

XIX CURSO AVANZADO DE SARCOMAS

Sarcoma de Partes Blandas

Quimioterapia neoadyuvante / adyuvante: ¿cuándo y cómo?

Tratamientos preoperatorios

No todos los tratamientos preoperatorios se administran con el mismo objetivo.

- **Tratamiento de inducción.**

Posibilitar una cirugía complicada, aumentar la probabilidad de obtener márgenes adecuados, evitar una amputación o disminuir las secuelas.

- **Tratamiento neoadyuvante.**

Tratar precozmente las eventuales micrometástasis para evitar o retrasar su aparición. Mejorar la supervivencia.

Ventajas de los tratamientos preoperatorios

- **La reducción del volumen tumoral**

Inducir una respuesta volumétrica que los convierta en resecables tumores irresecables

Crear un margen de seguridad entre el tumor y estructuras anatómicas críticas

Permitir la cirugía conservadora y evitar las amputaciones.

- **La observación de la sensibilidad in vivo del tumor**

Evitar la administración de ciclos

Seleccionar, de entre varios posibles, el mejor tratamiento adyuvante postoperatorio

- **Mejorar la supervivencia**

El tratamiento de las micrometástasis podría ser más eficaz cuanto más precoz.

La comprobación fehaciente de este hecho requeriría un ensayo clínico randomizado en el que se compararan las modalidades neoadyuvante y adyuvante del mismo esquema de quimioterapia

1. Ningún paciente debe calificarse como “inoperable” fuera del ámbito de un comité multidisciplinar
2. El tratamiento de inducción es apropiado en...
 - Sarcomas inextirpables, no metastásicos, con posibilidades realistas de tornarse rescables
 - Sarcomas en los que los márgenes se suponga que vayan a ser dudosos
 - Sarcomas con con posibilidades realistas de evitar una amputación o secuelas severas.
3. La mera reducción del volumen para “facilitar” la cirugía no debe ser aceptada como criterio
4. Estricto y frecuente control de la respuesta, a fin de evitar la progresión durante el tratamiento
5. La selección de los pacientes y de los fármacos aplicados debe seguir los mismos principios que en el caso de la adyuvancia
 - Esquemas que hayan demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados
 - Dosis terapéuticas
 - Histologías sensibles
 - Edad y estado general aceptables para poder sostener el tratamiento completo con tolerancia aceptable.

Tratamientos preoperatorios. Evidencia

La evidencia clásica proviene de un ensayo de la EORTC

QX vs ADR-IFX → QX

- No existía una rama de control de adyuvancia (postoperatoria)
- Las dosis de adriamicina (50 mg/sqm) y de ifosfamida (5 g/sqm) son inferiores a las consideradas estándar
- Solo 150 pacientes
- No se observaron diferencias de supervivencia global
- El estudio se detuvo antes de la expansión prevista a fase III

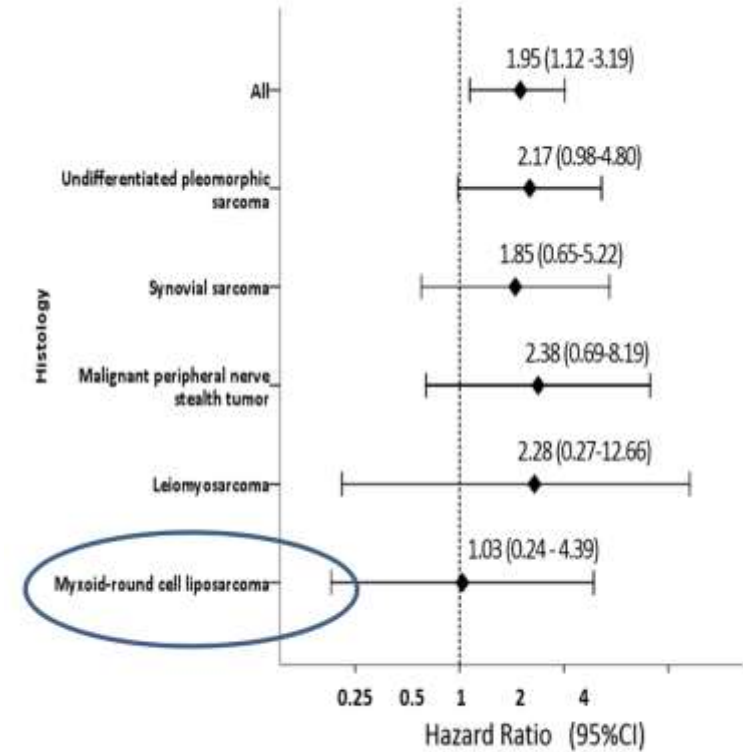
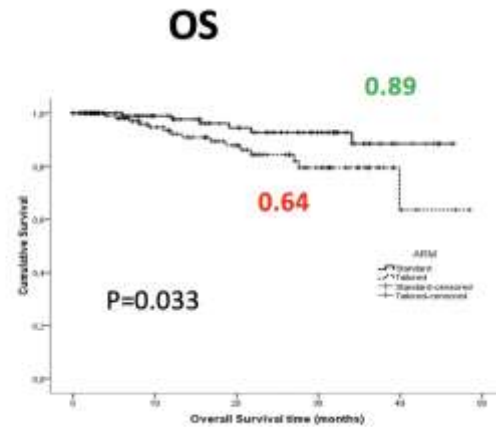
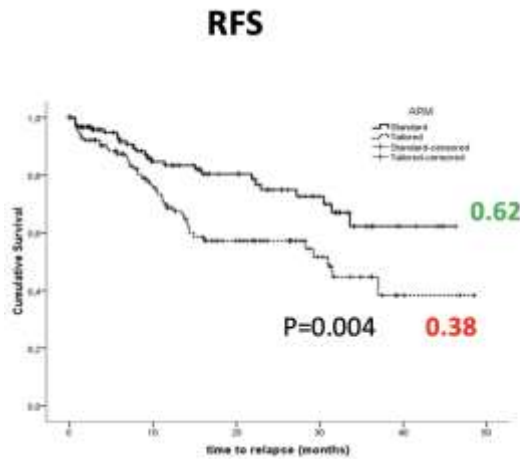
Tratamientos preoperatorios. QT guiada por histotipo

