



Ruolo della terapia medica nel trattamento dei sarcomi dei tessuti molli ad alto grado di malignità degli arti e dei cingoli in relazione alla pianificazione e/o esecuzione di un intervento chirurgico R0

Gruppo di Studio sui Sarcomi

Coordinatori

Maria Pia Brizzi, Alessandro Comandone

Comitato estensore

Giovanni Grignani, Antonella Boglione, Patrizia Lista, Sandra Aliberti, Lorenzo D'Ambrosio, Federica Grosso, Monica Rampino, Raimondo Piana, Marcella Occelli, Marco Gatti, Alessandro Comandone.

Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento

Sandra Aliberti, Daniela Antonini, Emanuela Arvat, Nadia Birocco, Antonella Boglione, Alda Borrè, Carolina Cauchi, Armando Cinquegrana, Lorenzo D'Ambrosio, Lorenzo Daniele, Desiree Deandreis, Giulia Gallizzi, Alessandra Gallo, Maria Teresa Gallo, Marco Gatti, Giovanni Grignani, Federica Grosso, Alessandra Linari, Patrizia Lista, Elena Maldi, Alessandra Mosca, Raimondo Piana, Alessandro Piovesan, Alberto Pisacane, Carlo Poti, Monica Rampino, Paola Razzore, Marisa Ribotta, Daniele Ricci, Nadia Russolillo, Dimitros Siatis, Pietro Sozzi

Il presente documento di consenso si riferisce ai sarcomi dei tessuti molli (STS) che insorgano negli arti e in sede superficiale nel tronco e a livello dei cingoli. Non sono quindi oggetto di questo documento i STS profondi del torace, dell'addome o di altre sedi specifiche. Inoltre il presente documento esaminerà le scelte inerenti le forme istologiche più comuni (liposarcoma mixoide a cellule rotonde, leiomiomasarcoma, sarcoma indifferenziato pleomorfo, sinovial sarcoma, sarcoma delle guaine nervose periferiche, mixofibrosarcoma), ad alto grado di malignità sottolineando come non è oggetto di questo consenso il trattamento degli istotipi rari (per esempio sarcoma epitelioidi) e delle forme a basso grado di malignità.

Background

La mortalità sarcoma-specifica attesa a 10 anni è di circa il 40%. Non vi è consenso sul ruolo di un trattamento chemioterapico perioperatorio dopo una chirurgia completa (margini marginali, ampi o radicali secondo Enneking). I dati disponibili indicano che la terapia medica possa avere un impatto favorevole nelle forme ad alto grado di malignità, sottofasciali e con diametro superiore ai 5 cm.

La più recente metanalisi eseguita indica una riduzione del rischio di morte del 14%, quindi marginale, ma statisticamente significativa.

Negli ultimi 25 anni gli studi hanno utilizzato una chemioterapia basata sulle antracicline (doxorubicina o epirubicina) con o senza l'uso di ifosfamide al dosaggio di 9-10 g/mq e con la somministrazione profilattica di G-CSF. Lo standard di trattamento, sia in adiuvante che in neoadiuvante, prevede pertanto l'associazione di un'antraciclina ed ifosfamide. Non è stata infatti dimostrata in un recente studio europeo la superiorità della terapia basata sull'istotipo.

Uno studio cooperativo europeo ha dimostrato che 3 cicli di chemioterapia preoperatoria sono equivalenti a 5 cicli di chemioterapia (3 preoperatori e 2 postoperatori). Un recente studio internazionale, con il limite di un breve follow-up, ha dimostrato che 3 cicli di chemioterapia con antraciclina + ifosfamide determinano un vantaggio in sopravvivenza libera da recidiva e globale rispetto ad una chemioterapia diversificata in relazione all'istotipo (incremento del rischio di morte di 1.7 volte).

Inoltre gli studi che hanno valutato un trattamento preoperatorio hanno dimostrato un importante incremento della percentuale di resezioni ottimali (R0) rispetto ai controlli storici (90% vs 50%).

