



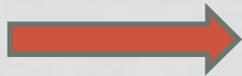
# PERIOPERATIVE CHEMOTHERAPIE RESEKTABLER SARKOME

1

# AGENDA

- Knochensarkome

- Ewing-Sarkom
- Osteosarkom



klare Datenlage; grosser Stellenwert

- Weichteilsarkome

- Adjuvante Chemotherapie
- Neoadjuvante Chemotherapie
- Perioperative Chemotherapie mit Hyperthermie

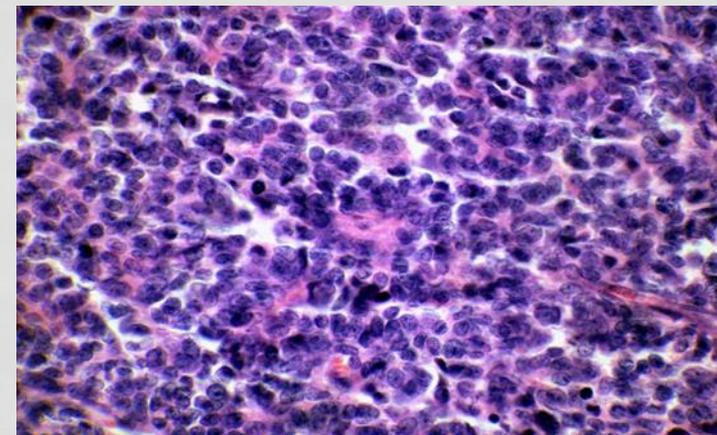
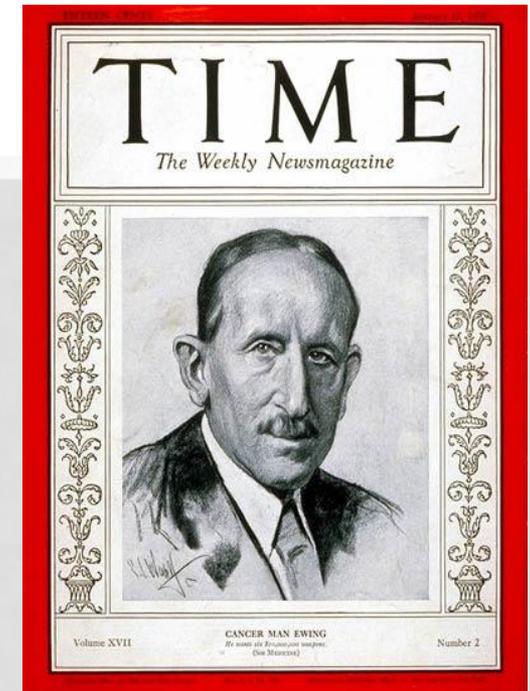


Kontroverse Datenlage; unklarer Stellenwert

# EWING-SARKOM

## ECKDATEN

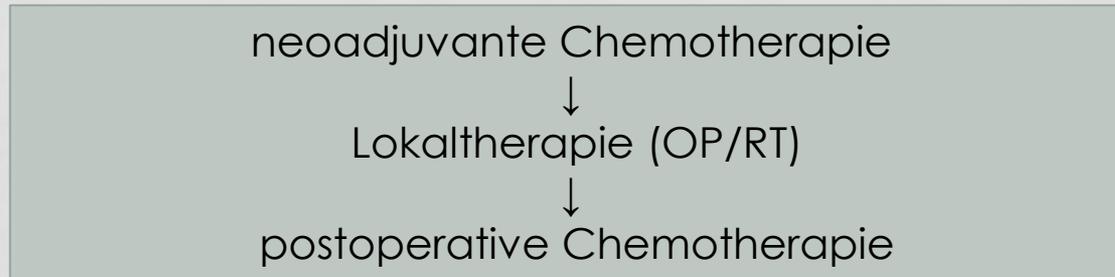
- zweithäufigste, primärer, maligne Knochentumor im Kindes- und Adoleszentenalter
- mediane Erkrankungsalter: 10-15 Jahren; in ca. 30% der Fälle tritt das Ewing Sarkom auch im Erwachsenenalter auf
- jährliche Inzidenzrate liegt bei ca. 3 pro 1 Mio. Einwohnern
- Becken (25%) sowie die Diaphysen der langen Röhrenknochen, insbesondere im Femur (ca. 17%); 15% primär extraossäre Lokalisation
- Histologisch: klein-, blau-, rundzelliger Tumor
- molekulardiagnostischen Nachweis von Translokationen unter Beteiligung des EWS-Gens auf Chromosom 22. (in 85–95% der Fälle  $t(11;22)(q24;q12)$ )



