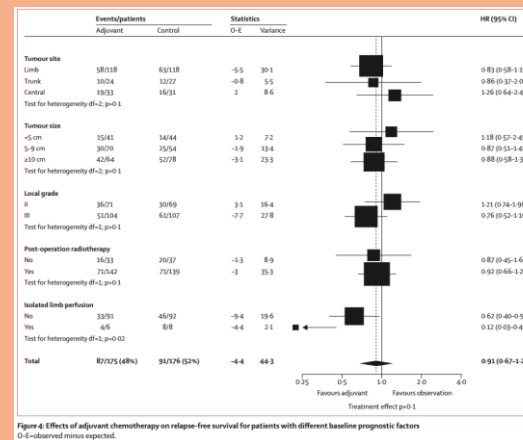
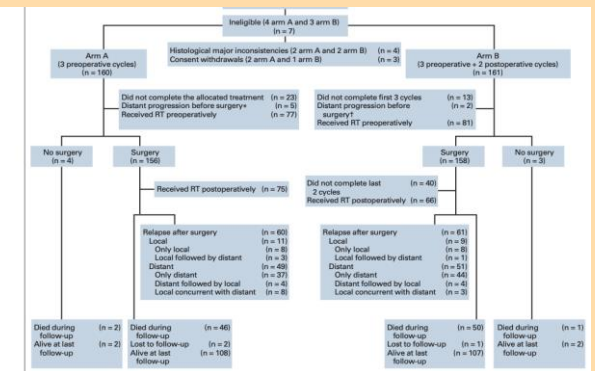


Figure 4 Effects of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival for patients with different baseline prognostic factors. O-E=observed minus expected.

- 351 pacientes
- NO diferencias en Supervivencia global. No diferencia en tiempo a la recaída.
- Críticas:
  - Dudas con el retraso de la RT
  - Dudas con la participación, por esquemas no tan consolidados en la práctica clínica

## Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/ Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide



- 6,6% no completó la adyuvancia
- 15,2% de los pacientes reducción de dosis
- Aumento de la complicación de herida quirúrgica 17% de los pacientes con radioterapia preoperatoria.
- Edad media 48 años.

1. 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 1;113(3):573-81. doi: 10.1002/cncr.23592. PMID: 18521899.
2. Woll PJ, Reichardt P, Le Cesne A, Bonvalot S, Azzarelli A, Hoekstra HJ, Leahy M, Van Coevorden F, Verweij J, Hogendoorn PC, Ouali M, Marreaud S, Bramwell VH, Hohenberger P; EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Oct;13(10):1045-54. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70346-7. Epub 2012 Sep 4. PMID: 22954508.
3. Palassini E, Ferrari S, Verderio P, De Paoli A, Martin Broto J, Quagliuolo V, Comandone A, Sangalli C, Palmerini E, Lopez-Pousa A, De Sanctis R, Bottelli S, Libertini M, Picci P, Casali PG, Gronchi A. Feasibility of Preoperative Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Localized Soft Tissue Sarcomas of Limbs and Superficial Trunk in the Italian Sarcoma Group/Grupo Español de Investigación en Sarcomas Randomized Clinical Trial: Three Versus Five Cycles of Full-Dose Epirubicin Plus Ifosfamide. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 1;33(31):3628-34. doi: 10.1200/JCO.2015.62.9394. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351345.

# ¿De que partimos?

## 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

Alessandro Gronchi, Stefano Ferrari, Vittorio Quagliuolo, Javier Martin Broto, Antonio Lopez Pousa, Giovanni Grignani, Umberto Basso, Jean-Yves Blay, Oscar Tendero, Robert Diaz Beveridge, Virginia Ferraresi, Iwona Lugowska, Domenico Franco Merlo, Valeria Fontana, Emanuela Marchesi, Davide Maria Donati, Elena Palassini, Emanuela Palmerini, Rita De Sanctis, Carlo Morosi, Silvia Stacchiotti, Silvia Bague, Jean Michelle Coindre, Angelo Paolo Dei Tos, Piero Picci, Paolo Bruzzi, Paolo Giovanni Casali

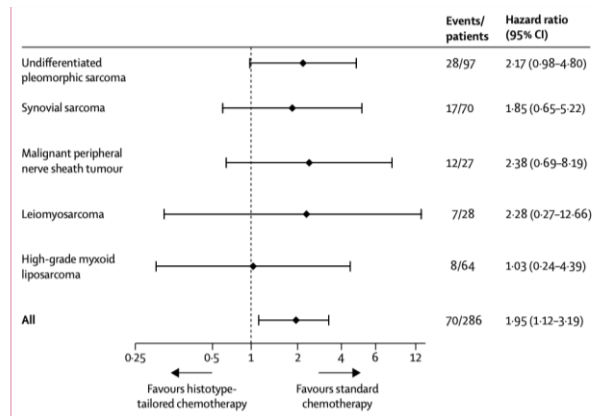


Figure 4: Standard versus histotype-tailored chemotherapy in the five different histology subtypes. Hazard ratios of disease-free survival were estimated with binary logistic models.