R **histology-driven chemo x 3** → Surgery ± RT

LMS: GEM + DTIC
 MRCLPS: trabectedin
 synovial sa: HD-IFX
 MPNST: IFX + VP16
 UPS: GEM + TAX

epiADM+IFX x 3 → Surgery ± RT

- high grade
- deep seated
- ≥5 cm



Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, et al. 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.

Tratamientos preoperatorios. Guías GEIS / SEOM

The number of studies regarding neoadjuvant chemotherapy in STS is limited, and most of them are small series and phase II trials. (...) Therefore, despite the current setting of shortage of evidence, some practical recommendations regarding neoadjuvant therapy in STS may be made.

It could be considered as an option in those cases with high grade, deep, and large (5 cm) STS that are marginally resectable or require very aggressive surgery without assuring clean margins (III, B). In those cases, probably, the combination of preoperative radiation and chemotherapy might have advantages over either modality alone (IV, B).

RT should not delay the beginning of ChT, and both (ChT – RT) can be used concomitantly. Evidence has been provided about the tolerability of the combination .

In mixoid liposarcoma, data from one trial suggest that trabectedin may be an alternative to anthracycline + ifosfamide. Evidence has also been provided on the safety profile of its combination with RT.

In angiosarcoma, adjuvant/neoadjuvant ChT may be a reasonable option, since there is a high risk of local and metastatic relapse and the sensitivity to available agents (i.e. anthracyclines, ifosfamide, taxanes, gemcitabine) is high. However, definitive evidence to support this is currently lacking.

Tratamiento adyuvante

Es cualquier tratamiento administrado tras una cirugía practicada con intención curativa para **disminuir la probabilidad de que aparezcan metástasis y el paciente muera**

¿Existe una indicación operativa clara de quimioterapia adyuvante?

NO

- La decisión es individualizada.
- Tiene en cuenta los factores de riesgo de recidiva, la histología, la edad, el estado de salud y las preferencias del paciente.
- La decisión debe tomarse en un comité multidisciplinar.

Tratamiento adyuvante / Paciente arquetipo

Paciente relativamente joven que acaba de ser intervenido con intención curativa de un sarcoma de las extremidades, con histología quimiosensible de grado 2 ó 3, profundo y mayor de 5 cm

Tratamiento adyuvante / Paciente arquetipo

Paciente relativamente **joven** que acaba de ser intervenido con **intención curativa** de un sarcoma de las **extremidades**, con histología **quimiosensible** de **grado 2 ó 3**, **profundo y mayor de 5 cm**

La adyuvancia es, en realidad, tratamiento sistémico de las micrometástasis. carece de sentido tratar las micrometástasis en **histotipos en los que el tratamiento de las macrometástasis es fútil**

Los sujetos mayores de 40-45 años tienen dificultades para recibir los esquemas de antraciclinas-ifosfamida a dosis plenas que cuentan con mayor evidencia

Sólo tiene sentido el tratamiento adyuvante tras cirugía R0 o R1 inoperable. La cirugía R2 nunca es curativa por lo que la quimioterapia adyuvante carece de propósito

Casi toda la evidencia publicada respecto a quimioterapia adyuvante en sarcomas se basa en sujetos operados de sarcomas de las extremidades o del tronco. Carecemos de soporte empírico en otras localizaciones.