# EWING-SARKOM

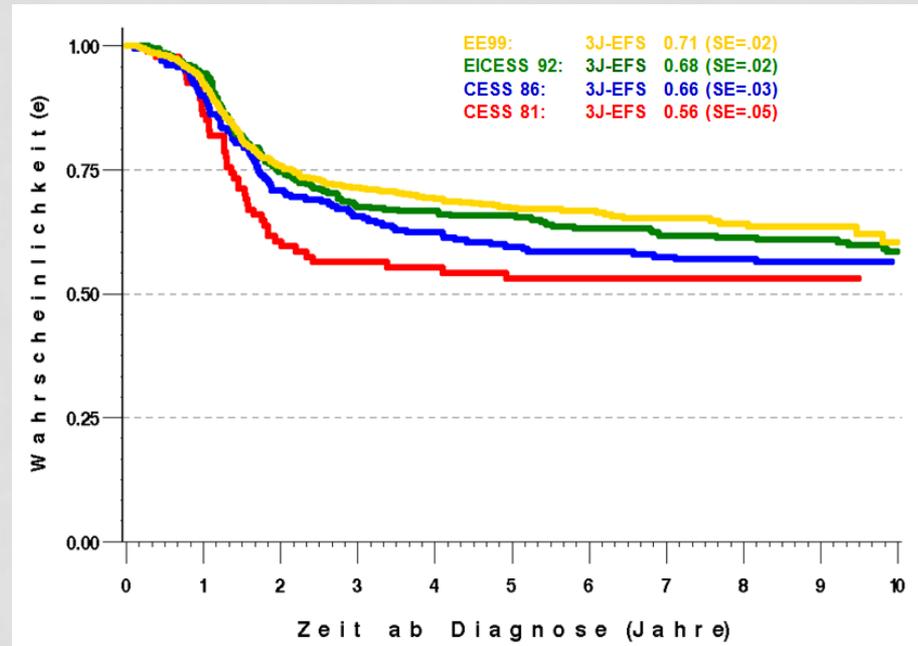
## THERAPIE UND PROGNOSE

### Therapie:



### Prognose:

- Abhängig von:
  - Alter
  - Stadium
  - Primärtumorlokalisation
  - histologische Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie nach Salzer-Kuntschik (<10% vitale Zellen=günstig; > 10% ungünstig)
- Rezidivrate mit alleiniger Lokaltherapie 80-90%
- Additive Chemotherapie verbessert Prognose signifikant (5y OS bis 72%)