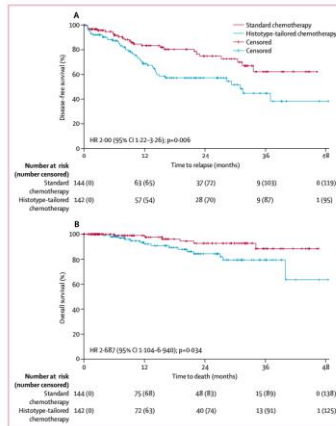


Figure 2: Disease-free survival and overall survival at 46 months from randomisation. (A) Disease-free survival. (B) Overall survival. HR=hazard ratio.

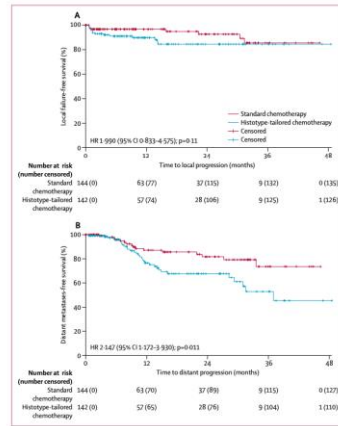


Figure 3: Local failure-free survival and distant metastases-free survival at 46 months from randomisation. (A) Local failure-free survival. (B) Distant metastases-free survival. HR=hazard ratio.

## Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups

Alessandro Gronchi, MD<sup>1</sup>; Emanuela Palmerini, MD, PhD<sup>2</sup>; Vittorio Quagliuolo, MD<sup>3</sup>; Javier Martin Broto, MD, PhD<sup>4,5</sup>; Antonio Lopez Pousa, MD<sup>6</sup>; Giovanni Grignani, MD<sup>7</sup>; Antonella Brunello, MD, PhD<sup>8</sup>; Jean-Yves Blay, MD, PhD<sup>9,10</sup>; Oscar Tendero, MD<sup>11</sup>; Robert Diaz Beveridge, MD, PhD<sup>12</sup>; Virginia Ferraresi, MD<sup>13</sup>; Iwona Lugowska, MD, PhD<sup>14</sup>; Domenico Franco Merlo, D.Phil<sup>15</sup>; Valeria Fontana, PhD, MSc<sup>16</sup>; Emanuela Marchesi, PhD, MSc<sup>17</sup>; Luca Braglia, MSc<sup>18</sup>; Davide Maria Donati, MD<sup>19</sup>; Elena Palassini, MD<sup>19</sup>; Giuseppe Bianchi, MD<sup>18</sup>; Andrea Marrari, MD<sup>20</sup>; Carlo Morosi, MD<sup>21</sup>; Silvia Stacchiotti, MD<sup>19</sup>; Silvia Bague, MD<sup>22</sup>; Jean Michel Coindre, MD<sup>23</sup>; Angelo Paolo Dei Tos, MD<sup>24,25</sup>; Piero Picci, MD<sup>26</sup>; Paolo Bruzzi, MD<sup>18</sup>; and Paolo Giovanni Casali, MD<sup>19,27</sup>

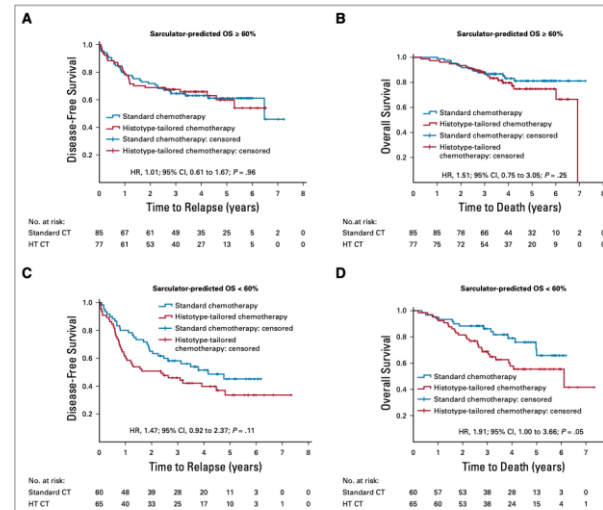


FIG 3. Graphs of (A) disease-free survival and (B) overall survival of standard (anthracycline plus ifosfamide) versus histotype-tailored (HT) chemotherapy (CT) in patients with Sarculator-predicted OS ≥ 60%. (C) Disease-free survival and overall survival of standard versus HT chemotherapy in patients with Sarculator-predicted OS < 60%. HR, hazard ratio.

