

Factores pronóstico y predictivos de respuesta en sarcomas de partes blandas

Xavier Garcia del Muro Solans

*S^o Oncología Médica y
Unidad Funcional de Tm Oseos y Sarcomas
Institut Català d'Oncologia. Barcelona*



Sarcomas de partes blandas (SPB)

- **Constituye el 1% de los Tm malignos. Incluye >50 subtipos histológicos, localizados en extremidades (60%), tronco, retroperitoneo...**
- **Tras Tto local adecuado (cirugía +/- RT), control local en 80-90% pts. Supervivencia global a 5 años: aprox. 50 %, debido al desarrollo de metástasis**
- **Grupo de pts seleccionados con metástasis pulmonares operables, hasta un 25% son supervivientes a 5 años**
- **En el resto de pts, el único tratamiento es la QT. La mediana de supervivencia en torno a 12 meses**

Localized Extremity Soft Tissue Sarcoma: Improved Knowledge With Unchanged Survival Over Time

By Jürgen Weitz, Christina R. Antonescu, and Murray F. Brennan

Purpose: The objective of this study was to define whether survival of patients with extremity soft tissue sarcoma (STS), stratified for known risk factors, has improved over the last 20 years.

Patients and Methods: From January 1982 to December 2001, 1,706 patients with primary and recurrent STS of the extremities were treated at our institution and were prospectively followed. From this cohort, we selected 1,261 patients who underwent complete macroscopic resection and had one of the following histopathologies: fibrosarcoma, liposarcoma, leiomyosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, or synovial sarcoma. Median follow-up was 55 months. Patient, tumor, and treatment factors were analyzed as prognostic factors.

Results: The 5-year disease-specific actuarial survival was 79% (78% for patients treated from 1982 to 1986, 79% for patients treated from 1986 to 1991, 79% for patients treated from 1992 to 1996, and 85% for patients treated from 1997 to 2001; $P =$ not significant). For high-risk

patients (high-grade, > 10 cm, deep tumors; $n = 247$), 5-year disease-specific survival was 51% (50% for patients treated from 1982 to 1986, 45% for patients treated from 1986 to 1991, 52% for patients treated from 1992 to 1996, and 61% for patients treated from 1997 to 2001; $P =$ not significant). Tumor depth, size, grade, microscopic margin status, patient age, presentation status (primary tumor versus local recurrence), location (proximal versus distal), and certain histopathologic subtypes were significant prognostic factors for disease-specific survival on multivariate analysis; however, time period of treatment was not.

Conclusion: Prognosis of patients with extremity STS, stratified for known risk factors, has not improved over the last 20 years, indicating that current therapy has reached the limits of efficacy.

J Clin Oncol 21:2719-2725. © 2003 by American Society of Clinical Oncology.

Table 8. Summary of Multivariate Analysis of Prognostic Factors

| Factor | Distant Recurrence- Free Survival | Local Recurrence- Free Survival | Relapse- Free Survival | Disease- Specific Survival |
|-----------------------------|---|---------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Age > 50 years | — | — | — | — |
| Recurrent sarcoma | — | — | — | — |
| Size > 5 cm | — | — | — | — |
| Deep location | — | | | — |
| High grade | — | | — | — |
| Proximal position | | | | — |
| Histology | | | | |
| Fibrosarcoma | | — | | |
| Leiomyosarcoma | — | | — | — |
| Positive microscopic margin | — | — | — | — |
| Time period of treatment | | | | |