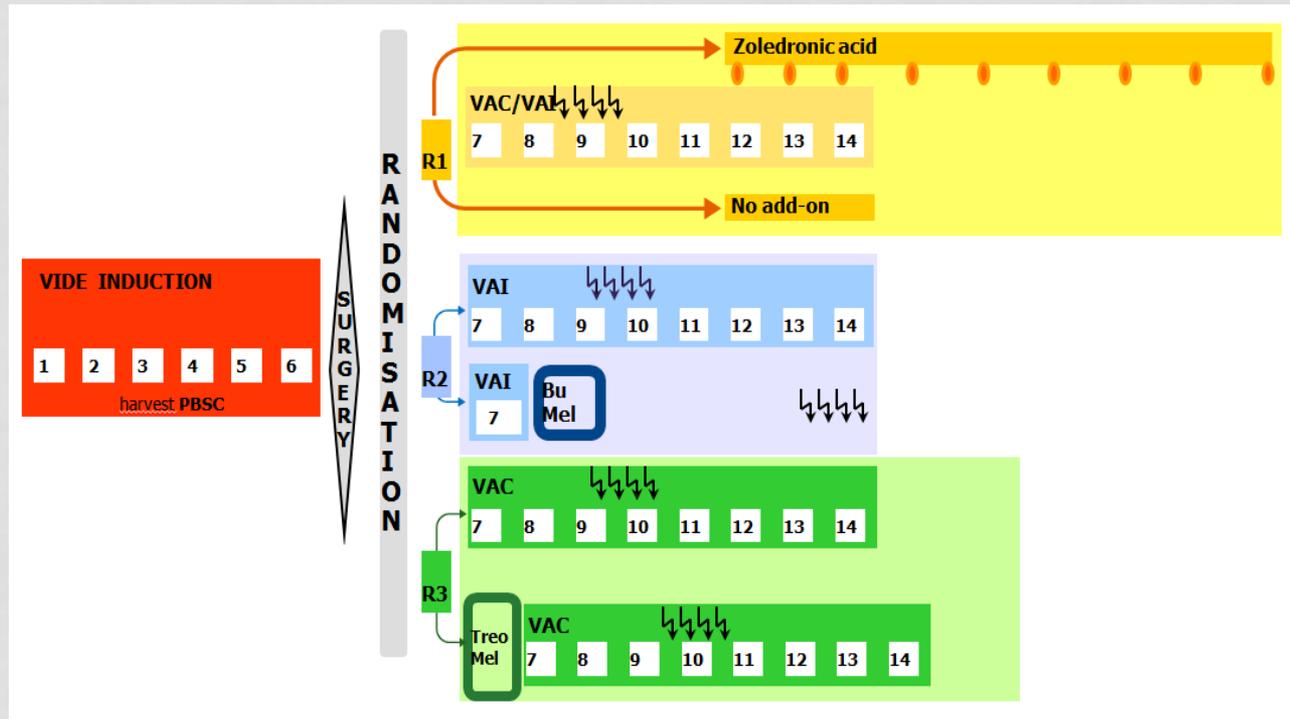


# EWING-SARKOM CHEMOTHERAPIE

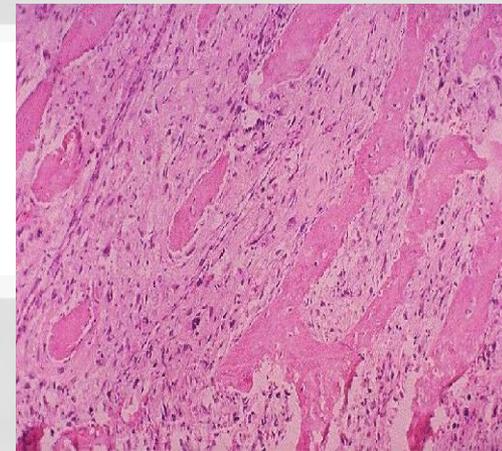
- Zu den wirksamsten Chemotherapeutika werden alkylierende Substanzen (Ifosfamid, Cyclophosphamid), Anthrazykline (Doxorubicin) sowie Etoposid, Vincristin und Actinomycin gezählt

Aktuell laufende Studien:

- Ewing 2008**
- Ewing 2012



# OSTEOSARKOM ECKDATEN



- Häufigster Knochentumor
- Prädilektionsalter: 15-19 Jahre
- Inzidenz: 10 / Mio / Jahr
- Lokalisation:
  - Metaphyse (90%)
  - distaler Femur/prox. Tibia (60%)
- Risikofaktoren:
  - Status nach Radiotherapie
  - Paget-Krankheit
  - Genetische Prädisposition (Bsp: Li-Fraumeni-Syndrom)
- Radiologische Charakteristika:  
Mischung aus osteolytisch, -  
sklerotischen Läsionen,  
Kortikalisdestruktion, Verkalkungen im  
Weichteilmantel, periostale Reaktion  
mit Abhebung des Periosts ( Codman-  
Dreieck)
- Histologie: Osteoidnachweis



# OSTEOSARKOM

## THERAPIE UND PROGNOSE

### Therapie:

neoadjuvante Chemotherapie



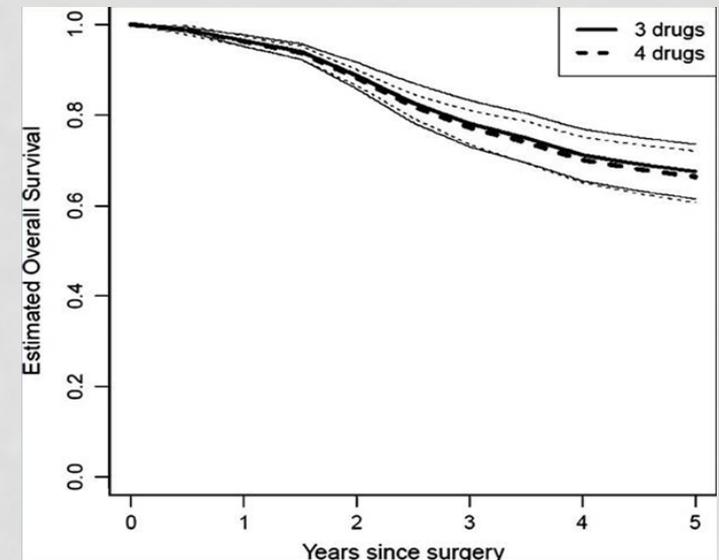
Lokaltherapie (OP/RT)