Factores que identifican a un sarcoma con alto grado de desarrollar metástasis. No existe una combinación exacta de factores que indique la quimioterapia adyuvante de forma taxativa; se trata de una decisión individualizada

Tratamiento adyuvante / Evidencia

- 20 ensayos randomizados
- 2 metaanálisis

A pesar de ello, la evidencia respecto al papel de la quimioterapia adyuvante en los sarcomas de partes blandas ha sido siempre conflictiva comparada con la de cánceres más comunes como mama, colon o, incluso, pulmón.

Tratamiento adyuvante / Evidencia

○ Resumen cronológico de la evidencia

- Ensayos precoces / sin ifosfamida / RESULTADO NEGATIVO
- Metaanálisis SMAC / sin ifosfamida / INDICIOS DE EFICACIA
- Ensayos tardíos / con ifosfamida / RESULTADO POSITIVO
- Ensayo EORTC / con ifosfamida / RESULTADO NEGATIVO
- Metaanálisis actualizado / con ifosfamida / RESULTADO POSITIVO
- Agregado EORTC / con ifosfamida / RESULTADO NEGATIVO

Tratamiento adyuvante / Evidencia

- Ensayo EORTC / con ifosfamida / RESULTADO NEGATIVO
- Agregado EORTC / con ifosfamida / RESULTADO NEGATIVO

- 351 pacientes, el más nutrido de todos los ensayos de adyuvancia
- 5 ciclos de adriamicina + ifosfamida frente a cirugía sola
- 67% de las extremidades
- Solo 60% de grado alto

La supervivencia fue semejante en ambas ramas (67 % y 68%)

El ensayo se ha criticado por la inclusión de casos de grado bajo

Tratamiento adyuvante / Práctica clínica

- La mayor parte de los expertos y de los centros de referencia, suelen recomendar el tratamiento con **antraciclinas e ifosfamida x3C** seleccionando cuidadosamente los **casos con mayor riesgo** de progresión sistémica, los **pacientes con estado adecuado** para sobrellevar el tratamiento completo a dosis plenas y las variedades histológicas más **quimiosensibles**.
- Las guías profesionales también suelen posicionarse, con condiciones, a favor del tratamiento adyuvante con quimioterapia.

Tratamiento adyuvante / Guías de consenso

ESMO / EURACAN / GENTURIS Annals Oncol, 21

- El tto adyuvante con antraciclinas e ifosfamida no es uniforme entre los centros expertos y, formalmente, no es estándar.
- Se puede proponer para pacientes con buen estado general y riesgo elevado de muerte.

(Aunque algunos estudios grandes no han mostrado beneficio de supervivencia, otros más pequeños y análisis de subgrupos sugieren que el tratamiento adyuvante podría mejorar la SLP y la SG cuando el riesgo de muerte es alto).
- Algunas herramientas de predicción de riesgo (como Sarculator) han identificado un umbral de SG 10 años <60% a partir del cual el beneficio podría ser estadísticamente significativo en las histologías más comunes y en sarcomas de las extremidades y de la pared torácica.
- La decisión en histologías más infrecuentes y otras localizaciones debe ser individualizada, multidisciplinar y compartida con el paciente.
- El tratamiento adyuvante no está indicado en la histologías quimiorrefractarias en el ámbito metastásico.
- Se recomiendan 3 ciclos.
- En términos generales, al qt adyuvante no debe emplearse para compensar una cirugía insuficiente.

Tratamiento adyuvante / Guías de consenso

GEIS 2015

- (...). data from meta-analysis indicate that adjuvant chemotherapy using anthracycline-based regimens provides a significant, although limited, improvement in relapse and survival in patients with high-risk STS.
- For this reason, it constitutes a standard option of treatment in selected patients (IA). Its administration should be only considered in those patients with high-grade, deep and >5 cm tumours, especially if they are located in the extremities (IIA).
- However, close observation without chemotherapy administration is also a standard option, given its limited benefit and the risk of associated toxicity (IA).
- The decision of whether to treat or not should be made in each individual case, after discussion with the patient of potential benefits and risks.
- If chemotherapy is administered, a regimen including doxorubicin and ifosfamide is recommended (IIA). (...).
- The standard recommendation consists of five cycles, but the results of a recent randomized trial of neoadjuvant chemotherapy suggest that, in a perioperative setting, a total of three cycles could be enough.