TNM y supervivencia por estadios en sarcomas de partes blandas

| Grade and TNM | Description | | T1a | T1b | T2a | T2b |
|---------------|--|----------|--------------|-----|-----|-----|
| G1 | Well differentiated | | | | | |
| G2 | Moderately differentiated | G1 or G2 | Stage | | | |
| G3 | Poorly differentiated | G3 or G4 | IA | IB | IIA | |
| G4 | Undifferentiated | | IIB | IIC | III | |
| T1 | Tumor ≤5 cm in largest dimension | N1 | IV | | | |
| | | M1 | | | | |
| T1a | Superficial to deep fascia | | | | | |
| T1b | Deep to deep fascia (includes retroperitoneal, intrathoracic, and most head and neck tumors) | | | | | |
| T2 | Tumor >5 cm in largest dimension | | | | | |
| T2a | Superficial to deep fascia | | | | | |
| T2b | Deep to deep fascia (includes retroperitoneal, intrathoracic, and most head and neck tumors) | | | | | |
| N1 | Regional nodal metastasis | | | | | |
| M1 | Distant metastasis | | | | | |

| <u>5-Yr Survival</u> | |
|----------------------|-------|
| Stage | % |
| I | 86 |
| II | 72 |
| III | 52 |
| IV | 10–20 |

- El Tto primario en centros especializados reduce la recidiva local y la necesidad de reintervención

Clasby. Br J Surg 1997

- La recidiva local aumenta significativamente la necesidad de amputación

Trovik. Acta Orthop Scan 2000

- Una biopsia inadecuada puede comprometer la cirugía posterior u obligar a la amputación

Mankin. JBJS 1996



Surgical Margins and Reresection in the Management of Patients with Soft Tissue Sarcoma Using Conservative Surgery and Radiation Therapy

Findings in 295 Patients who Underwent Reresection after Apparent Macroscopic Total Tumor Excision Prior to Referral

| Findings at reresection | Percent of patients with disease by status of resection margin at presentation (no.) | | |
|-------------------------|--|-----------------|---------------|
| | Negative (12) | Uncertain (220) | Positive (63) |
| No tumor | 67 (8) | 56 (123) | 44 (28) |
| Microscopic tumor | 33 (4) | 21 (45) | 22 (14) |
| Macroscopic tumor | 0 | 24 (52) | 33 (21) |

Zagars et al. MD Anderson. *Cancer* 2003; 97:2544

Quimioterapia en el Tratamiento de los SPB

| | |
|---------------------------------|---------------|
| • <u>Drogas Clásicas:</u> | <u>RR (%)</u> |
| - Doxorubicina | 15-25 |
| - Ifosfamida | 25 |
| - DTIC | 18 |
| • <u>Nuevas aproximaciones:</u> | |
| - Ifosfamida Dosis Altas | 14-38 |
| - Doxo Liposomal | 10 |
| • <u>Nuevas Drogas:</u> | |
| - Gemcitabina | 6-18 |
| - Temozolomida | 15 |
| - ET-743 | 4-8 |

Análisis de factores pronósticos en 2185 pts con SPB avanzado tratados en 1ª línea con antraciclinas

- Análisis retrospectivo de 2185 pts con SPB avanzado incluidos en 7 ensayos EORTC
- QT de 1ª línea incluyendo antraciclinas: Doxorubicina, Epirubicina, Doxo-IFX, Cyvadic
- RR (RC + RP): 26%
- Supervivencia Global, med.: 51 sem