postoperative Chemotherapie

### Prognose:

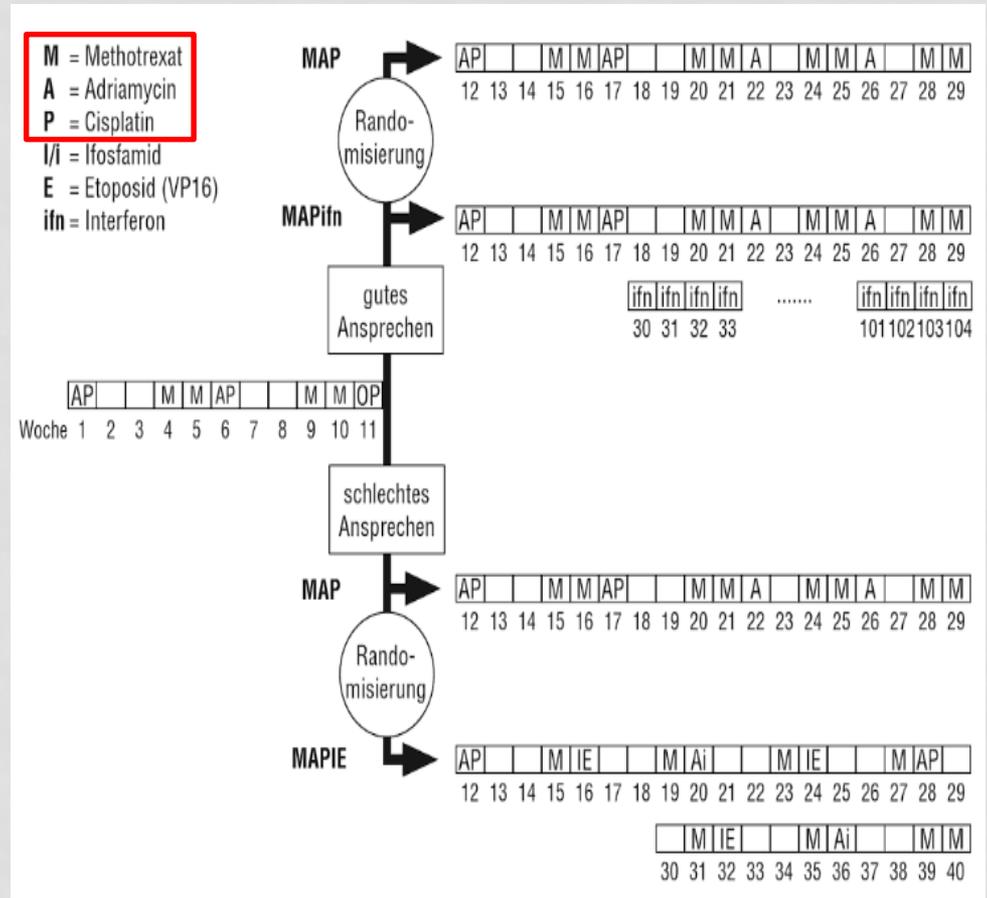
- Abhängig von:
  - Alter
  - Stadium
  - Primärtumorlokalisation
  - histologische Ansprechen auf neoadjuvante Chemotherapie basierend auf Nekroseanteil (<10% Nekrose=günstig; > 10% ungünstig)
- Rezidivrate/Metastasierungsrate mit alleiniger Lokaltherapie 80-90%
- Additive Chemotherapie verbessert Prognose signifikant (5y OS bis 45-80%)



Anninga JK, Eur J Cancer 2011

# OSTEOSARKOM

- <40 Jahre: EURAMOS-1 Studie
- >40 Jahre: Euro-BOSS Studie
- Wichtigsten Erkenntnisse:
  - IFN zeigt keinen Benefit
  - IE zeigt keinen Benefit



Euramos-1-Protokoll

# WEICHTEILSARKOME ADJUVANTE CHEMOTHERAPIE

- **ESMO:**

- There is no consensus on the current role of adjuvant chemotherapy
- Study results are conflicting
- It is unknown whether adjuvant chemotherapy may be particularly beneficial in specific subgroups or even detrimental in others
- Therefore, adjuvant chemotherapy is not standard treatment in adult-type STS.

- **NCCN**

- adjuvant chemotherapy is not standard treatment in adult-type STS.
- Adjuvant chemotherapy (category 2B)

# PROBLEMATIK

- > 100 Tumorentitäten: neue molekularbiologische Erkenntnisse führen zur Subtypisierung von Sarkomen
- Unterschiedliche Charakteristika hinsichtlich klinischem Verlauf, Therapieansprechen, Prognose...
- Inzidenz: selten bis sehr selten («rare sarcomas»)

=> Grosse Studien inkludieren einen Sarkom-Mix und führen deshalb eher zu negativen Resultaten

# CHEMOTHERAPIE - ADJUVANT

## Meta-Analyse

- 18 randomisierte Studien mit insgesamt 1953 Patienten

TABLE 3

Absolute Risk Reductions and 95% Confidence Intervals for Local Recurrence, Distant Recurrence, Overall Recurrence, and Survival

Treatment	Local recurrence		Distant recurrence		Overall recurrence		Survival	
	ARR	95% CI	ARR	95% CI	ARR	95% CI	ARR	95% CI
Doxorubicin	3%	1%-7%	9%	4%-14%	9%	4%-14%	5%	6%-21%
Doxorubicin with ifosfamide	5%	1%-12%	10%	1%-19%	12%	3%-21%	11%	3%-19%
Combined	4%	0%-7%	9%	5%-14%	10%	5%-15%	6%	2%-11%

ARR indicates absolute risk reduction, 95% CI, 95% confidence interval.