Consenso

1. I dati oggi disponibili suggeriscono la superiorità di un trattamento chemioterapico perioperatorio ma non sono conclusivi;
2. I dati richiedono quindi che la proposta terapeutica venga discussa con il paziente sottolineando l'assenza di dati definitivi;
3. I dati disponibili suggeriscono un uso pre-operatorio della chemioterapia piuttosto che dopo l'intervento chirurgico (molteplicità dell'azione della chemioterapia a livello locale e sistemico);
4. La decisione inerente il trattamento neo-adiuvante o adiuvante deve in ogni caso essere maturata in un contesto di valutazione multidisciplinare del caso clinico *a priori* e non *a posteriori*.

Terapia neoadiuvante

Il ruolo della chemioterapia preoperatoria è ancora dibattuto e non è considerato uno standard terapeutico. Il suo utilizzo è in costante incremento in quanto i dati oggi disponibili evidenziano un vantaggio in sopravvivenza e la riduzione del rischio di recidive locali.

Inoltre la terapia neoadiuvante consente di ottenere una maggiore radicalità chirurgica, effettuare interventi più conservativi riducendo la necessità di amputazioni e limitare la diffusione micrometastatica.

Pertanto è indispensabile selezionare accuratamente i pazienti che possono beneficiare di tale trattamento. Per valutare il rischio di ogni paziente sono stati formulati dei nomogrammi che prendono in considerazione l'istotipo, la sede, la dimensione, la multifocalità, l'età ed il grado istologico.

In presenza di un sarcoma di alto grado in sede profonda ad alto rischio la terapia neoadiuvante può essere proposta se si identifica alla biopsia un istotipo chemiosensibile (ad esempio generalmente la chemioterapia viene omessa in presenza di forme con ridotta sensibilità ai trattamenti chemioterapici come il sarcoma a cellule chiare). Dopo discussione con il team chirurgico e radioterapico si eseguono 3/4 cicli di chemioterapia con doxorubicina/epirubicina ed ifosfamide cercando di mantenere una adeguata intensità di dose, con il supporto di fattori di crescita granulocitari e/o trasfusioni, al fine di ottenere la massima risposta dopo almeno 3 cicli di trattamento.

Nell'istotipo leiomioma è possibile considerare l'associazione di una antraciclina e dacarbazina ad un dosaggio compreso tra i 750-900 mg/mq.

Nei liposarcomi mixoidi un recente studio multicentrico randomizzato europeo ha dimostrato l'equivalenza tra il trattamento standard e la trabectedina. Dato il miglior profilo di tossicità è attualmente in corso all'interno dello stesso studio l'ampliamento della coorte relativa a tale sottogruppo di pazienti al fine di promuovere l'impiego di questo nuovo farmaco in fase preoperatoria.

L'accuratezza dell'imaging e del timing chirurgico sono di fondamentale importanza per intercettare le possibili progressioni di malattia che sono comunque attese in meno del 10% dei pazienti. L'intervento chirurgico deve essere effettuato a circa 3-4 settimane dall'ultimo ciclo chemioterapico. Un trattamento radioterapico preoperatorio deve essere sempre discusso tenendo anche conto del successivo intervento chirurgico e delle eventuali implicazioni tecniche legate alla ricostruzione necessaria.

La radioterapia preoperatoria è indicata nei casi in cui non sia possibile eseguire un intervento chirurgico conservativo per dimensioni o sede delle lesioni, specie se in stretta vicinanza a strutture critiche quali vasi e nervi. E' infatti utile in previsione di ricostruzioni con lembi microchirurgici con anastomosi vascolari e nervose. Bisogna tuttavia discuterne l'indicazione col paziente esplicitando il maggior rischio di complicanze post-operatorie quali la deiscenza della ferita, infezioni e ritardo della cicatrizzazione.

Terapia adiuvante

Sono stati condotti numerosi studi sull'utilizzo della terapia postoperatoria ed i dati disponibili non sono ancora conclusivi.

La metanalisi pubblicata nel 2008 da Pervaiz ha evidenziato un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da malattia. Tale beneficio si è dimostrato superiore nei pazienti trattati con l'associazione di antraciclina ed ifosfamide. Il paziente tuttavia, deve sempre essere informato che il trattamento chemioterapico adiuvante non è univocamente considerato uno standard di cura nelle linee guida nazionali ed internazionali.

Nella decisione terapeutica bisogna sempre tenere conto della eterogeneità istologica e della chemioresistenza di alcuni istotipi (ad esempio il sarcoma alveolare delle parti molli). In questi casi rimandare il trattamento chemioterapico alla eventuale comparsa di recidiva potrebbe dimostrarsi la migliore opzione terapeutica.