ANALISIS MULTIVARIADO DE FACTORES PRONOSTICOS

- ***Factores pronósticos supervivencia:***

PS

no M1 hepáticas

bajo grado

largo ILE

edad joven

- ***Factores pronósticos respuesta quimioterapia:***

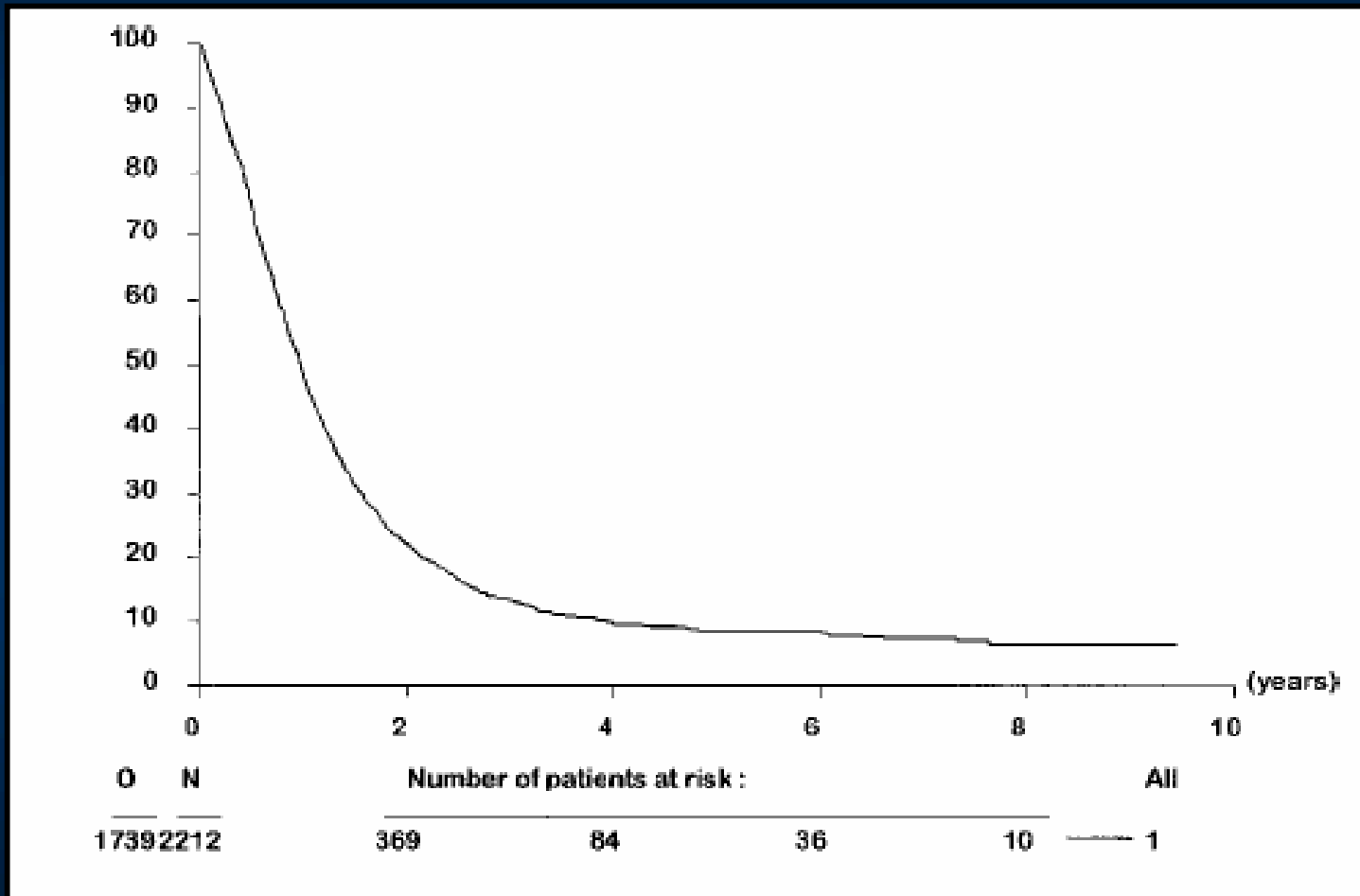
no M1 hepáticas

alto grado

edad joven

liposarcoma

Análisis de factores pronósticos en 2185 pts con SPB avanzado tratados en 1ª línea con antraciclinas



SPB avanzado: una enfermedad potencialmente curable un subgrupo de pts tratados con QT

- Análisis retrospectivo de 1888 pts con SPB avanzado con seguimiento > 5 años, incluidos en 7 ensayos con QT de 1ª línea EORTC
- Supervivencia:

| | |
|---------|------|
| 5 años | 8% |
| 10 años | 5.6% |
- No disponibles datos de los Ttos posteriores (cirugía, 2ª línea de QT...) y su contribución no puede ser evaluada