Nicht signifikant  
 signifikant

Pervaiz et al. Cancer 2008; 113:573-81

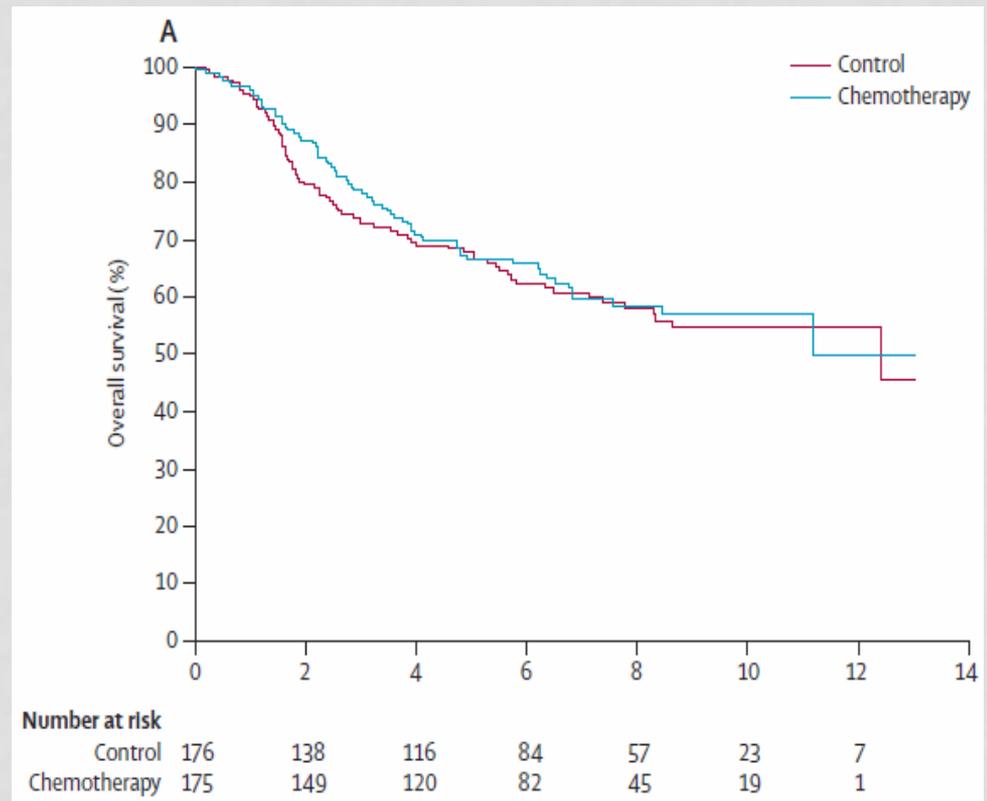
# Adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide, and lenograstim for resected soft-tissue sarcoma (EORTC 62931): a multicentre randomised controlled trial



Penella J Woll, Peter Reichardt, Axel Le Cesne, Sylvie Bonvalot, Alberto Azzarelli, Harald J Hoekstra, Michael Leahy, Frits Van Coevorden, Jaap Verweij, Pancras CW Hogendoorn, Monia Ouali, Sandrine Marreaud, Vivien H C Bramwell, Peter Hohenberger, for the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group and the NCIC Clinical Trials Group Sarcoma Disease Site Committee

- 1995-2003
- 351 Patienten
- G2 und 3 (G3 in 61%), alle Lokalisationen (67% Extremitäten)
- Doxorubicin (75 mg/m<sup>2</sup>) + ifosfamide (5 g/m<sup>2</sup>)
- Overall survival did not differ significantly between groups (hazard ratio [HR] 0.94 [95% CI 0.68–1.31], p=0.72)
- 5-year overall survival rate was 66.5% (58.8–73.0) in the chemotherapy group and 67.8% (60.3–74.2) in the control group.