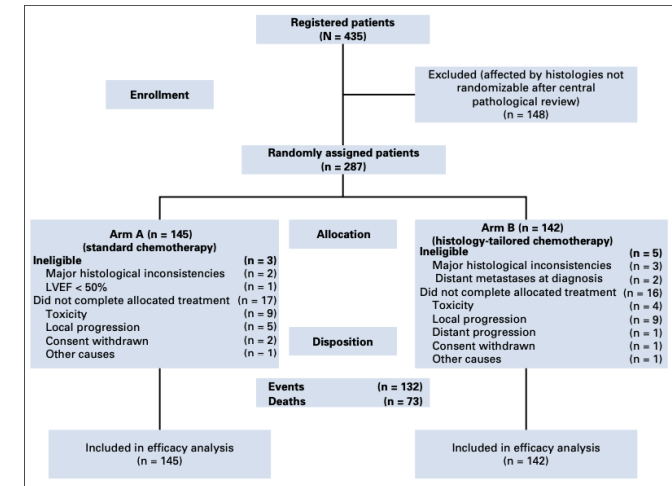


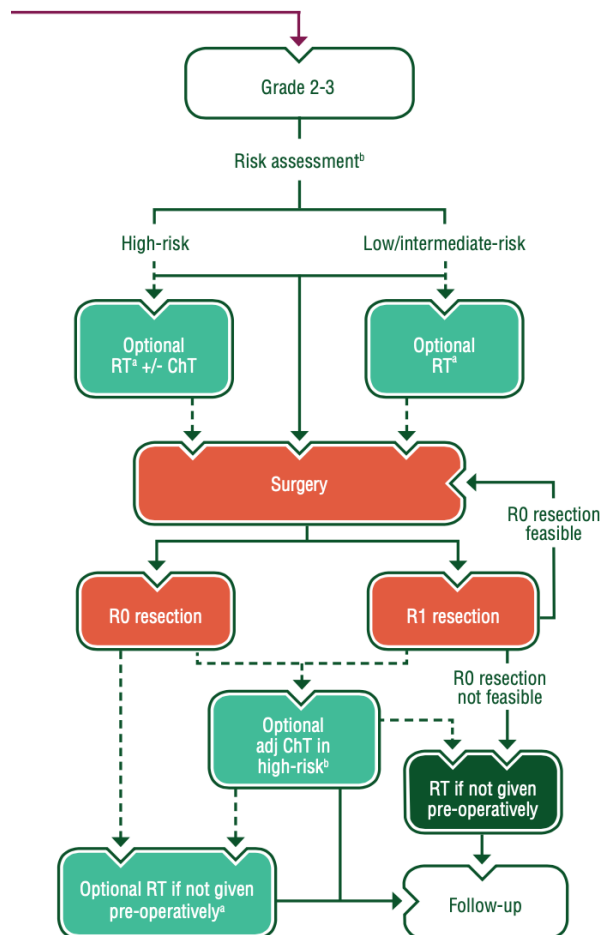
FIG 1. CONSORT diagram. LVEF, left ventricular ejection fraction.

- Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, Broto JM, Pousa AL, Grignani G, Basso U, Blay JY, Tendero O, Beveridge RD, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Donati DM, Palassini E, Palmerini E, De Sanctis R, Morosi C, Stacchiotti S, Bague S, Coindre JM, Dei Tos AP, Picci P, Bruzzi P, Casali PG. 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. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):812-822. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0. Epub 2017 May 9. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):e301. PMID: 28499583.
- Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martin Broto J, Lopez Pousa A, Grignani G, Brunello A, Blay JY, Tendero O, Diaz Beveridge R, Ferraresi V, Lugowska I, Merlo DF, Fontana V, Marchesi E, Braglia L, Donati DM, Palassini E, Bianchi G, Marrari A, Morosi C, Stacchiotti S, Bague S, Coindre JM, Dei Tos AP, Picci P, Bruzzi P, Casali PG. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol*. 2020 Jul 1;38(19):2178-2186. doi: 10.1200/JCO.19.03289. Epub 2020 May 18. PMID: 32421444.

# ADYUVANCIA o NEOADYUVANCIA



# Y ahora, ¿qué hacemos nosotros?



## Esquema: Combinaciones de antraciclinas + ifosfamida

- Epirrubicina 60mg/m<sup>2</sup> + ifosfamida 3000mg/m<sup>2</sup> día 1+3
- Soporte MESNA y GCSF

## Número de ciclos

- 3 ciclos

## En qué momento dar la radioterapia

- Concomitante con la quimioterapia

## ¿A qué subtipo histológico?

- En aquellos quimiosensibles
- Excluidos sarcomas de células claras y sarcoma alveolar
- Individualizar subtipos menos frecuentes no incluidos en estudios recogidos

## Cómo valorar la agresividad del tumor

- Comportamiento
- Tamaño, grado
- Ayuda de aplicaciones

## Valor de la respuesta patológica



## Comité de tumores

El primer diseño de plan o camino a seguir con el paciente condicionará toda su evolución. Debe realizarse en el seno de un comité multidisciplinar.

## Antes de plantear un tratamiento

Tener completamente estudiada la extensión del tumor.  
Conocer las características de nuestro paciente  
Conocer la quimiosensibilidad de la histología en cuestión.

## Que nos dicen los estudios

Debemos valorar quimioterapia en pacientes con sarcomas agresivos. Clásicamente >5cm, G3 y localización profunda.  
Apoyarnos en las nuevas tecnologías. Sarculator  
Esquema más indicado, combinaciones de antraciclinas + ifosfamida.  
Segura la administración en conjunto con radioterapia



**Universidad  
Europea** MADRID