- **Análisis multivariado de factores pronósticos de Supervivencia a 5 años**

| Variable | p |
|----------------------|--------------|
| <i>RC a QT</i> | <i>.0001</i> |
| <i>Grado 1</i> | <i>.0009</i> |
| <i>PS 0</i> | <i>.02</i> |
| <i>Sexo femenino</i> | <i>.03</i> |

- **Hay supervivientes en todas las categorías de respuesta**
- **Largos supervivientes según respuesta a QT:**
RC 21% RP 5% EE 3% PD 0.5% (% de cada categoría)

CLASIFICACION CITOGENETICA DE LOS SARCOMAS

- **Sarcomas con alteraciones genéticas específicas y cariotipos simples**

 - Translocaciones recíprocas, producen genes de fusión*

 - Factores de transcripción aberrantes o quinasas alteradas

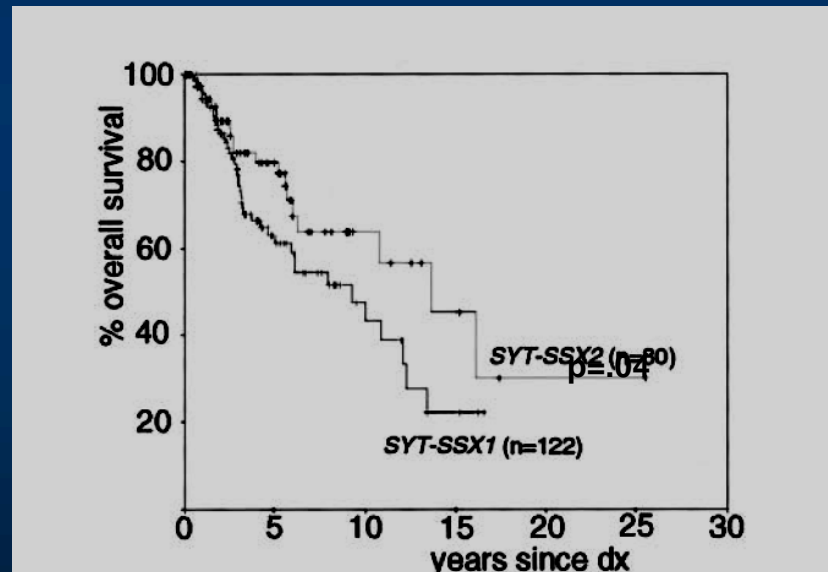
 - Mutaciones bien definidas*

- **Sarcomas con alteraciones genéticas inespecíficas y cariotipos complejos (pérdidas y ganancias cromosóm.)**

 - Inestabilidad genómica, disfunción de los telómeros

Impacto pronóstico de la fusión tipo SYT-SSX en el sarcoma sinovial

- La translocación t(X;18) es específica del SS. Puede implicar SSX1 o SSX2. Codifica prot. activ. transcripción
- Serie de 243 pts (133 localizados) con SS. SYT-SSX1 v. SYT-SSX2 por RT-PCR



Landanyi M. CCR 2002

- SYT-SSX2 se asoció a mejor supervivencia en enf localizada. SYT-SSX1 se asoció a metastásis en Dx

Valor pronóstico de la presencia de la fusión tipo SYT-SSX en el sarcoma sinovial