Grösste, prospektiv  
randomisierte Studie ->  
NEGATIV



Woll et al, Lancet Oncol 2012; 13: 1045–54

# CHEMOTHERAPIE - ADJUVANT

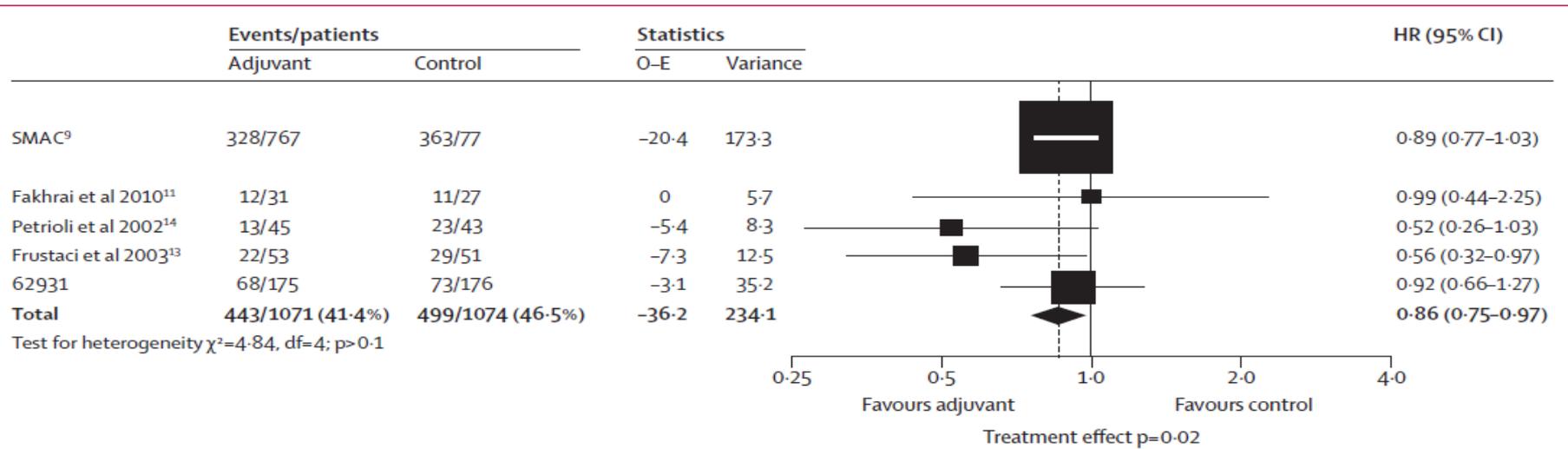


Figure 5: Updated meta-analysis of randomised trials comparing overall survival with adjuvant chemotherapy versus control in resected soft-tissue sarcomas

Woll et al. Lancet Oncol 2012; 13: 1045-54

# TOXIZITÄT

## Akute:

**Table 2.** Hematologic and Nonhematologic Toxicity During the Three Cycles of Preoperative Chemotherapy (arms A and B) and During the Two Cycles of Postoperative Chemotherapy (arm B)

Toxicity	Preoperative Chemotherapy		Postoperative Chemotherapy (arm B)‡
	Arm A*	Arm B†	
<b>Hematologic toxicity</b>			
<b>WBC</b>			
Nadir value, / $\mu$ L	379	403	183
Grade 3, %	26	26	23
Grade 4, %	49	49	62
<b>Absolute neutrophil count</b>			
Nadir value, / $\mu$ L	345	363	165
Grade 3, %	17	14	13
Grade 4, %	60	61	70
<b>Platelets</b>			
Nadir value, / $\mu$ L	380	401	183
Grade 3, %	14	16	20
Grade 4, %	2	2	2
<b>Nonhematologic toxicity, % of patients</b>			
Cardiac	1.3	—	—
Constitutional symptoms	1.9	1.9	—
Febrile neutropenia	11.4	7.4	6.1
Fever	—	0.6	—
GI	13.3	14.9	4.6
Infection	0.6	0.6	—
Neurologic	1.9	—	—
Pain	0.6	—	—
Pulmonary	0.6	—	—
Renal failure	—	—	1.5

\*Patients who at least started first cycle (n = 158).  
 †Patients who at least started first cycle (n = 161).  
 ‡Patients who at least started first cycle (n = 130).

Gronchi A. et al. J Clin Oncol 2012, 30:850-856

## Spättoxizität

- **Kardiotoxizität** (extrapolierte Daten Mamma-Ca)
  - Kumulative kardiale Mortalität 0.6% (11 Jahre follow-up)<sup>1</sup>
    - Retrospektive Erhebung
    - Gefahr der Unterschätzung
  - 38% Herzinsuffizienz<sup>2</sup>
  - Follow-up der Sarkomstudien max 7 Jahre
- **Sekundäre Neoplasien**
  - Epirubicin/Cyclo; 19 Studien, 7110 Pat.-> 0.55% AML/MDS<sup>3</sup>
  - G-CSF könnte Risiko verdoppeln<sup>4</sup>
- **Infertilität**

<sup>1</sup>Zambetti M et al. JCO 2001;19:37-43

<sup>2</sup>Pinder MC et al. JCO 2007;25:3808-15

<sup>3</sup>Praga C et al. JCO 2005;23:4179-91

<sup>4</sup>Hersman D et al. J Natl Cancer Inst 2007;99:196-205

# CHEMOTHERAPIE - ADJUVANT

Facit: Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie unklar; ein Benefit wird vermutet

Vorteil der adjuvanten Therapie bei:

- Männliches Geschlecht
- Tumoren > 5 cm
- G3
- Extremitätensarkome
- (histologischer Subtyp: Synovial-, myxoides Liposarkom??)
- R1-Resektion

Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Lancet 1997;350:1647  
Italiano et al.; Annals of Oncology 21:2436-41;2010

Mögliche Indikation -> zu diskutieren bei jüngeren Patienten mit obigen Charakteristika und Wunsch nach Maximaltherapie

# CHEMOTHERAPIE - NEOADJUVANT

## **Theoretische Vorteile**

- Tumorverkleinerung -> Verbesserung der Resektabilität
- Keine Therapieverzögerung -> sofortige Therapie von potenziellen Mikrometastasen
- Pathologisches Präparat -> Nekrose Surrogatmarker für Tumoransprechen und Prognose
- Bei Kombination mit Radiotherapie -> Radiosensibilisierung

## **Aber:**

- Praktisch nur retrospektive und Phase II Studien mit unterschiedlicher/n
  - Patientenpopulation
  - Chemo- und Radiotherapieregimes (teils auch postoperativ)
  - Endpunkten
  - häufig wenig Patienten
  - Selection Bias

# FULL-DOSE NEOADJUVANT ANTHRACYCLINE+IFOSFAMIDE CHEMOTHERAPY IS ASSOCIATED WITH A RFS AND OS BENEFIT IN LOCALIZED HIGH-RISK ADULT STS OF THE EXTREMITIES AND TRUNK WALL: INTERIM ANALYSIS OF A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL.