Nei pazienti ad alto rischio la proposta di un trattamento adiuvante deve essere fatta in accordo con il team chirurgico e radioterapico e si basa sulla somministrazione di 3/4 cicli di chemioterapia con doxorubicina/epirubicina ed ifosfamide.

Un recente trial randomizzato ha infatti dimostrato la superiorità in termini di sopravvivenza libera da progressione e di risposte obiettive dell'associazione rispetto all'utilizzo della sola antraciclina nella malattia avanzata.

Nell'istotipo leiomioma, data la minore sensibilità all'ifosfamide, è possibile considerare l'associazione di una antraciclina con dacarbazina ad un dosaggio compreso tra i 750-900 mg/mq. Se il paziente non ha eseguito la radioterapia durante la fase pre-operatoria, è indispensabile che il team radioterapico sia coinvolto nella decisione dei tempi e della gestione di possibili tossicità loco-regionali conseguenti ad un trattamento adiuvante.

La radioterapia postoperatoria completa la chirurgia ampia o la chirurgia marginale non migliorabile nei sarcomi di grado intermedio o alto, soprattutto se di diametro superiore a 5 cm o situati in sedi profonde. Tuttavia la radioterapia non può mai sanare un intervento chirurgico inadeguato.

Bibliografia essenziale

1. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, et al. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon2013;
2. 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. *Ann Oncol.* 2016; 27: 2283-2288;
3. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017 May 9. pii: S1470-2045(17)30334-0;
4. Group EESNW. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii102-112;
5. Italiano A, Le Cesne A, Mendiboure J, et al. Prognostic factors and impact of adjuvant treatments on local and metastatic relapse of soft-tissue sarcoma patients in the competing risks setting. *Cancer.* 2014 1;120:3361-9;
6. Linee guida AIOM Sarcomi dei Tessuti Molli e GIST 2016. [http://www.aiom.it/Common/Download.asp?file=/Site\\$/files/doc/LG/2016_LG_AIOM_Sarcomi.pdf](http://www.aiom.it/Common/Download.asp?file=/Site$/files/doc/LG/2016_LG_AIOM_Sarcomi.pdf) ;
7. 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. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 786-93;
8. Messiou C, Bonvalot S, Gronchi A, et al. Evaluation of response after pre-operative radiotherapy in soft tissue sarcomas; the European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) and Imaging Group recommendations for radiological examination and reporting with an emphasis on magnetic resonance imaging. *Eur J Cancer.* 2016; 56: 37-44;
9. O'Sullivan B, Davis AM, Turcotte R, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy in soft-tissue sarcoma of the limbs: a randomised trial. *Lancet.* 2002; 359: 2235-41 ;
10. 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. *Lancet.* 2016; 387: 1629-37 ;
11. 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. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 1045-54;
12. Griffin AM, Dickie CI, Catton CN, et al. The influence of time interval between preoperative radiation and surgical resection on the development of wound healing complications in extremity soft tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22: 2824-30;
13. Al-Absi E, Farrokhyar F, Sharma R, et al. A systematic review and meta-analysis of oncologic outcomes of pre- versus postoperative radiation in localized resectable soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 1367-74;
14. Yang JC, Chang AE, Baker AR 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* 1998; 16:

197–203;

15. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2484–2489;
16. Cahlon O, Brennan MF, Jia X et al. A postoperative nomogram for local recurrence risk in extremity soft tissue sarcomas after limb-sparing surgery without adjuvant radiation. *Ann Surg* 2012; 255: 343–347 ;
17. Issels RD, Lindner LH, Verweij J et al. Neo-adjuvant chemotherapy alone or with regional hyperthermia for localized high-risk soft-tissue sarcoma: a randomized phase 3 multicentre study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 561–570;
18. 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. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1238–1247;
19. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573–581;
20. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, 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*. 2013; 31: 1649-1655;
21. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma of adults: meta-analysis of individual data. *Lancet*. 1997; 350: 1647-1654;
22. 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. *Lancet Oncol*. 2014; 15: 415-423;
23. Haas RL, Delaney TF, O'Sullivan B, et al. Radiotherapy for management of extremity soft tissue sarcomas: why, when, and where? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012; 84 :572-80;
24. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 2484-9.