- 165 pts con SS. SYT-SSX1 v. SYT-SSX2 por RT-PCR

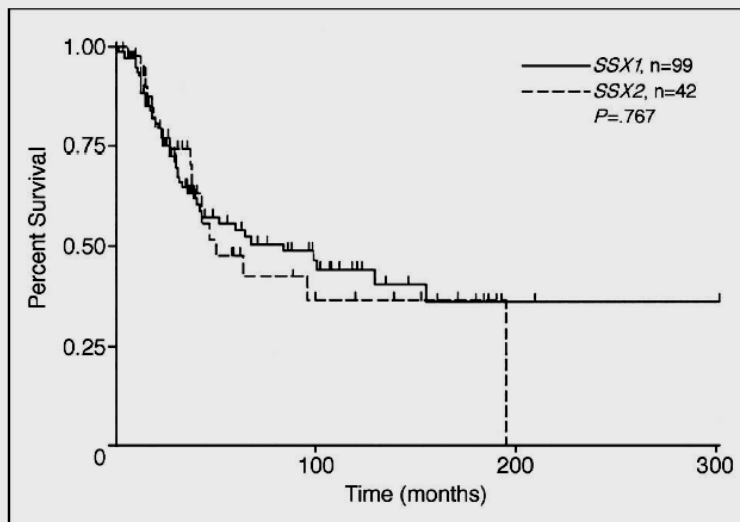


Fig 4. Metastasis-free survival proportions according to fusion type in 141 patients with localized disease at presentation. Number of patients at risk: 33 (SSX1) v 12 (SSX2) at 5 years, 15 v 5 at 10 years, and 7 v 2 at 15 years.

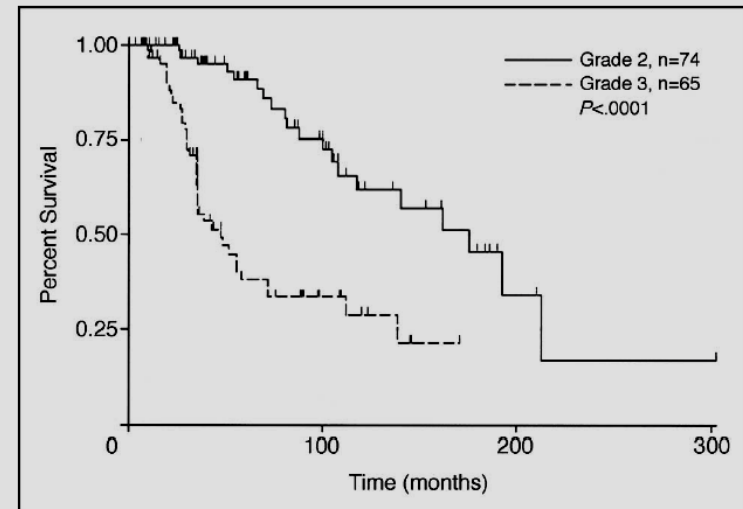
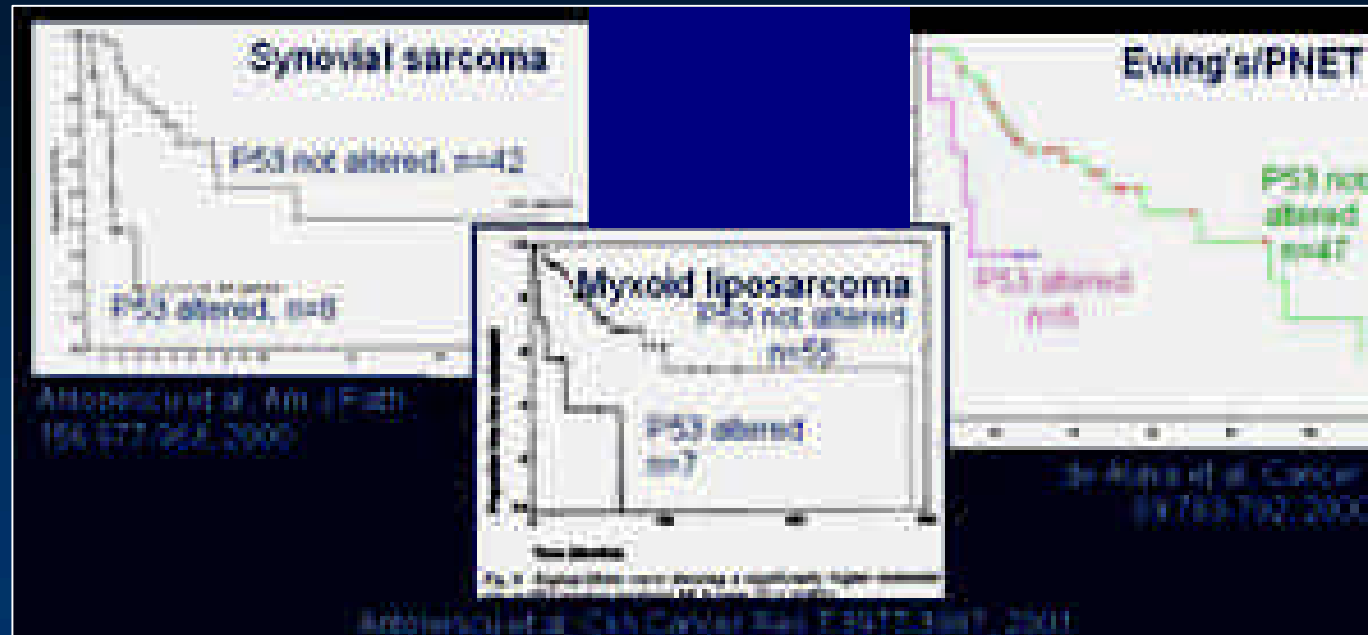