Gronchi A; Ferrari S; Quagliuolo V; Martin Broto J; Lopez Pousa A; Grignani G; Ferraresi V; Basso U; Blay JY; Tendero O; Valverde C; Rutkowski P; Merlo FD; Fontana V; Marchesi E; Ledesma P; Dei Tos AP; Bagué S; Coindre JM; Morosi C; Stacchiotti S; Donati DM, Palassini E; Palmerini E; De Sanctis R; Picci P; Bruzzi P and Casali PG

- 287 Patienten eingeschlossen
- Medianes Alter: 50 Jahre
- Mediane Tumorgröße: 10 cm
- Chemotherapie in 85% appliziert



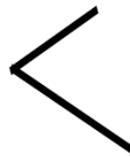
ISG-STs 1001

## Standard versus histotype-tailored CT

Homogeneous group of STS

Grade III, adult type STS  
Extremities and trunk wall  
Size  $\geq 5$  cm

R



EI x 3 → Surg ± RT

ht-CT x 3 → Surg ± RT

MRC LipoS	→ Trabectedin
Synovial S	→ HD-IFX
LeiomioS	→ GEM - DTIC
UPS	→ GEM - TAX
MPNST	→ IFX + Etoposide

# RESULTS/KONKLUSION

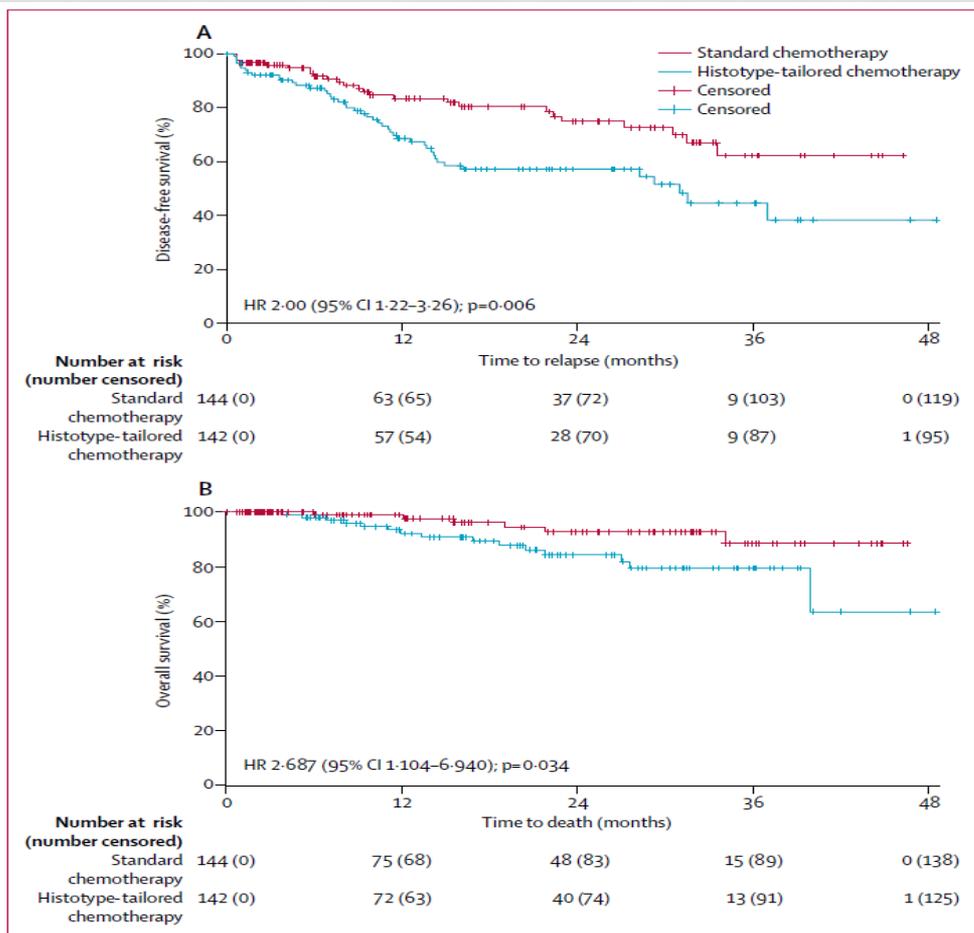


Figure 2: Disease-free survival and overall survival at 46 months from randomisation  
(A) Disease-free survival. (B) Overall survival. HR=hazard ratio.