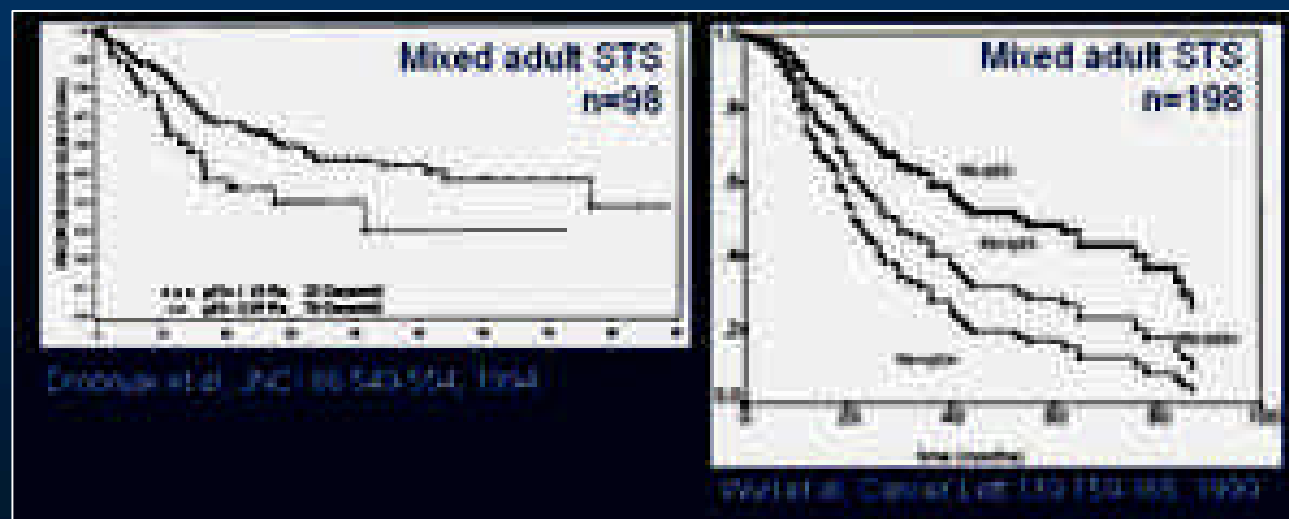
Fig 5. Disease-specific survival proportions according to grade in 139 patients with localized disease at presentation. Number of patients at risk: 40 (grade 2) v 18 (grade 3) at 5 years, 17 v 6 at 10 years, and 8 v 1 at 15 years.