## Konklusion:

- Studie erreichte primären Endpunkt (relapse-free-survival) nicht
- Standard-Chemo scheint neoadjuvant eine Wirksamkeit zu haben
- OS und RFS im Vergleich zu historischen Daten besser
- Bei MLPS wird Studie fortgeführt werden, um non-Inferiorität zu testen (günstigeres Toxizitätsprofil)

## Cave:

- kurzes medianes fu von 1 Jahr
- keine Aussage über Nutzen einer neoadjuvanten Chemotherapie möglich

# CHEMOTHERAPIE - NEOADJUVANT

- Facit

- > Individualentscheid an einem interdisziplinären Tumorboard
- > insbesondere bei erwarteter R1/2-Resektion zu diskutieren
- > bei Chemotherapie-sensiblen Sarkomtypen (Synovialsarkom, myxoides Liposarkom, pleomorphes undifferenziertes Sarkom)
- > Kombination mit Radiotherapie evaluieren

# NEOADJUVANTE CHEMOTHERAPIE UND HYPERTHERMIE

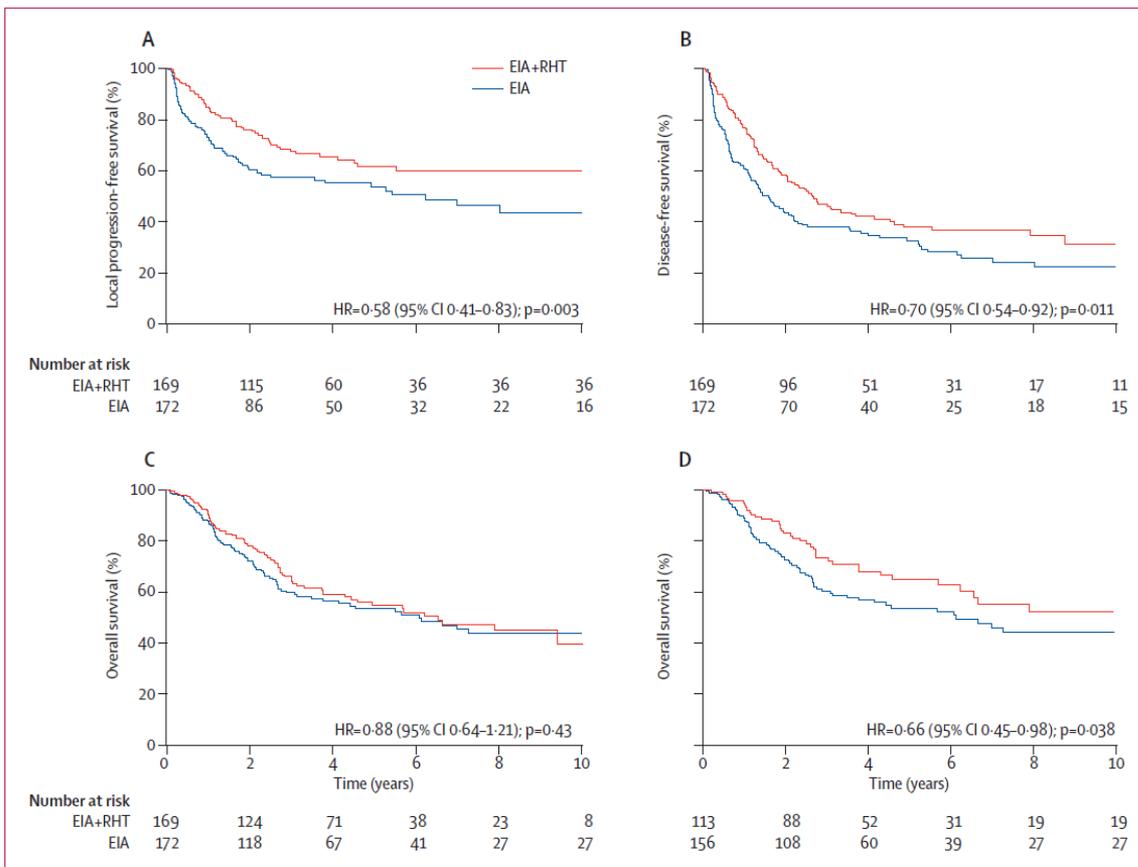


Figure 3: Kaplan-Meier estimates of local progression-free survival (A), disease-free survival (B), and overall survival in all patients randomly allocated treatment (C), and overall survival in the per-protocol-induction population (D)  
EIA=etoposide+ifosfamide+doxorubicin. RHT=regional hyperthermia.

## Resultate:

- Ansprechrates: 28.8% vs 12.7%
- LPFS nach 2 Jahren: 76% vs 61%
- DFS: HR 0.70 (95% CI 0.54-0.92, p=0.011)
- Overall survival did not differ between the groups (HR 0.88, 95% CI 0.64-1.21; p=0.43)
- OS in Patienten, welche ganze Therapie hatten: HR 0.66, 95% CI 0.45-0.98, p=0.038)

## Cave:

- 56% nicht-Extremitätensarkome
- 80% davon abdominalen Lokalisation
- Kein Arm ohne Chemotherapie

# FRAGEN???



Berner Münster