- El grado histológico y no la fusión SYT-SSX predice la supervivencia

Sarcomas con translocación específica



Sarcomas con cariotipo complejo



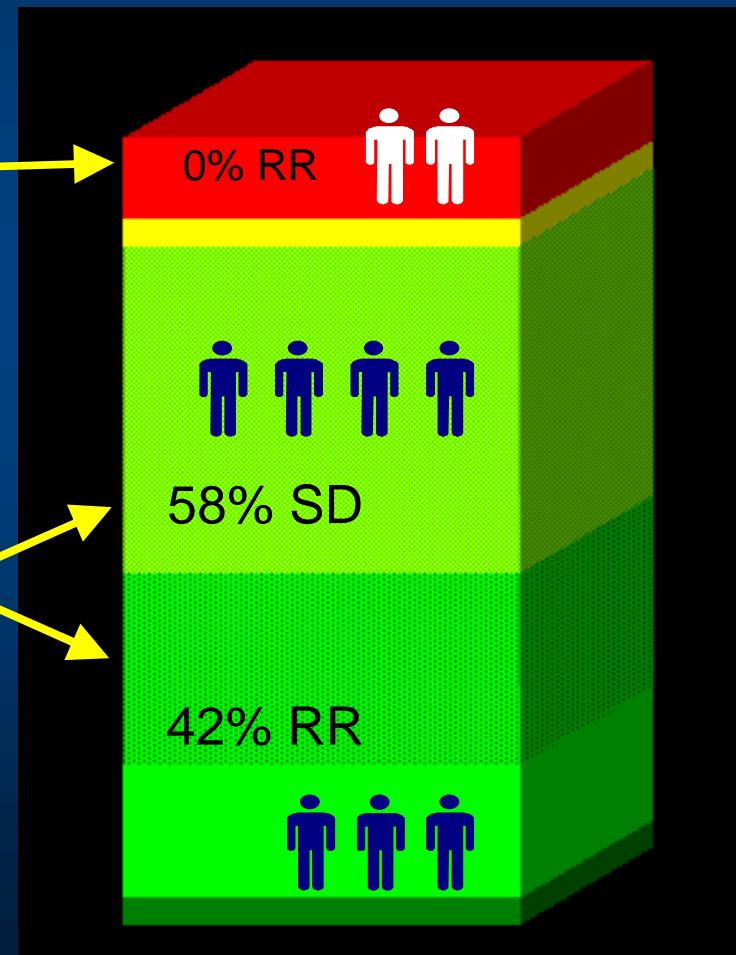
Marcadores de angiogénesis en Sarcomas

| | Grado Estadio | Metástasis | Pronóstico |
|------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| Densidad microvasos | | <i>Condro</i> | |
| Expresión VEGF Tm | <i>SPB</i> | <i>SPB</i> <i>Condro</i> | <i>SPB, Ewing</i> <i>Osteosarc</i> |
| VEGF circulante | <i>SPB</i> <i>Osteosarc</i> | <i>Osteosarc</i> | |
| Expresión PDGF Tm | | <i>SPB</i> | <i>Condro</i> <i>Rabdo</i> |

TLS-CHOP t(12;16) variants and response to trabectedin in myxoid liposarcoma

Type III TLS ex 8 CHOP ex 2

Type II TLS ex 5 CHOP ex 2



CONCLUSIONES

- **Son precisos nuevos estudios que permitan avanzar en la identificación de factores pronósticos y predictivos de respuesta más fiables y precisos**
- **La participación en estudios clínicos y traslacionales dentro de grupos cooperativos permite desarrollar investigación en una patología infrecuente y en la que los resultados terapéuticos actuales son pobres**
- **El Grupo Español de Investigación en Sarcomas (GEIS) reúne en nuestro país diferentes especialistas interesados en la investigación en sarcomas**